

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В.Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МЕХТІЄВА ФАТМА БАРАТ КИЗИ

УДК:[616.12-008.331.1+616.379-008.64]
-056.257:616.12-008.46-07:616.15-078:57.083.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ
СЕРЦЯ ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НА ПІДСТАВІ ВИВЧЕННЯ
ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ**

спеціальність 222 Медицина

галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Ф.Б. Мехтієва

Науковий керівник: **Більченко Олександр Вікторович**, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Мехтієва Ф.Б. Оптимізація лікування хворих з коронарною хворобою серця після реваскуляризації на підставі вивчення дисинхронії міокарду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (22 Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, 2024.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі внутрішньої медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Дисертація присвячена оптимізації ведення хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводиться реваскуляризація коронарних артерій шляхом підвищення ефективності прогнозування несприятливих подій та розвитку хронічної серцевої недостатності, індивідуалізації прийняття рішення щодо проведення процедури реваскуляризації у хворих з ішемічною хворобою серця на підставі вивчення механічної дисинхронії міокарду.

Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні задачі: оцінити наявність механічної дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця, зв'язки дисинхронії міокарду з характеристиками хворих та клінічним перебігом ішемічної хвороби серця, вивчити зв'язки дисинхронії міокарду з морфофункціональними показниками серця та станом гемодинаміки у хворих з ішемічною хворобою серця, провести оцінку факторів, які впливають на розвиток дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця, визначити наявність зв'язків дисинхронії міокарду із супутніми захворюваннями, ліпідним, вуглеводним обміном та функцією нирок у хворих на ішемічну хворобу серця, оцінити на підставі 3 річного спостереження вплив дисинхронії міокарду на ускладнення реваскуляризації, серцево-судинні події, прогресування та розвиток серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця, оцінити вплив

процедури реваскуляризації та фармакотерапії на дисинхронію міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця та запропонувати оптимізацію ведення хворих з ІХС та ДМ.

Для досягнення поставленої мети в дослідження були включені 137 хворих (106 чоловіків та 31 жінка, вік хворих від 31 до 81 років), серед яких 121 з ішемічною хворобою серця, яким проводилась процедура реваскуляризації у віці $56,2 \pm 9,7$ років. У 64,1% хворих діагностована супутня артеріальна гіпертезія, 60,5% мали хронічну серцеву недостатність, 44,0% супутній цукровий діабет 2 типу. Дослідження проведено в дві фази. 1-ша фаза – одномоментне відкрите нерандомізоване контрольоване дослідження. 2-га фаза – проспективне відкрите 3-річне порівняльне дослідження в паралельних групах.

Пацієнтів розподілили на 3 групи в залежності від наявності дисинхронії міокарду: 1 група (основна) – ішемічна хвороба серця з дисинхронією міокарду, 2 група (порівняння) ішемічна хвороба серця без дисинхронії міокарду. В третю групу порівняння увійшли пацієнти, яким проведена коронарографія та виключена ІХС. 17 практично здорових осіб склали групу контролю у яких було проведено визначення нормальних показників механічної ДМ.

Всім хворим до проведення коронарографії визначали показники механічної дисинхронії міокарду: SPWMD (затримку активації задне-бічної стінки лівого шлуночка), APEI (час передвигнання в аорту, RPEI (час передвигнання в легеневу артерію), IVMD (інтервентрикулярна механічна затримка) котра включає запис вихідного тракту ЛШ (верхівковий 5-камерний вид) і вихідного тракту ПШ (парастернальний вид магістральних судин за короткою віссю) і обчислення різниці в часі між початком зубця Q на ЕКГ і початком відтоку ЛШ і часом між початком Q і початком відтоку ПШ, LVFT (час наповнення лівого шлуночка), LVET (час вигнання з лівого шлуночка), IVRT (час ізовольомічного розслаблення ЛШ), DT (час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків), To (час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості), To-SD (середньоквадратичне відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ), Ts

(час до піку систолічної швидкості), Ts-SD середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ - (індекс Yu) за допомогою УЗД серця згідно міжнародних рекомендацій Американської спільноти з ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярного зображення.

Виявлено, що частота наявності механічної дисинхронії міокарду значно вище у хворих з ішемічною хворобою серця в порівнянні з хворими без ІХС (41,3% проти 6,2% відповідно). Збільшення проявів механічної ДМ і хворих на ІХС було пов'язано зі ступенем оклюзії та кількістю уражених коронарних артерій. Показники дисинхронії міокарду мали тісний достовірний зв'язок з фракцією викиду та розмірами лівого шлуночка, також показники діастолічної дисфункції мали кореляцію з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка.

Було показано, що хоча частота виявлення ДМ однакова у жінок та чоловіків, проте показники діастолічної дисфункції міокарду ЛШ були достовірно більше у жінок в порівнянні з чоловіками.

Наявність у хворих з ІХС ДМ мала достовірний зв'язок з супутньою дисліпідемією, ХСН, фібриляцією передсердь та хронічною хворобою нирок, проте був відсутній достовірний зв'язок з супутньою артеріальною гіпертензією, супутнім ЦД 2 типу та ожирінням. Показники дисинхронії міокарду у хворих на ІХС мали достовірну кореляцію з рівнем NT-proBNP та рШКФ.

Виявлено, що хворі з ІХС, в яких була діагностована дисинхронія міокарда на момент включення в дослідження мали тенденцію до більшої кількості несприятливих серцево-судинних подій. Після проведення ЧКВ у 18% хворих було діагностовано зникнення ознак ДМ, крім того, у них спостерігалась тенденція до зменшення кількості несприятливих серцево-судинних подій в порівнянні з хворими у яких після реваскуляризації залишались прояви ДМ.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлено збільшення проявів міжшлуночкової та внутрішньо-шлуночкової дисинхронії міокарду у хворих з ІХС та достовірний зв'язок її з морфо-функціональними показниками

лівого шлуночка - ФВ, КДО та КСО лівого шлуночка. Доповнені дані щодо наявності ознак міжшлуночкової та внутрішньо-шлуночкової дисинхронії у хворих ІХС з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка.

Вперше доведено зв'язок проявів ДМ у хворих з ІХС з кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх оклюзії, а саме, у хворих з повною оклюзією КА дисинхронія міокарду проявлялась затримкою активації задне-бічної стінки лівого шлуночка, збільшенням часу передізнання в аорту, достовірним збільшенням інтравентрикулярної механічної затримки та збільшенням часу до піку систолічної швидкості та ознаками ДМ пов'язаними з діастолічною дисфункцією ЛШ. Отримані нові дані про те, що хворі з ІХС та ураженням 3-х коронарних артерій, мали значно більшу частоту виявлення ДМ (52%) в порівнянні з хворими без ураження КА та ураженням 1-ї або 2-х КА, при цьому, показники внутрішньо-шлуночкової, міжшлуночкової та атріо-вентрикулярної ДМ мали достовірний зв'язок з ураженням 3-х КА та SYNTAX SCORE.

Вперше показано збільшення у жінок в порівнянні з чоловіками показників ДМ, пов'язаної з діастолічною дисфункцією міокарду ЛШ: часу ізовольомічного розслаблення ЛШ та часу уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків та доведено, що ДМ у хворих з ІХС мала достовірний зв'язок з супутньою дисліпідемією, ХСН, фібриляцією передсердь та ХХН. Співвідношення шансів наявності ДМ у хворих з ХСН збільшувалось у 23 рази, а для фібриляції передсердь становило 9,3, при цьому ДМ мала достовірну кореляцію середньої сили з рівнем NT-proBNP. У хворих ІХС із супутньою ХХН вперше виявлено достовірні зміни показників міжшлуночкової дисинхронії міокарду, які мали слабку, проте достовірну кореляцію з рШКФ.

Вперше шляхом проспективного спостереження на протязі в середньому 3-х років було показано тенденцію до більшої кількості несприятливих серцево-судинних подій (смерть, інфаркт міокарду, інсульт, повторна реваскуляризація, госпіталізація з приводу СН, порушення серцевого ритму) у хворих ІХС з ДМ за

рахунок збільшення кількості госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності.

Вперше доведено зменшення на 18% кількість хворих ІХС з дисинхронією міокарду після проведення реваскуляризації (ЧКВ) та достовірне зменшення після реваскуляризації в групі з ДМ часу передвигнання в аорту та зменшення міжшлуночкової механічної затримки, достовірне збільшення часу наповнення ЛШ, як і часу вигнання з лівого шлуночка. Отримані нові дані про тенденцію до меншої кількості несприятливих серцево-судинних подій за рахунок зменшення частоти госпіталізації з приводу СН на протязі 3-х років спостереження у хворих ІХС, в яких після проведення реваскуляризації зникли прояви ДМ в порівнянні з хворими у яких після проведення ЧКВ залишалась дисинхронія міокарду. Доповнені дані про відсутність достовірних зв'язків прийому різних класів препаратів оптимальної фармакотерапії у хворих з ІХС та окремими показниками дисинхронії міокарду.

Практичне значення отриманих результатів. Для оцінки ризику та прогнозування ураження 3-х коронарних артерій у хворих з ІХС рекомендовано використання комбінації факторів, а саме, наявності дисинхронії міокарду, ФВЛШ ($< 50\%$), показників IVMD (≥ 40 мс), Ts-SD (> 215 мс) та E/A ($< 1,0$) для прогнозування ураження 3-х коронарних артерій. Згідно проведеного ROC аналізу предикторних можливостей комбінації показників дисинхронії міокарду у відношенні прогнозування 3-х судинного ураження КА чутливість становила (Se=0,89%) та специфічність (Sp=0,87%). Для стратифікації ризику розвитку та перебігу серцевої недостатності (госпіталізацій з приводу декомпенсації СН) на протязі 3-х років рекомендується визначати у хворих з ІХС наявність механічної дисинхронії міокарду та окремих показників внутрішньо-шлуночкової, міжшлуночкової та атріо-вентрикулярної механічної ДМ. Для оптимізації лікування хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця рекомендовано визначення наявності у них механічної дисинхронії міокарду та відхилення від нормальних значень окремих показників, а саме: внутрішньо-шлуночкової (APEI

≥ 140 мс, LVFT менше 40% та LVET, мс) та міжшлуночкової (IVMD ≥ 40 мс) з метою проведення відбору хворих високого ризику, у яких реваскуляризація коронарних артерій дає кращий результат. Визначення показників ДМ АРЕІ, LVFT та LVET дозволяє провести селекцію хворих зі стабільною коронарною хворобою серця високого ризику, у яких реваскуляризація коронарних артерій дає найбільший результат.

Ключові слова: дисинхронія міокарду, ішемічна хвороба серця, реваскуляризація, 3-х судинне ураження, хронічна серцева недостатність, систолічна дисфункція, діастолічна дисфункція, коронарні артерії, коронарографія, SYNTAX SCORE, фібриляція передсердь.

ANNOTATION

Mehtiyeva F.B. Optimization of the treatment of patients with coronary heart disease after revascularization based on the study of myocardial dyssynchrony.– Qualified scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine (22 Health Care). – V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2024.

The dissertation work was performed at the Department of Internal Medicine of the V. N. Karazin Kharkiv National University.

The dissertation is dedicated to optimizing the management of patients with coronary artery disease undergoing coronary artery revascularization by increasing the effectiveness of predicting adverse events and the development of chronic heart failure, individualizing decision-making regarding the revascularization procedure in patients with coronary artery disease based on the study of mechanical myocardial dyssynchrony.

To achieve the goal, the following tasks were set: to evaluate the presence of mechanical dyssynchrony of the myocardium in patients with coronary heart disease, the relationship of myocardial dyssynchrony with the characteristics of patients and the clinical course of coronary heart disease, to study the relationship of myocardial dyssynchrony with the morpho-functional indicators of the heart and the state hemodynamics in patients with coronary heart disease, to assess the factors that influence the development of myocardial dyssynchrony in patients with coronary heart disease, to determine the presence of connections of myocardial dyssynchrony with concomitant diseases, lipid and carbohydrate metabolism, and kidney function in patients with coronary heart disease, to evaluate, based on a 3-year follow-up, the impact of myocardial dyssynchrony on complications of revascularization, cardiovascular events, progression and development of heart failure in patients with coronary heart disease, to evaluate the impact of the revascularization procedure and

pharmacotherapy on myocardial dyssynchrony in patients with coronary heart disease and to propose optimization of patient management with CHD and DM.

To achieve the goal, 137 patients (106 men and 31 women, aged 31 to 81 years) were included in the study, including 121 with coronary heart disease who underwent a revascularization procedure at the age of 56.2 ± 9.7 years. 64.1% of patients were diagnosed with concomitant arterial hypertension, 60.5% had chronic heart failure, and 44.0% had concomitant type 2 diabetes. The research was conducted in two phases. The 1st phase is a one-time open non-randomized controlled study. The 2nd phase is a prospective open 3-year comparative study in parallel groups.

Patients were divided into 3 groups depending on the presence of myocardial dyssynchrony: group 1 (main) - coronary heart disease with myocardial dyssynchrony, group 2 (comparison) coronary heart disease without myocardial dyssynchrony. The third comparison group included patients who underwent coronary angiography and excluded CAD. 17 practically healthy people made up the control group in which normal indicators of mechanical DM were determined.

Before coronary angiography, indicators of mechanical myocardial dyssynchrony were determined for all patients: SPWMD (delayed activation of the posterior-lateral wall of the left ventricle), APEI (aortic transit time), PPEI (pulmonary artery transit time), IVMD (interventricular mechanical delay), which includes the recording of the outflow tract LV (apical 5-chamber view) and LV outflow tract (parasternal short-axis view of main vessels) and calculation of the time difference between the beginning of the Q wave on the ECG and the beginning of LV outflow and the time between the beginning of Q and the beginning of LV outflow, LVFT (filling time left ventricle), LVET (left ventricular ejection time), IVRT (LV isovolumic relaxation time), DT (deceleration time of early ventricular filling flow), To (time from the beginning of the QRS complex to the beginning of the peak systolic velocity), To-SD (root mean square deviation of the time to the onset of LV systolic velocity), Ts (time to the peak of systolic velocity), Ts-SD of the mean square deviation of the time to the peak of LV systolic velocity - (Yu index) using cardiac ultrasound according to the international

recommendations of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging .

It was found that the frequency of presence of mechanical dyssynchrony of the myocardium is significantly higher in patients with ischemic heart disease compared to patients without coronary heart disease (41.3% vs. 6.2%, respectively). The increase in the manifestations of mechanical DM and patients with CAD was associated with the degree of occlusion and the number of affected coronary arteries. Indicators of myocardial dyssynchrony had a close reliable relationship with ejection fraction and left ventricular size, and indicators of diastolic dysfunction correlated with hypertrophy of the left ventricular myocardium.

It was shown that although the frequency of detection of DM is the same in women and men, the indicators of diastolic dysfunction of the LV myocardium were significantly higher in women compared to men.

The presence of DM in patients with CHD was significantly associated with concomitant dyslipidemia, CHF, atrial fibrillation, and chronic kidney disease, but there was no significant association with concomitant arterial hypertension, concomitant type 2 diabetes, and obesity. Indicators of myocardial dyssynchrony in patients with coronary artery disease had a significant correlation with the level of NT-proBNP and GFR.

It was found that patients with coronary artery disease who were diagnosed with myocardial dyssynchrony at the time of inclusion in the study had a tendency to a greater number of adverse cardiovascular events. After PCI, 18% of patients were diagnosed with the disappearance of signs of DM, in addition, they had a tendency to decrease the number of adverse cardiovascular events in comparison with patients who had DM manifestations after revascularization.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, an increase in the manifestations of interventricular and intraventricular dyssynchrony of the myocardium in patients with coronary heart disease and its reliable connection with the morpho-

functional indicators of the left ventricle - EFLV, EDV and ESV of the left ventricle were revealed. Added data on the presence of signs of interventricular and intraventricular dyssynchrony in patients with coronary heart disease with hypertrophy of the myocardium of the left ventricle.

For the first time, the relationship between the manifestations of DM in patients with coronary artery disease and the number of affected coronary arteries and the degree of their occlusion was proven, namely, in patients with complete CA occlusion, myocardial dyssynchrony was manifested by a delay in the activation of the posterior-lateral wall of the left ventricle, an increase in the time of pre-ejection into the aorta, a significant increase in interventricular mechanical delay and increased time to peak systolic velocity and signs of DM associated with LV diastolic dysfunction. New data were obtained that patients with coronary artery disease and damage to 3 coronary arteries had a significantly higher frequency of detection of DM (52%) compared to patients without CA damage and damage to the 1st or 2nd CA, at the same time, indicators of intra-ventricular, interventricular and atrio-ventricular DM had a reliable relationship with damage to 3 CAs and SYNTAX SCORE.

For the first time, an increase in the indicators of DM associated with diastolic dysfunction of the LV myocardium was shown in women compared to men: the time of isovolumic relaxation of the LV and the time of slowing down of the flow of early filling of the ventricles, and it was proved that DM in patients with coronary heart disease had a reliable connection with concomitant dyslipidemia, CHF, atrial fibrillation and CKD. The odds ratio for the presence of DM in patients with CHF increased 23 times, and for atrial fibrillation it was 9.3, while DM had a reliable correlation of medium strength with the level of NT-proBNP. For the first time, reliable changes in indicators of interventricular dyssynchrony of the myocardium, which had a weak, but reliable correlation with GFR, were found in patients with coronary artery disease with concomitant CKD.

For the first time, through prospective observation over an average of 3 years, a tendency to a greater number of adverse cardiovascular events (death, myocardial

infarction, stroke, repeated revascularization, hospitalization due to HF, heart rhythm disturbances) was shown in CAD patients with DM due to an increase in the number of hospitalizations due to decompensation of heart failure.

For the first time, an 18% reduction in the number of coronary heart disease patients with myocardial dyssynchrony after revascularization (PCI) and a significant reduction after revascularization in the group with DM in the time of movement to the aorta and a decrease in interventricular mechanical delay, a significant increase in LV filling time, and the time of ejection from the left ventricle were proven for the first time. New data were obtained on the tendency to a smaller number of adverse cardiovascular events due to a decrease in the frequency of hospitalization for HF during the 3-year follow-up period in patients with coronary heart disease in whom the manifestations of DM disappeared after revascularization compared to patients in whom after PCI remained myocardial dyssynchrony. Supplemented data on the absence of reliable connections between the use of different classes of drugs of optimal pharmacotherapy in patients with coronary artery disease and certain indicators of myocardial dyssynchrony.

Practical significance of the results obtained. To assess the risk and predict damage to 3 coronary arteries in patients with coronary artery disease, it is recommended to use a combination of factors, namely, the presence of myocardial dyssynchrony, LVEF ($< 50\%$), IVMD indicators (≥ 40 ms), Ts-SD (> 215 ms) and E/A (< 1.0) to predict damage to 3 coronary arteries. According to the ROC analysis of the predictive capabilities of the combination of indicators of myocardial dyssynchrony in terms of predicting 3 vascular lesions of the CA, sensitivity was ($Se=0.89\%$) and specificity ($Sp=0.87\%$). In order to stratify the risk of the development and course of heart failure (hospitalizations due to HF decompensation) over the course of 3 years, it is recommended to determine the presence of mechanical dyssynchrony of the myocardium and individual indicators of intraventricular, interventricular, and atrioventricular mechanical DM in patients with coronary artery disease. In order to optimize the treatment of patients with stable coronary heart disease, it is recommended

to determine the presence of mechanical dyssynchrony of the myocardium and deviation from the normal values of individual indicators, namely: intraventricular (APEI \geq 140 ms, LVFT less than 40% and LVET, ms) and interventricular (IVMD \geq 40 ms) in order to select high-risk patients in whom revascularization of coronary arteries gives a better result. Determining DM APEI, LVFT and LVET parameters allows selection of high-risk patients with stable coronary heart disease in whom revascularization of coronary arteries gives the greatest result.

Key words: myocardial dyssynchrony, ischemic heart disease, revascularization, 3-vessel lesion, chronic heart failure, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, coronary arteries, coronary angiography, SYNTAX SCORE, atrial fibrillation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

- 1) Мехтієва Ф.Б., Більченко О.В. Оцінка механічної дисинхронії міокарду у хворих з різними формами коронарної хвороби серця, яким проводилась реваскуляризація.// УЖМБС 2022, Випуск 7(5) С. 119–123
DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.119>
(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)
- 2) Більченко О.В., Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О. Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця.// Медицина невідкладних станів. – 2023. Том. 19 - №4 С. 39-46 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)
- 3) Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко О. В. Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка та кількості уражених коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2024. Т. 32. № 1(48). С. 40–48 DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-04>
(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)
- 4) Фатма Мехтієва, Більченко О.В. Вплив реваскуляризації коронарних артерій на механічну дисинхронію міокарду лівого шлуночка у хворих з коронарною

хворобою серця. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2024. № 1. С. 57–62. DOI <https://doi.org/10.15407/internalmed2024.01.057>.

(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертаційної роботи:

- 1) Мехтієва Ф.Б., Більченко О.В. Зв'язок дисинхронії міокарду зі статтю у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development”, (December 16-18. 2022), Geneva, Switzerland. – p. 303-303. DOI: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження публікації)

- 2) Мехтієва Ф.Б. Зв'язок дисинхронії міокарду з фібриляцією передсердь у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Матеріали Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України. Київ 15-17 травня 2024 року. Аритмологія. – 2024. - №2. – с. 37-38.

(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження публікації)

- 3) Mehtieva F., Bilchenko O.V. The relationship of myocardial dysynchronia with arterial hypertension in patients with ischemic heart disease. XXVIII International scientific and practical conference «Prospects of Innovative Development in Science and Technology» (June 19-21, 2024) Gothenburg, Sweden. International Scientific

Unity, 2024. 233 p. - p. 136-138. ISBN 978-617-8427-20-7 <https://isu-conference.com/>

(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження публікації).

- 4) Mehtieva F., Bilchenko O.V. The relationship of myocardial dysynchronia with chronic kidney disease in patients with ischemic heart disease. XXIX International scientific and practical conference «Science and Technology of the Future: Advanced Views» (June 26-28, 2024) Madrid, Spain. International Scientific Unity, 2024. p. 102-104. ISBN 978-617-8427-21-4 <https://isu-conference.com/> *(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження публікації).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ. МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ.....	32
1.1 Реваскуляризація у хворих на ішемічну хворобу серця, вплив на тривалість життя та розвиток ускладнень.....	32
1.2 Дисинхронія міокарду, її прогностичне значення та роль в розвитку хронічної серцевої недостатності.....	44
1.3 Можливості лікування дисинхронії міокарду, невирішені проблеми та перспективи оптимізації лікування.....	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	57
2.1 Дизайн дослідження.....	57
2.2 Загальна характеристика хворих та груп дослідження.....	60
2.3 Методи дослідження.....	64
2.3.1 Загальноклінічні методи дослідження.....	64
2.3.2 Лабораторні методи дослідження.....	66
2.3.3 Інструментальні методи дослідження.....	67
2.3.4 Методи статистичної обробки результатів.....	74
РОЗДІЛ 3. ЗВ'ЯЗОК ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ, СТРУКТУРОЮ СЕРЦЯ ТА СТАНОМ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ.....	79
3.1 Оцінка механічної дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця та зв'язок з ураженням коронарних артерій.....	80

3.2 Зв'язок механічної дисинхронії міокарду зі структурою серця та показниками гемодинаміки у хворих з ішемічною хворобою серця.....	95
РОЗДІЛ 4. ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ТА ЗВ'ЯЗОК ЇЇ ІЗ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ.....	102
4.1 Зв'язок дисинхронії міокарду з демографічними характеристиками у хворих на ішемічну хворобу серця.....	102
4.2 Зв'язок дисинхронії міокарду з серцево-судинними факторами ризику та супутніми захворюваннями у хворих на ішемічну хворобу серця.....	106
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ВПЛИВ ПРОЦЕДУРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ.....	124
5.1 Прогностичне значення дисинхронії міокарду у відношенні несприятливих подій у хворих на ішемічну хворобу серця.....	124
5.2. Вплив процедури реваскуляризації та оптимальної фармакотерапії на дисинхронію міокарду та прогноз у хворих на ішемічну хворобу серця.	127
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ...	137
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТКИ.....	175

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

2BE	двовимірна ехокардіографія
3BE	тривимірна ехокардіографія
99mTc	технецій, ізотоп 99
201Tl	талій, ізотоп 201
АГ	артеріальна гіпертензія
АКШ	аорто-коронарне шунтування
АМР	антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АТ	артеріальний тиск
БКК	блокатори кальцієвих каналів
БРА	блокатори рецепторів ангіотензину
ВАЗ	вентрикуло-артеріальний зв'язок
ГІМ	гострий інфаркт міокарда
ГКС	гострий коронарний синдром
ДД	діастолічна дисинхронія
ДМ	дисинхронія міокарду
ЕКГ	електрокардіографія
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗАС	загальний аналіз сечі
ЗХ	загальний холестерин
ІАПФ	інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІМТ	індекс маси тіла
ІНЗКТГ	інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози
ІС	індекс сферичності
ІХС	ішемічна хвороба серця
КХС	коронарна хвороба серця
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	лівий шлуночок

МДЛШ	механічна дисинхронія лівого шлуночка
МЕЛШ	механічна ефективність лівого шлуночка
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НПД	нітрати пролонгованої дії
ОКА	оклюзована коронарна артерія
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
РФК	резерв фракційного кровотоку
САТ	сistolічний артеріальний тиск
СД	сistolічна дисинхронія
СДЛШ	сistolічна дисфункція лівого шлуночка
СН	серцева недостатність
СНзбФВ	серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССП	серйозні серцеві події
ССС	серцево-судинна смертність
СРТ	серцева ресинхронізуюча терапія
ТГ	тригліцериди
ТІА	транзиторна ішемічна атака
ТНН	термінальна ниркова недостатність
ФВЛШ	фракція викиду лівого шлуночка
ФВП	фракція внутрішнього потоку
ХКС	хронічний коронарний синдром
ХСН	хронічна серцева недостатність
ХТО	хронічна тотальна оклюзія
ЦД	цукровий діабет
ЧКВ	черезшкірні коронарні втручання
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації
АРЕІ	час передвигнання в аорту

CHD	коронарна хвороба серця
CURE-SVD	параметр оцінки коефіцієнта рівномірності окружності
DT	час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків
E/A	співвідношення піків трансмітрального кровотоку
EACTS	Європейська Асоціація кардіо-торакальних хірургів
ESC	Європейське Товариство кардіологів
FFR	фракційний резерв кровотоку
Hb	гемоглобін
HbA_{1c}	глікозильований гемоглобін
IVMD	інтервентрикулярна механічна затримка
IVRT	час ізовольомічного розслаблення лівого шлуночка
LAO	ліва передня коса проекція
LCA	ліва коронарна артерія
LVET	час вигнання з лівого шлуночка
LVFT	час наповнення лівого шлуночка
NOMI	необструктивний інфаркт міокарду
NSTEMI	інфаркт міокарду без елевації сегменту ST на ЕКГ
NTpro-BNP	церебральний натрійуретичний пептид
OMI	обструктивний інфаркт міокарду
OR	співвідношення шансів
PPEI	час передвигнання в легеневу артерію
PPGs	градієнт тиску гіперемічного відступу
RAO	права передня коса проекція
SET	сistolічний час викиду
SPBW	ширина смуги фази стресу
SPECT	однофотонна емісійна комп'ютерна томографія міокарда
SPWMD	затримка активації задне-бічної стінки лівого шлуночка
STEMI	інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST на ЕКГ
To	час від початку QRS до початку пікової систолічної

	швидкості
To-SD	середньоквадратичного відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ
Ts	час до піку систолічної швидкості
Ts-SD	середньоквадратичне відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті в Україні, як і в більшості країн світу [1-3]. В останні десятиліття досягнуто значних успіхів в зниженні серцево-судинної смертності (ССС) та захворюваності, як за рахунок боротьби з факторами ризику серцево-судинних захворювань, так і впровадження новітніх технологій, таких як реваскуляризація коронарних артерій шляхом черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) [4].

Проте, хоча у хворих з гострими коронарними синдромами (ГКС) значний позитивний вплив реваскуляризації на ССС та інші несприятливі події не викликає сумнівів [5], залишається не визначеним, чи покращує реваскуляризація за допомогою черезшкірних коронарних втручань прогноз у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) без ознак дисфункції лівого шлуночка [6], оскільки у цих хворих декілька досліджень не змогли довести переваг реваскуляризації в порівнянні з оптимальною фармакотерапією по впливу на смертність та госпіталізації внаслідок хронічної серцевої недостатності (ХСН) [7-8]. Тому, поліпшення належного виявлення пацієнтів із ІХС із ризиком розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій (ССП) та визначення результатів лікування вимагатиме розробки персоналізованої стратегії прийняття клінічних рішень [9]. Проводяться численні дослідження, щоб визначити, які підгрупи пацієнтів з ішемією міокарду мають більшу ймовірність отримати користь від ЧКВ, зокрема, пацієнти з вогнищевим або дифузним захворюванням [10] або пацієнти з вразливими бляшками [11].

Перспективним напрямком покращення відбору хворих на реваскуляризацію є визначення у них дисинхронії міокарду (ДМ), яка означає нерівномірність механічного скорочення та розслаблення в різних сегментах шлуночка [12]. Однією з основних задач реваскуляризації є відновлення скорочувальності міокарду, однак, наразі не розроблені методи індивідуалізованої оцінки скорочувальності міокарду, прийнятні для рутинної клінічної практики.

Одним з перспективних методів, який інтенсивно вивчається також є оцінка механічної та/або електричної дисинхронії міокарду. Механічна дисинхронія лівого шлуночка (ДМЛШ) визначається різницею в часі механічного скорочення або розслаблення між різними сегментами лівого шлуночка (ЛШ) [13]. Наразі мало досліджень вивчали роль діастолічної дисинхронії, проте останні дані свідчать про високу поширеність та більший прогностичний вплив, ніж визнавали раніше [12].

Механічна дисинхронія відрізняється від електричної дисинхронії, вимірюваної тривалістю QRS, і викликає все більший інтерес через її асоціацію з гіршим прогнозом та потенційною роллю у відборі пацієнтів для проведення серцевої ресинхронізуючої терапії (СРТ). Наявність електричної дисинхронії вже є практичним інструментом для визначення категорії хворих з ХСН, для яких показано проведення ресинхронізуючої терапії [14]. Проте дані щодо застосування цього показника у хворих з ІХС, яким проводиться реваскуляризація та показників механічної дисинхронії не визначені. Деякі експерти вважають, що оцінка ДМ у хворих з ІХС та дисфункцією лівого шлуночка може доповнювати електрокардіографічне дослідження і клінічні критерії та покращувати відбір пацієнтів для СРТ [15].

За даними обмеженої кількості досліджень, майже одна третина пацієнтів з ІХС мала значну ДМ, яка асоціювалася з попереднім інфарктом міокарда, наявністю ішемії міокарда і 3-х судинним ураженням [16], та мала негативний вплив на прогноз [17]. Поширеність та прогностичне значення діастолічної та систолічної дисинхронії у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та супутньою ХСН недостатньо вивчені [12]. Було показано, що у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та супутньою ХСН спостерігалася вдвічі більша частота виявлення механічної дисинхронії, ніж у пацієнтів із ІХС без серцевої недостатності (діастолічна дисинхронія спостерігалась у 28,8% хворих із ішемічною хворобою серця та супутньою ХСН проти 14,7% у пацієнтів із ІХС без серцевої недостатності) [13].

Дані щодо впливу реваскуляризації на ДМ у хворих зі стабільною ІХС контроверсійні. В одному дослідженні наявність у хворих ДМ не залежала від попередньо проведеної реваскуляризації [18], в іншому ретроспективному дослідженні отримані обнадійливі дані щодо покращення прогнозу у хворих з ІХС, в яких реваскуляризація призвела до зменшення проявів ДМ [19].

Виходячи з цього, вивчення механічної дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводиться реваскуляризація є перспективним напрямком вирішення важливої соціальної та клінічної проблеми кардіології: розробки персоналізованої стратегії відбору хворих з ІХС на проведення ЧКВ, покращення прогнозу та попередження розвитку серцевої недостатності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової прикладної НДР кардіології, терапії та нефрології ХМАПО «Оптимізація лікування ХСН на підставі вивчення механізмів розвитку та корекції дисинхронії міокарду (номер державної реєстрації: 0117U000585) та «Патогенетичні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності та методи її корекції у хворих з коронарною хворобою серця», (номер державної реєстрації: 0122U600032). Робота розглянута і дозволено її проведення комісією з питань біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти та (протоколи № 3 засідання від 22.10.2020 р.).

Мета роботи. Оптимізація методів індивідуалізованої терапії хворих на ішемічну хворобу серця, що підлягають реваскуляризації на підставі оцінки дисинхронії міокарду, факторів, які на неї впливають та залежності від неї клінічного перебігу та ускладнень.

Завдання дослідження:

1. Оцінити наявність механічної дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця, зв'язки дисинхронії міокарду з характеристиками хворих та клінічним перебігом ішемічної хвороби серця.

2. Вивчити зв'язки дисинхронії міокарду з морфо-функціональними показниками серця та станом гемодинаміки у хворих з ішемічною хворобою серця.
3. Провести оцінку факторів, які впливають на розвиток дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця.
4. Визначити наявність зв'язків дисинхронії міокарду із супутніми захворюваннями, ліпідним, вуглеводним обміном та функцією нирок у хворих на ішемічну хворобу серця.
5. Оцінити на підставі 3 річного спостереження вплив дисинхронії міокарду на ускладнення реваскуляризації, серцево-судинні події, прогресування та розвиток серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця.
6. Оцінити вплив процедури реваскуляризації та фармакотерапії на дисинхронію міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця та запропонувати оптимізацію ведення хворих з ІХС та ДМ.

Об'єкт дослідження: механічна дисинхронія міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця, що підлягають реваскуляризації коронарних артерій.

Предмет дослідження: показники дисинхронії міокарду, клінічний перебіг ішемічної хвороби серця, реваскуляризація, СС події, хронічна серцева недостатність, функція нирок, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, показники гемодинаміки.

Методи досліджень:

Загальноклінічні – збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация, антропометричні виміри зросту, ваги з розрахунком індексу маси тіла, окружності талії, вимірювання «офісного» АТ.

Лабораторні методи дослідження – клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, альбумінурії в сечі; біохімічні аналізи крові включали визначення глікемії натще та після навантажувального 2-годинного тесту, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідний профіль, креатинін плазми з розрахунком ШКФ, сечова кислота плазми, рівень електролітів (натрій, калій), трансаміази печінкові (АсТ, АлТ), високо-чутливого тропоніну, NT-proBNP.

Інструментальні методи дослідження – коронароангіографія, ЕКГ, стрес-ЕКГ, ультразвукове дослідження серця з визначення параметрів дисинхронії міокарду;

Статистичні методи – тест Колмогорова-Смірнова, середнє значення, стандартизоване середнє значення, медіана, однофакторний дисперсійний аналіз, біномінальний регресійний аналіз, t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок, тест Краскала-Уолліса, кореляції Пірсона для нормального розподілу та рангова кореляція Спірмана, таблиці спряженості, ROC-аналіз, процедура Каплана-Майєра.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше виявлено збільшення проявів міжшлуночкової та внутрішньо-шлуночкової дисинхронії міокарду у хворих з ІХС та достовірний зв'язок її з морфо-функціональними показниками лівого шлуночка - ФВ, КДО та КСО лівого шлуночка. Доповнені дані щодо наявності ознак міжшлуночкової та внутрішньо-шлуночкової дисинхронії у хворих ІХС з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка.

Вперше доведено зв'язок проявів ДМ у хворих з ІХС з кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх оклюзії, а саме, у хворих з повною оклюзією КА дисинхронія міокарду проявлялась затримкою активації задне-бічної стінки лівого шлуночка, збільшенням часу передізнання в аорту, достовірним збільшенням інтравентрикулярної механічної затримки та збільшенням часу до піку систолічної швидкості та ознаками ДМ пов'язаними з діастолічною дисфункцією ЛШ. Отримані нові дані про те, що хворі з ІХС та ураженням 3-х коронарних артерій, мали значно більшу частоту виявлення ДМ (52%) в порівнянні з хворими без ураження КА та ураженням 1-ї або 2-х КА, при цьому, показники внутрішньо-шлуночкової, міжшлуночкової та атрію-вентрикулярної ДМ мали достовірний зв'язок з ураженням 3-х КА та SYNTAX SCORE.

Вперше показано збільшення у жінок в порівнянні з чоловіками показників ДМ, пов'язаної з діастолічною дисфункцією міокарду ЛШ: часу ізовольомічного розслаблення ЛШ та часу уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків та

доведено, що ДМ у хворих з ІХС мала достовірний зв'язок з супутньою дисліпідемією, ХСН, фібриляцією передсердь та ХХН. Співвідношення шансів наявності ДМ у хворих з ХСН збільшувалось у 23 рази, а для фібриляції передсердь становило 9,3, при цьому ДМ мала достовірну кореляцію середньої сили з рівнем NT-proBNP. У хворих ІХС із супутньою ХХН вперше виявлено достовірні зміни показників міжшлуночкової дисинхронії міокарду, які мали слабку, проте достовірну кореляцію з рШКФ.

Вперше шляхом проспективного спостереження на протязі в середньому 3-х років було показано тенденцію до більшої кількості несприятливих серцево-судинних подій (смерть, інфаркт міокарду, інсульт, повторна реваскуляризація, госпіталізація з приводу СН, порушення серцевого ритму) у хворих ІХС з ДМ за рахунок збільшення кількості госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності.

Вперше доведено зменшення на 18% кількість хворих ІХС з дисинхронією міокарду після проведення реваскуляризації (ЧКВ) та достовірне зменшення після реваскуляризації в групі з ДМ часу передвигнання в аорту та зменшення міжшлуночкової механічної затримки, достовірне збільшення часу наповнення ЛШ, як і часу вигнання з лівого шлуночка. Отримані нові дані про тенденцію до меншої кількості несприятливих серцево-судинних подій за рахунок зменшення частоти госпіталізації з приводу СН на протязі 3-х років спостереження у хворих ІХС, в яких після проведення реваскуляризації зникли прояви ДМ в порівнянні з хворими у яких після проведення ЧКВ залишалась дисинхронія міокарду. Доповнені дані про відсутність достовірних зв'язків прийому різних класів препаратів оптимальної фармакотерапії у хворих з ІХС та окремими показниками дисинхронії міокарду.

Практичне значення отриманих результатів. Для оцінки ризику та прогнозування ураження 3-х коронарних артерій у хворих з ІХС рекомендовано використання комбінації факторів, а саме, наявності дисинхронії міокарду, ФВЛШ (< 50%), показників IVMD (≥ 40 мс), Ts-SD (> 215 мс) та E/A (< 1,0) для

прогнозування ураження 3-х коронарних артерій. Згідно проведеного ROC аналізу предикторних можливостей комбінації показників дисинхронії міокарду у відношенні прогнозування 3-х судинного ураження КА чутливість становила ($Se=0,89\%$) та специфічність ($Sp=0,87\%$). Для стратифікації ризику розвитку та перебігу серцевої недостатності (госпіталізацій з приводу декомпенсації СН) на протязі 3-х років рекомендується визначати у хворих з ІХС наявність механічної дисинхронії міокарду та окремих показників внутрішньо-шлуночкової, міжшлуночкової та атріо-вентрикулярної механічної ДМ. Для оптимізації лікування хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця рекомендовано визначення наявності у них механічної дисинхронії міокарду та відхилення від нормальних значень окремих показників, а саме: внутрішньо-шлуночкової ($APPI \geq 140$ мс, $LVFT$ менше 40% та $LVET$, мс) та міжшлуночкової ($IVMD \geq 40$ мс) з метою проведення відбору хворих високого ризику, у яких реваскуляризація коронарних артерій дає кращий результат.

Результати дослідження впроваджено в лікувальний процес відділення кардіохірургії КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», ППО "Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2" філії "центр охорони здоров'я" ПАТ «Українська залізниця», комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, кардіологічне відділення стаціонару ВСП «Університетська лікарня» ДДМУ, відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова», центру інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії стаціонару "Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті №1" філія «Центр охорони здоров'я» акціонерне товариство «Українська залізниця» (акти впровадження наведено у Додатку В).

Особистий внесок здобувачки. Дисертація є особистою роботою здобувачки. Спільно з керівником д.мед.н., професором О.В. Більченко обрано

тему, сформовано мету і завдання дослідження. Авторкою проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначена перспективність і доцільність проведення наукової роботи, сформульовано мету й задачі дослідження, розроблено дизайн дослідження. Проведено особисто обстеження 137 хворих, в тому числі 121 з ішемічною хворобою серця та визначено відповідність критеріям включення або виключення. Включеним в дослідження хворим було проведено загально-клінічне обстеження та подальше ведення хворих. Особисто проведено процедуру реваскуляризації (ЧКВ) хворим. Здобувачка особисто заповнювала первинну документацію на хворих та електронну базу даних в форматі програми Excel for Windows. Самостійно провела статистичний аналіз за допомогою стандартних статистичних програм JAMOVI 2.4.11.

Здобувачка самостійно провела аналіз отриманих даних та підготувала до публікації в фахових журналах та висвітлення на Конгресах та конференціях. Особисто написані дисертанткою всі розділи дисертації дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації за консультативної допомоги керівника професора О.В. Більченко, самостійно оформила дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи та результати досліджень опубліковані в наукових статтях, доповідались на конгресах та конференціях: The 4th International Scientific and Practical Conference “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development”, (December 16-18. 2022), Geneva, Switzerland. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>, Науково-практичній конференції Асоціації аритмологів України, Київ, 15-17 травня 2024 року, Науково-практичній конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах воєнного часу», присвяченої Дню науки, м. Харків, 23-24 травня 2024 р., XXVIII International scientific and practical conference «Prospects of Innovative Development in Science and Technology» (June 19-21, 2024) Gothenburg, Sweden. International Scientific Unity, 2024. 233 p.

<https://isu-conference.com/>, XXIX International scientific and practical conference «Science and Technology of the Future: Advanced Views» (June 26-28, 2024) Madrid, Spain. International Scientific Unity, 2024. <https://isu-conference.com/>.

Публікації. Результати проведених досліджень та основні положення дисертаційної роботи відображені в опублікованих 8 наукових працях, з них: 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних робіт, 1 стаття – в журналі, який індексується наукометричною базою SCOPUS; 4 публікації у матеріалах конференцій, з'їздів, конгресів, в тому числі в 3 зарубіжних.

Структура і об'єм дисертації. Дисертація викладена на 184 сторінках друкованого тексту (із них 150 сторінок основної частини), ілюстрована 29 таблицями і 20 рисунками. Структурно робота складається з наступних розділів: анотацій українською та англійською мовами, списку публікацій здобувачки, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів результатів власних досліджень та їх узагальнення та обговорення, висновків та практичних рекомендацій. Список літератури включає 195 використаних джерела, з них 11 кирилицею та 184 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ЯКІ ПІДЛЯГАЮТЬ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ. МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ

1.1 Реваскуляризація у хворих на ішемічну хворобу серця, вплив на тривалість життя та розвиток хронічної серцевої недостатності.

В Україні, за офіційною статистикою в 2021 році серцево-судинна смертність була основною причиною смерті та склала 66% від загальної смертності, при цьому, майже в половині від загальної кількості випадків причиною смерті зареєстрована ішемічна хвороба серця [20]. Також серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смерті в більшості країн світу. За останніми статистичними даними, ішемічна хвороба серця була найпоширенішим проявом серцево-судинних захворювань із приблизно 5,8 мільйонами нових випадків у 57 країнах-членах Європейського товариства кардіологів [2, 21].

Проте, на протязі останніх десятиліть досягнуті значні успіхи в зменшенні серцево-судинної смертності в індустріально-розвинених країнах, завдяки чому, в 12 країнах Євросоюзу серцево-судинна смертність поступила першим місцем в структурі причин смерті онкологічним захворюванням [2]. Успіхи в зменшенні серцево-судинної смертності зумовлені як успішною боротьбою з факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, так і впровадженням нових високотехнологічних методів лікування, включаючи реваскуляризацію у хворих на ішемічну хворобу серця внаслідок атеросклеротичного ураження коронарних артерій. До 40% хворих з інфарктом міокарду без елевації сегменту ST на ЕКГ (NSTEMI) та більшість хворих з елевацією сегменту ST (STEMI) підлягають реваскуляризації. У хворих з гострими коронарними синдромами

позитивний вплив реваскуляризації на ССС та інші несприятливі події не викликає сумнівів [5, 22-23].

Інвазивна стратегія стала також і стандартом ведення хворих з хронічною ІХС з високим ризиком серцево-судинних подій, оскільки вона дозволяє своєчасно діагностувати основне захворювання, виявляти анатомію ураження, надавати рекомендації щодо застосування антитромботичних препаратів та оцінювати придатність коронарної анатомії для ЧКВ або шунтування коронарних артерій [23]. На прийняття рішення про застосування інвазивної стратегії у хворого мають враховуватися різні фактори, такі як клінічна картина, супутні захворювання, серцево-судинні ризики та ризики, пов'язані з реваскуляризацією, серед яких загальний тяжкий стан хворого, ментальний статус, очікувана тривалість життя, функціональна та анатомічна тяжкість ІХС [24-26]. Реваскуляризація окрім покращення клінічних результатів які полягають у зменшенні серйозних серцевих подій, таких як серцево-судинна смерть та інфаркт міокарду, також може бути проведена з метою усунення симптомів, покращення толерантності до фізичного навантаження та якості життя [27].

Проте, залишається не визначеним, чи покращує прогноз у всіх пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця реваскуляризація за допомогою черезшкірних коронарних втручань [28]. Потенціальна перевага реваскуляризації в покращенні прогнозу базується в першу чергу на концепції, що більш важка ішемія пов'язана з більшою ймовірністю несприятливих подій, і що зменшення ішемії шляхом реваскуляризації може зменшити, відповідно, кількість серцево-судинних подій. Основні докази, що підтверджують цю концепцію, походять із досліджень з аорто-коронарного шунтування, опублікованих 30 років тому, які показали, що АКШ позитивно впливає на прогноз, включаючи смертність від усіх причин [29]. Останні дослідження викликали сумніви щодо необхідності реваскуляризації при «стабільному», хронічному коронарному синдромі, що призвело до переходу до більш консервативного підходу у веденні таких хворих [29] і, як наслідок, останні Американські клінічні рекомендації щодо

реваскуляризації тепер мають меншого рівня клас показань від Па до Пб [30-31] та, відповідно, підхід, заснований на оптимальній фармакотерапії стає більш розповсюдженим в реальній клінічній практиці.

Лікування ішемічної хвороби серця базується на припущенні, що атеросклеротичні обструкції, що обмежують кровотік, є безпосередньою причиною стенокардії та ішемії міокарда у більшості пацієнтів і є важливою мішенню для реваскуляризації [32-33]. Однак, роль реваскуляризації у зменшенні довгострокових серцевих подій у цих пацієнтів була обмежена головним чином тими, хто має ураження ствола лівої коронарної артерії, 3-судинне ураження в поєднанні з цукровим діабетом або знижену фракцію викиду лівого шлуночка. Існує також поширена думка, що епікардіальний коронарний стеноз залишається основною причиною або обов'язковою умовою стабільної стенокардії та ішемії, але все більше доказів свідчать про те, що неепікардіальні коронарні причини стенокардії та ішемії, включаючи коронарну мікросудинну дисфункцію, вазоспастичні розлади та порушення метаболізму міокарда [34-36], є більш поширеними, ніж стенози, що обмежують кровотік. Якщо концентрувати увагу тільки на усуненні стенозів, багато важливих причин ішемії не розглядаються та не діагностуються [6, 37-38].

Незважаючи на те, що реваскуляризація дійсно може зменшити випадки серцевих подій у групах високого ризику зі стабільною ішемічною хворобою серця, докази кількох рандомізованих контрольованих досліджень показали, що реваскуляризація епікардіальних коронарних обструкцій, особливо з використанням ЧКВ, не знижує смертність або захворюваність порівняно з рекомендованою медикаментозною терапією у переважної більшості стабільних пацієнтів з ІХС [39-41]. Наразі реваскуляризація рекомендована в окремих підгрупах пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які не відповідають адекватно на медикаментозне лікування, мають певний ступінь обструкції коронарних артерій або мають симптоми, що обмежують якість їхнього життя, при цьому,

вибір між ЧКВ і АКШ залежить головним чином від уражених артерій, функції серця та супутніх захворювань пацієнта [23, 31].

На даний момент доступні результати 13 рандомізованих клінічних досліджень, в яких порівнювався вплив реваскуляризації та оптимальної медикаментозної терапії на клінічні результати у хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця [41]. Проведений Soriano-Moreno DR та співавторів (2024) мета-аналіз всіх доступних досліджень та попередніх мета-аналізів показав, що більшість проаналізованих досліджень були низької методологічної якості та мали суперечливі результати щодо смертності від усіх причин, інфаркту міокарда, реваскуляризації та стенокардії. З іншого боку, усі проаналізовані дослідження не виявили відмінностей у результатах серцево-судинної смертності та інсульту [41].

Дослідження Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) було першим великим великим рандомізованим дослідженням для оцінки прогностичної користі реваскуляризації лише з ЧКВ у пацієнтів без ураження ствола лівої коронарної артерії та збереженою ФВЛШ. У цьому дослідженні ЧКВ не знизило ризик смерті або інфаркту міокарду (первинна кінцева точка) [42]. Дослідження COURAGE має достатньо методологічних недоліків, зокрема у відборі пацієнтів, які включали в дослідження, і, головне, дослідження проводилось до ери появи стентів з покриттям, що безумовно вплинуло на частоту рестенозів і, крім того, взагалі не відповідає сучасним стандартам ЧКВ [43]. Незважаючи на все це, дослідження COURAGE залишається знаковим дослідженням, оскільки воно відображало загальну клінічну практику, особливо того часу: виконання черезшкірних коронарних втручань проводилось виключно на основі ангіографічних критеріїв плюс симптоми або ознаки (часто легкої) ішемії при навантажувальних тестах або візуалізаційному тесті [29].

Останні дослідження ISCHEMIA та REVIVE також не змогли довести переваг реваскуляризації в порівнянні з фармакотерапією по впливу на смертність

та госпіталізації внаслідок хронічної серцевої недостатності [4, 7-8], у зв'язку з чим стало як ніколи актуальним питання відбору хворих на реваскуляризацію.

Найбільшим останнім дослідженням, яке з'ясувало вплив реваскуляризації на прогноз у хворих з ішемічною хворобою серця було дослідження ISCHEMIA [44], в якому 5179 хворих із помірною або тяжкою ішемією розподілялись рандомно на лікування відразу за інвазивною стратегією (ангіографія та реваскуляризація, якщо це можливо) та оптимальною медикаментозною терапією або до медикаментозної терапії та ангіографії, якщо фармакотерапія була неефективною. По закінченню періоду спостереження (медіана 3,2 роки) не було достовірної різниці в кількості серцево-судинних подій, які входили до первинної кінцевої точки, більш того, через 6 місяців спостереження кумулятивна кількість подій в групі інвазивної стратегії склала 5,3%, а в групі фармакотерапії 3,4%, але надалі, спостерігалась чітка тенденція до кращих результатів в групі інвазивної стратегії [44]. Дослідження з точки зору експертів мало суттєві методологічні недоліки, зокрема, в групі хворих рандомізованих на інвазивну стратегію 25% так і не отримали реваскуляризацію, або вона була субоптимальною [29], що знову піднімає питання про критерії відбору хворих з хронічною ішемічною хворобою серця на черезшкірні коронарні втручання.

Нещодавно були опубліковані результати ISCHEMIA-EXTENDED, обсерваційного дослідження з довгостроковим спостереженням за учасниками дослідження ISCHEMIA які вижили [45]. Дані 7-річного спостереження свідчать про нижчий ризик серцево-судинної смертності та вищий ризик не серцево-судинної смертності при початковій інвазивній стратегії протягом середнього періоду спостереження 5,7 року. Враховуючи, що позитивний вплив реваскуляризації в групі початкової інвазивної стратегії полягав у зниженні частоти гострого інфаркту міокарду, а показники внутрішньо-лікарняної смертності від інфаркту міокарду сьогодні дуже низькі і складають в середньому приблизно 4% [46], не дивно, що немає відмінностей у смертності від усіх

причин, ані в дослідженні ISCHEMIA, ані в тривалому спостереженні за хворими після його завершення. Іншою важливою методологічною особливістю дослідження було попередньо визначене включення пацієнтів із прогресуючою хронічною хворобою нирок, в яких взагалі не було виявлено відмінностей між групами порівняння для будь-яких основних кінцевих точок, що свідчить про те, що прогностичний вплив реваскуляризації на цю підгрупу пацієнтів справді незначний, якщо він взагалі є [47].

Дослідження REVIVED-BCIS2 також не змогло довести переваг реваскуляризації у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця в порівнянні з фармакотерапією по впливу на смертність та госпіталізації внаслідок ХСН [4], але викликало багато запитань, зокрема, як співвідносилась дисфункція лівого шлуночка з ураженням коронарних артерій у хворих, які були включені в дослідження та наголошувалось на необхідності проведення додаткових досліджень для прийняття рішення про реваскуляризацію. Частина експертів вважають, що в дослідження REVIVED-BCIS2 були включені хворі, в яких у половини було ураження лише двох коронарних артерій, і, як наслідок, в середньому ураження двох коронарних артерій, незважаючи на значну дисфункцію шлуночків. Цей відносно помірний ступінь ішемічної хвороби серця здається експертам недостатнім для пацієнтів, обраних для проведення реваскуляризації з метою відновлення або нормалізацію функції шлуночків [8].

Ще одним з можливих критеріїв відбору хворих з ішемічною хворобою серця на черезшкірні коронарні втручання розглядається хронічний коронарний синдром із хронічними тотальними оклюзіями (ХТО), що визначається як 100% стеноз, що зберігається протягом ≥ 3 місяців [48]. Черезшкірне коронарне втручання все частіше використовується як альтернативний спосіб реваскуляризації для пацієнтів із хронічною тотальною оклюзією та багатосудинним ураженням. Більш того, за останні два десятиліття реваскуляризація при хронічних тотальних оклюзіях розвивається в субспеціальність в рамках інтервенційної кардіології [48].

Не зважаючи на це, прогностична цінність реваскуляризації при хронічних тотальних оклюзіях піддається сумніву в рандомізованих дослідженнях, які демонструють нейтральні результати, хоча за думкою експертів, потенційно через недостатню статистичну потужність та/або упередженість відбору хворих [49].

В дослідженні Lin S та співавторів (2022) досліджували клінічні результати через 5 років після аортокоронарного шунтування та ЧКВ у пацієнтів із хронічною тотальною оклюзією та багатосудинним ураженням. В цьому одноцентровому ретроспективному дослідженні [50] серед пацієнтів із хронічною тотальною оклюзією та багатосудинним ураженням у хворих, яким проводилось черезшкірне коронарне втручання спостерігався вищий ризик 5-річної смерті, інфаркту міокарда або інсульту.

Тим не менш, попередні дослідження показали, що значні серцево-судинні події у пацієнтів з успішною реваскуляризацією при хронічних тотальних оклюзіях та у пацієнтів без ХТО однакові [51]. В цих дослідженнях було достовірно доведено, що смертність від усіх причин вища у хворих при хронічних тотальних оклюзіях, ніж у пацієнтів ішемічною хворобою серця без ХТО [52]. Проте, залишається недостатньо вивченим вплив на прогноз неуспішної реваскуляризації при хронічних тотальних оклюзіях. Дані мета-аналізу 5 досліджень показали, що невдала реваскуляризація при хронічних тотальних оклюзіях корелює з підвищеним ризиком значних серцево-судинних подій порівняно з успішною реваскуляризацією ХТО [53]. Цей мета-аналіз, який включив 6084 хворих показав, що 4861 хворий, які пройшли успішну реваскуляризацію ХТО, мали такий самий довгостроковий ризик значних серцево-судинних подій, як і пацієнти, які не мали хронічних тотальних оклюзій, і що, навпаки, ризик був підвищений у 1223 пацієнтів з хронічними тотальними оклюзіями, в яких реваскуляризація була невдалою [53]. Пацієнти з неуспішною реваскуляризацією хронічної тотальної оклюзій мали вище ризик смерті від усіх причин і серцево-судинної смерті, як при короткостроковому, так і при тривалому спостереженні.

За даними Датського когортного дослідження, в якому проаналізовано 10638 випадків черезшкірних коронарних втручань, у 1300 хворих з успішною реваскуляризацією хронічних тотальних оклюзій частота значних серцево-судинних подій на відрізнялась достовірно в порівнянні з групою хворих без тотальної хронічної оклюзії [54], в той час як у 273 хворих з неуспішною реваскуляризацією хронічних тотальних оклюзій спостерігалось на 22% більше значних серцево-судинних подій на протязі медіани спотереження в 5,9 років.

В дослідженні Kuno T. та співавторів (2024) намагалися дослідити, чи неповна реваскуляризація у пацієнтів із хронічною тотальною оклюзією призводить до гіршого прогнозу, ніж у пацієнтів без ХТО, та чи є неповна реваскуляризація лівої передньої низхідної артерії прогностично гіршою, ніж неповна реваскуляризація правої коронарної артерії або лівої огинаючої артерії. Пацієнти після неуспішної реваскуляризації з ХТО частіше госпіталізувалися з приводу ішемії та інфаркту міокарда порівняно з пацієнтами без хронічної тотальної оклюзії. Проте, 2-річний прогноз був подібним у пацієнтів після ЧКВ з неповною коронарною реваскуляризацією, незалежно від того, чи була залучена ліва коронарна артерія, чи ні [55].

Наразі також проводяться численні дослідження, щоб визначити, які підгрупи пацієнтів з ішемією мають більшу ймовірність отримати користь від ЧКВ, наприклад, пацієнти з вогнищевим або дифузним захворюванням [10, 56-58] або пацієнти з вразливими бляшками [11, 59-62].

Дифузний атеросклероз достатньо часто спостерігається в ангіографічно нормальних сегментах у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Розподіл епікардіального опору вздовж судини можна оцінити за допомогою коронарної фізіології. На основі коронарної ангіографії та кривої фракційного резерву кровотоку (FFR) були визначені варіанти ураження при ІХС як вогнищеві, дифузні або поєднання обох. Розподіл епікардіального опору характеризували за допомогою градієнтів тиску гіперемічного відступу (PPGs). [10].

Оцінювався також вплив коронарної реваскуляризації на перфузію міокарда та резерв фракційного кровотоку у пацієнтів без анамнезу серцево-судинних захворювань, з попереднім інфарктом міокарда або черезшкірним коронарним втручанням без інфаркту міокарду та вивчали вплив рубцевої тканини на прогноз. Резерв фракційного кровотоку після реваскуляризації та перфузія були подібними у пацієнтів без анамнезу серцево-судинних захворювань, з попереднім інфарктом міокарду або без ІМ яким провадилось ЧКВ. У пацієнтів з попереднім ІМ наявність рубця призводила до зменшення відновлення перфузії після проведення реваскуляризації [63].

Базуючись на цих дослідженнях, з метою покращення відбору хворих з хронічною ішемічною хворобою серця на ЧКВ вивчаються також можливості нових технологій, таких як FFR та внутрішньокоронарна візуалізація і в клінічних дослідженнях. Спочатку в дослідженні DEFER перевіряли ефективність ЧКВ у пацієнтів із $FFR > 0,75$. За результатами цього дослідження не було відмінностей ні в результатах, ні в симптомах у пацієнтів вище порогового значення 0,75, що свідчить про те, що ЧКВ на підставі цього референтного порогу FFR непотрібне [64]. У дослідженні FAME порівнювали ЧКВ під контролем ангіографії (на основі візуальної оцінки діаметра стенозу) та ЧКВ під контролем FFR (на основі більш високого порогового значення FFR ніж в дослідженні DEFER $\leq 0,80$). Група хворих, в яких рішення приймалось на основі цих критеріїв мала кращі результати комбінованої первинної точки: смерті, інфаркту міокарду та повторної реваскуляризації, завдяки двом останнім кінцевим точкам, обидві з яких не мали статистичної значущості самі по собі [65].

Взяті разом, результати трьох випробувань з використанням FFR як методу селекції хворих на черезшкірні коронарні втручання (DEFER, FAME та FAME-2), а також новішого «цифрового» підходу (ангіо-похідного FFR-QFR), узгоджуються та додатково підкреслюють обмеження реваскуляризації на основі тільки даних ангіографії у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця. Проте, ймовірно, що використання внутрішньокоронарної візуалізації для контролю ЧКВ, як було

показано в дослідженні FAME, може покращити результати черезшкірних коронарних втручань у цьому випадку в майбутньому [66].

Спроба використати дані фракційного резерву кровотоку для прийняття рішення про призначення, або не призначення антитромбоцитарної терапії проведено в дослідженні J-CONFIRM у 265 хворих, в яких на підставі визначення FFR ($<$ або ≥ 0.84) призначали або не призначали антитромбоцитарну терапію і порівнювали на протязі 5 років спостереження частоту великих серцево-судинних подій не виявила достовірної різниці між групами порівняння. Таким чином, в цьому дослідженні не вдалось довести доцільність застосування визначення FFR для диференційованого підходу к терапії антитромбоцитарними препаратами [67].

Іншим обґрунтуванням для реваскуляризації потенційно може бути втручання у вразливі бляшки, оскільки вважається, що незначна обструктивна бляшка з уразливими характеристиками до розриву/ерозії (тонка капсула, великий навантаження на бляшку та сильний запальний процес із некрозом) часто є причиною ураження при гострих коронарних синдромах [68]. Виявлення уразливих бляшок можливе за допомогою внутрішньо-коронарного ультразвукового дослідження, або оптичної когерентної томографії, близько-інфрачервоної спектроскопія, або неінвазивних досліджень, таких як коронарна комп'ютерна томографія [69].

Перше дослідження PREVENT (превентивне ЧКВ або лише медична терапія для вразливих атеросклеротичних коронарних бляшок) мало на меті визначити, чи є профілактичне ЧКВ із застосуванням біорозсмоктуваної судинної основи (ранній період) або стентів з еверолімусом (середній і пізній періоди) плюс оптимальна медикаментозна терапія на функціонально незначущому ($FFR > 0,80$) вразливої бляшки зменшить несприятливі серцево-судинні події через 2 роки порівняно з лише оптимальної медикаментозної терапії [70]. Серед 1606 хворих включених в дослідження, через 2 роки первинну кінцеву точку досягли три (0,4%) пацієнти у групі черезшкірного коронарного втручання та 27 (3,4%) пацієнтів у групі оптимальної медикаментозної терапії. Ефект профілактичного

черезшкірного коронарного втручання був однаковим для всіх компонентів первинної кінцевої точки. PREVENT є першим великим дослідженням, яке продемонструвало потенційний ефект фокального лікування вразливих бляшок, ці результати підтверджують можливість розширення показань для черезшкірного коронарного втручання, яке потенційно може включити вразливі бляшки, що не обмежують кровообіг [70].

Ще одним з напрямків покращення відбору хворих для проведення черезшкірних коронарних втручань є використання методів візуалізації, таких як однофотонна емісійна комп'ютерна томографія міокарда (SPECT). Рішення щодо терапевтичних стратегій для покращення прогнозу у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця залежить від ішемічного об'єму, отриманого за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії міокарда. Однак відомо, що ризик серйозних серцевих подій після реваскуляризації не пов'язаний із тяжкістю об'єму ішемії (легка, помірна або важка) до початку лікування [71-73].

На відміну від цього, повідомляється, що зменшення ішемії міокарду за даними SPECT, проведених до та після реваскуляризації, є важливим предиктором прогнозу пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. Була проведена стратифікація ризику великих серцевих подій з поєднанням оцінки синергії між черезшкірним коронарним втручанням з використанням індексу SYNTAX і зменшенням ішемії, виявленим у стані спокою з використанням міокардіальної сцинтиграфії ^{201}Tl і $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосміном з навантажувальною пробою за допомогою перфузійної міокардіальної однофотонно-емісійної комп'ютерної томографії після реваскуляризації у японських пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Кількість серйозних серцево-судинних подій значно зменшилася у пацієнтів із зменшенням ішемії $\geq 5\%$ від вихідного рівня, в порівнянні з пацієнтами без зменшення ішемії $\geq 5\%$, і у пацієнтів без залишкової ішемії, в порівнянні з хворими із залишковою ішемією. Також пацієнти з низьким залишковим балом SYNTAX (<12) мали найкращий прогноз, тоді як пацієнти з високим залишковим балом SYNTAX (≥ 12) мали найгірший прогноз [74].

Також йде пошук нових критерієв, які б дозволяли прогнозувати несприятливі події після реваскуляризації у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця і хронічною оклюзією. В дослідженні Du J та співавторів (2024) [75] запропонована нормограма, яка включала 7 перемінних: вік, фракція викиду лівого шлуночка, кінцевий діастолічний діаметр лівого шлуночка, N-кінцевий попередник діуретичного пептиду В-типу, згинання та використання внутрішньосудинного ультразвуку та бета-блокаторів для прогнозування значних серцево-судинних подій після процедури реваскуляризації. Перевірка коректності прогнозу у 560 хворих з ХСН ішемічного генезу за допомогою ROC аналізу показала достатній рівень чутливості та специфічності, який дозволяє використовувати запропоновану нормограму в клінічній практиці [75].

Оцінка серцевих подій і виживання за допомогою кількісної стробованої однофотонної емісійної комп'ютерної томографії міокарда (J-ACCESS) пов'язала кілька факторів ризику з серцевими подіями. Клінічний перебіг після реваскуляризації та/або оптимальної медикаментозної терапії спостерігався у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із середнім і високим ризиком, оціненим за допомогою програмного забезпечення, що включає модель ризику J-ACCESS. Це дослідження мало на меті визначити релевантність змін оціненого ризику для результатів цих методів лікування. Зменшення серцевої ішемії та збільшення ФВ ЛШ шляхом реваскуляризації та/або оптимальної медикаментозної терапії були необхідними для уникнення серцевих подій у пацієнтів із помірним або високим розрахунковим ризиком, і зміни ризику подій піддавалися кількісній оцінці [76].

Проте тема відбору хворих з хронічною ішемічною хворобою серця для проведення черезшкірних коронарних втручань залишається предметом гострих дискусій серед експертів. Зважаючи на відсутність консенсусу, персоналізований підхід с точки зору багатьох з них здається більш актуальним, ніж будь-коли [29]. Тому, поліпшення належного виявлення пацієнтів із ІХС із ризиком розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій та визначення результатів лікування вимагатиме розробки персоналізованої діагностичної стратегії [9].

Покращення відбору хворих на реваскуляризацію з визначенням дисинхронії міокарду (ДМ), може дозволити виявити хворих з початковими проявами систолічної та/або діастолічної дисфункції [12]. Вважають, що оцінка ДМ може доповнювати електрокардіограму та клінічні критерії та покращувати також відбір пацієнтів для ресинхронізуючої терапії [15, 77-78].

1.2 Дисинхронія міокарду, її роль в розвитку хронічної серцевої недостатності та серцево-судинної смертності.

Серцева недостатність стала глобальною проблемою для охорони здоров'я, та за оцінками епідеміологів, її поширеність охоплює 63 мільйонів осіб у світі [79-80]. Поширеність хронічної серцевої недостатності зростає загалом у світі внаслідок збільшення кількості людей похилого віку [81], але має тенденцію в індустріально-розвинених країнах до стабілізації за рахунок більш ефективного лікування серцево-судинних захворювань, зокрема успіхам в лікуванні гострого коронарного синдрому [82]. Але, незважаючи на досягнення в лікуванні та попередженні, смертність та захворюваність залишаються високими, а якість життя хворих з ХСН низькою [83-84].

Дві третини хворих з хронічною серцевою недостатністю мають ішемічну етіологію [85]. Незважаючи на цей встановлений зв'язок, оцінка ішемії використовується недостатньо у пацієнтів із гострим початком серцевої недостатності, і лише близько чверті проходять таке обстеження під час госпіталізації з СН [86]. В той же час було показано у хворих, госпіталізованих із новим виникненням СНзФВ, що проведення діагностики та тестування ішемічної хвороби серця в період 90 днів з моменту госпіталізації було пов'язане з меншим ризиком повторної госпіталізації або смертності від усіх причин протягом 5 років спостереження, також тестування протягом 90 днів після виписки дало аналогічні результати [87-88].

Механізми, завдяки яких ішемічна хвороба серця може викликати СН, включають гостру та хронічну ішемію та інфаркт міокарда. Повторні епізоди ішемії можуть спричинити так звану гібернізацію міокарда, що призводить до зниження функції лівого шлуночка і, як наслідок, клінічних проявів серцевої недостатності. Вважається, що відновлення гібернізованого міокарда шляхом реваскуляризації є ключовим механізмом, що лежить в основі потенційної користі реваскуляризації для пацієнтів з ішемічною хворобою серця та СН [89]. Однією з основних задач реваскуляризації є відновлення скорочувальності міокарду. Однак, на разі не розроблені методи індивідуалізованої оцінки скорочувальності міокарду, прийнятні для рутинної клінічної практики. Одним з перспективних методів, який на разі інтенсивно вивчається є оцінка дисинхронії міокарду механічної та/або електричної [19].

Проведення аорто-коронарного шунтування хворим з ішемічною кардіоміопатією зменшила смертність на протязі майже 10 років спостереження в дослідженні STICH Extension Study у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (HFrEF) [90]. І хоча доведено позитивний вплив аорто-коронарного шунтування тільки 10% з них мають показання до хірургічної реваскуляризації [85]. Основними причинами, які заважають проведенню аорто-коронарного шунтування у хворих з хронічною серцевою недостатністю є значне збільшення віку хворих зі складними віковими супутніми захворюваннями; клінічні та коронарні анатомічні ускладнення, такі як дифузне захворювання, важка кальцифікація коронарних артерій, довгі ураження та/або погані нативні мішені судин для шунтування; фізіологічні ускладнення, пов'язані з систолічною та діастолічною серцевою недостатністю та гемодинамічними розладами, включаючи легеневу гіпертензію та кардіогенний шок [91].

Абсолютна більшість хворих з ХСН та ішемічною хворобою серця розглядаються як кандидати на ЧКВ [92].

Докази ефективності черезшкірних коронарних втручань отримані в дослідженнях у хворих з ішемічною хворобою серця та систолічною дисфункцією

та вважаються експертами релевантними [89]. В невеликому за кількістю хворих з ішемічною хворобою серця та тяжкою дисфункцією лівого шлуночка дослідженні BCIS-1 проведення балонної ангіопластики привело до зменшення смертності, але тільки при тривалому спостереженні на протязі медіани 51 місяць [93]. Ще одне рандомізоване дослідження PROTECT II порівнювало допоміжний пристрій Impella 2,5 для лівого шлуночка з балонною ангіоплатикою у пацієнтів високого ризику, яким проводили планове ЧКВ не показало достовірної різниці між групами порівняння [94-95].

Проведений мета-аналіз Wolff G та співавторів (2017) [96] в який було включено 21 дослідження за участю 16 191 пацієнта, порівнював вплив різних методів реваскуляризації та фармакотерапії у хворих з ішемічною хворобою серця та фракцією викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$. Цей мета-аналіз показав перевагу як аорто-коронарного шунтування, так і черезшкірних коронарних втручань в порівнянні з фармакотерапією у відношенні смертності хворих з ішемічною хворобою серця та зниженою фракцією викиду ЛШ.

Одним з перспективних методів раннього виявлення дисфункції міокарду є оцінка дисинхронії міокарду, яка поширена серед пацієнтів із серцевою недостатністю та пов'язана з високою вартістю лікування та потенційно поганими результатами у відношенні значних серцево-судинних подій. Недостатньо відомо про серцеву диссинхронію серед пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо в країнах, що розвиваються, [12, 97], незважаючи на те, що механічна диссинхронія лівого шлуночка вивчалась у пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду (HFrEF) через її негативний вплив на роботу лівого шлуночка та її вплив на клінічні результати [98].

Механічна дисинхронія лівого шлуночка визначається різницею в часі механічного скорочення або розслаблення між різними сегментами лівого шлуночка та відрізняється від електричної дисинхронії, виміряної тривалістю QRS, і викликає все більший інтерес через її асоціацію з гіршим прогнозом у

відношенні смертності та серцево-судинних подій та потенційною роллю у відборі пацієнтів для проведення серцевої ресинхронізуючої терапії (CRT) [12].

Наявність дисинхронії лівого шлуночка призводить до неефективного скорочення ЛШ зі зниженням серцевого викиду. Крім того, пацієнти з дисинхронією ЛШ мають підвищений ризик несприятливих серцевих подій [98-99].

Показники механічної дисинхронії можуть визначатись за допомогою різних методів візуалізації. Ехокардіографія є найбільш часто використовується для оцінки дисинхронії міокарду лівого шлуночка, проте, деякі обмеження існують щодо цього методу. Зокрема, МРТ може визначати систолічну та діастолічну механічну дисинхронію за варіабельністю часу, коли різні сегменти лівого шлуночка скорочуються або розслабляються, що має прогностичний вплив у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю [12]. Проводилось також порівняння фазового аналізу за допомогою позитронно-емісійної томографії та магнітно-резонансним відстеженням деформації міокарда для механічної дисинхронії лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При одночасному отриманні за допомогою комплексу ПЕТ та МРТ, порівняння ПЕТ-фазового аналізу та МРТ показало хорошу кореляцію [100].

Лівий і правий шлуночки серця людини відрізняються за ембріологією, формою, товщиною і функціями, внаслідок чого, шлуночкова дисинхронія часто виникає при серцевій недостатності [101].

Дисинхронія міокарду лівого шлуночка відіграє значну роль у систолічному та діастолічному показниках ЛШ і пов'язана з гемодинамічними факторами та внутрішньошлуночковою провідністю. Було показано, що гемодинамічними факторами, пов'язаними з механічною дисинхронією є скорочувальна здатність, постнавантаження та частота серцевих скорочень, однак співвідношення між цими факторами відрізнялося протягом серцевого циклу [102].

В експериментальних дослідженнях вивчався взаємозв'язок між дисинхронією міокарду та роботою ЛШ, яка оцінювалась вентрикуло-артеріальним зв'язком (ВАЗ), механічною ефективністю ЛШ, фракцією викиду лівого шлуночка і діастолічною функцією під час послідовних експериментальних змін у навантаженні та умовах скорочення. Експериментальні тварини проходили три послідовні стадії з двома протилежними втручаннями на кожній: зміни постнавантаження (фенілефрин/нітропрусид), попереднього навантаження (кровотеча/реінфузія та боліус рідини) і скорочувальної здатності (есмолол/добутамін). Дані співвідношення тиск-об'єм ЛШ були отримані за допомогою кондуктного катетера. Сегментарну механічну дисинхронію оцінювали за глобальною, систолічною та діастолічною дисинхронією і фракцією внутрішнього потоку. Пізня систолічна механічна дисинхронія ЛШ була пов'язана з порушенням ВАЗ, механічною ефективністю і ФВ ЛШ, тоді як діастолічна дисфункція була пов'язана із затримкою релаксації ЛШ, зниженням максимальної швидкості наповнення лівого шлуночка і збільшенням внеску передсердь у наповнення ЛШ. Дисинхронія міокарду ЛШ відіграє значну роль у систолічному та діастолічному показниках ЛШ і пов'язана з гемодинамічними факторами та внутрішньошлуночковою провідністю [102].

Поширеність та прогностичне значення діастолічної та систолічної ДМ у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю або ІХС без СН недостатньо вивчені [13]. За даними обмеженої кількості досліджень, майже одна третина пацієнтів з ішемічною хворобою серця мала значну ДМ, причому, механічна дисинхронія асоціювалася з попереднім інфарктом міокарда та наявністю ішемії міокарда. В той час, як, попереднє черезшкірне коронарне втручання та аортокоронарне шунтування не були незалежними предикторами дисинхронії [103-105].

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з ХСН спостерігалася більша частота дисинхронії, ніж у пацієнтів із ІХС без СН (діастолічна

дисинхронія зустрічалась у 28,8% хворих з поєднанням ІХС та СН проти 14,7% у хворих, які мали лише ІХС) [13].

Геометрія лівого шлуночка і дисинхронія міокарду пов'язані з ремоделюванням ЛШ після гострого інфаркту міокарда. Метою проспективного дослідження Kaguzas A та співавторів (2019) було оцінити діагностичну цінність нових параметрів тривимірної ехокардіографії (3ВЕ) (індекса сферичності та індексів систолічної диссинхронії для прогнозування ремоделювання ЛШ після гострого інфаркту міокарда та порівняти їх з двома параметрами двовимірної ехокардіографії (2ВЕ). Згідно проведеного авторами ROC-аналізу, найбільшим прогностичне значення мали показники, отримані за допомогою тривимірної ехокардіографії [106].

Також, окремі дані свідчать про зв'язок дисинхронії міокарду з кількістю уражених коронарних артерій, зокрема, механічна дисинхронія міокарду лівого шлуночка розглядається як потенційний новий маркер ураження 3-х коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця [16].

В кількох дослідженнях оцінювали систолічну диссинхронію лівого в ранньому періоді після інфаркту міокарду та виявили її у 69,8% та 77,5% пацієнтів, при цьому наявність дисинхронії міокарду корелювала в основному з розміром інфаркту. Також, різні параметри тканинної доплерівської візуалізації та техніки спекл-трекінгу були використані для виявлення регіональних аномалій скорочення та розслаблення та систолічної та діастолічної диссинхронії лівого шлуночка на ранніх стадіях інфаркту міокарду. Кілька досліджень продемонстрували, що систолічна диссинхронія ЛШ у пацієнтів після ІМ тісно пов'язана з майбутнім ремоделюванням лівого шлуночка [107].

Наразі мало досліджень вивчали роль діастолічної дисинхронії міокарду, проте останні дані свідчать про її високу поширеність та більший прогностичний вплив, ніж визнавали раніше [12]. В одному дослідженні оцінювали частоту виявлення та клінічний вплив діастолічної диссинхронії лівого шлуночка після

інфаркту міокарду з підйомом сегмента ST. Значна кількість пацієнтів (58% пацієнтів зі STEMI) мала діастолічну диссинхронію. Одним із цікавих висновків цього дослідження є те, що діастолічна диссинхронія позитивно корелювала зі зміною фракції викиду, і пацієнти, які мали базову діастолічну диссинхронію, рідше зазнавали несприятливого ремоделювання лівого шлуночка. Але діастолічна диссинхронія сама по собі не була незалежним предиктором ремоделювання ЛШ, або покращення фракції викиду. Автори пояснили зворотний зв'язок між базовою діастолічною диссинхронією та 6-місячним ремоделюванням ЛШ із наявністю гібернізованого міокарда в перинфарктній зоні, який відновлювався після успішної реваскуляризації [108].

Була проведена оцінка, чи існують відмінності в скоротливих властивостях між лівим і правим шлуночками, та ознаки механічної синхронності лівого і правого шлуночків в ізольованому здоровому та хворому міокарді людини. Проведена оцінка пошкодження міокарда при ЦД 2 типу з нормальною фракцією викиду ЛШ і нормальною перфузією міокарда шляхом виявлення систолічної диссинхронії лівого шлуночка та з'ясовані фактори ризику, пов'язані з нею, яка існувала у пацієнтів з ЦД 2 типу з нормальною фракцією викиду ЛШ і нормальною перфузією міокарда. Хронічні діабетичні ускладнення та високий ІМТ ($> 23,4$ кг/м²) були незалежними факторами ризику систолічної дисфункції. Доведено, що систолічна дисфункція лівого шлуночка на основі вимірювання за допомогою МРТ може бути новим візуалізаційним маркером для ранньої оцінки пошкодження міокарда у пацієнтів із ЦД 2 типу [101].

Також виявлена міжшлуночкова механічна та електрична дисинхронія у хворих з легеневою гіпертензією. Більша внутрішньошлуночкова механічна дисинхронія правого шлуночка призводила до погіршення фракції викиду ПШ, однак більша внутрішньошлуночкова механічна дисинхронія лівого шлуночка у пізній діастолічній фазі вказувала на значну фізичну здатність і вищий індекс ударного об'єму ЛШ. Електрична дисинхронія та внутрішньошлуночкова механічна дисинхронія не мали прямої кореляції між собою [109].

В дослідженні Monzo L. та співавторів (2024) загалом 148 пацієнтів із СНЗнФВ та 36 пацієнтів контрольної групи пройшли ехокардіографію, катетеризацію правих відділів серця та однофотонну емісійну комп'ютерну томографію з обмеженим доступом для вимірювання об'ємів камер правого шлуночка та механічної диссинхронії (стандартне відхилення фази часу систолічного зміщення). Пацієнти з СНЗнФВ продемонстрували вищу диссинхронію правого шлуночка порівняно з контрольною групою. Величина диссинхронії правого шлуночка у хворих з СНЗнФВ корелювала з більшим об'ємом ПШ і лівого шлуночка, нижчою фракцією викиду правого шлуночка і фракцією викиду ЛШ, зниженою внутрішньою скоротливістю, збільшенням частоти серцевих скорочень, вищим навантаженням на легеневу артерію та порушенням зв'язку правого шлуночка та легеневої артерії. Низька фракція викиду правого шлуночка була найсильнішим предиктором диссинхронії правого шлуночка. Диссинхронія правого шлуночка пов'язана з ремоделюванням ПШ, дисфункцією, несприятливою гемодинамікою та підвищеним ризиком несприятливих клінічних подій. Диссинхронія ПШ пом'якшується гострим зниженням післянавантаження ПШ і може бути потенційною терапевтичною мішенню для покращення роботи правого шлуночка у хворих при СНЗнФВ [110].

Порівняно з контрольними ЛШ одиночний правий і змішаний шлуночок у системі кровообігу Фонтана демонструє вищий ступінь механічної диссинхронії. Індeksi диссинхронії корелюють з розміром і функцією шлуночків і асоціюються зі смертю або необхідністю трансплантації серця. Ці дані сприяють зростанню розуміння факторів, які можна використовувати для стратифікації ризику пацієнтів із кровообігом Фонтана [111].

Загалом, гендерна різниця показників ДМ вивчена недостатньо. Показано, що чоловіча стать впливає на ефективність ресинхронізуючої терапії [112]. В іншому дослідженні жінки мали менший індекс кінцевого систолічного об'єму лівого шлуночка через 6 місяців після ресинхронізуючої терапії, більшу механічну

дисинхронію на основі параметру оцінки коефіцієнта рівномірності окружності (CURE-SVD), нижчу частоту пізнього посилення гадолінію [113].

Важливим є прогностичне значення дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою та ХСН. Було показано, що нормалізація дисинхронії лівого шлуночка після реваскуляризації, може допомогти передбачити майбутні великі серцево-судинні події і, отже, бути корисним показником для прогнозування покращення прогнозу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [19, 114]. Також було показано, що дисинхронія міокарду є предиктором подій в короткому періоді спостереження у хворих після аорто-коронарного шунтування [115]. Крім того, аналіз Каплана–Майєра виявив значно вищу частоту великих несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з необструктивною ішемічною хворобою серця та дисинхронією міокарду в порівнянні з хворими без дисинхронії [116].

1.3 Можливості лікування дисинхронії міокарду, невирішені проблеми та перспективи оптимізації

Наявність електричної дисинхронії вимірної тривалістю QRS вже є практичним інструментом для визначення категорії хворих з ХСН, для яких показано проведення кардіальної ресинхронізуючої терапії [117]. Проте дані щодо застосування цього поразника у хворих з ІХС, яким проводиться реваскуляризація та показників механічної десинхронії наразі не визначені.

У поточних рекомендаціях роль візуалізації в області кардіальної ресинхронізуючої терапії є незначною. Тим не менш, останні досягнення в різних модальності візуалізації та зростання занепокоєння щодо надання індивідуальної допомоги пацієнтам із серцевою недостатністю, запропонувати мультимодальний підхід, що поєднує клінічні, дані електрокардіографії та візуалізації будуть корисними ідентифікація респондентів КРТ [118].

Затримки провідності (переважно блокада лівої ніжки пучка Гіса) і дисбаланс регіональної скоротливості призводять до регіонально неоднорідних

умов навантаження окремих волокон міокарда, що, як наслідок, призводить до неоднорідного скорочення та ремоделювання шлуночка. Рано активована ділянка перегородки скорочується проти низького постнавантаження, оскільки вона просто розтягує бічну стінку. Лише пізніше скорочення латеральної стінки призводить до викиду крові в системний кровотік, що створює високе післянавантаження в цій області. Відповідно, при цьому захворюванні часто спостерігаються витончення перегородки та латеральна гіпертрофія. Кардіальна ресинхронізуюча терапія нормалізує послідовність скорочення міокарда та розподіл регіонального навантаження, що призводить до покращення ефективності ЛШ і, як наслідок, до зворотного ремоделювання. Серцева ресинхронізаційна терапія мала значний сприятливий вплив на лікування пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, систолічною дисфункцією лівого шлуночка і розширеним QRS [119-120].

Ці докази спонукали до дослідження нових показників і стратегії, які можуть надійно передбачити відповідь КРТ. За останнє десятиліття численні одноцентрові дослідження [121-122] та багатоцентрове дослідження CARE-HF (серцева ресинхронізація при серцевій недостатності) [123] показали, що показники механічної диссинхронії лівого шлуночка, отримані за допомогою ехокардіографії можуть допомогти передбачити відповідь на КРТ і довгостроковий результат.

Затримки провідності та дисбаланс регіонарної скорочувальної здатності істотно сприяють погіршенню серцевої функції при серцевій недостатності. Сьогодні серцева ресинхронізуюча терапія регулярно використовується для ресинхронізації скорочення лівого шлуночка шляхом регіонального попереднього збудження. Хоча діючі рекомендації пропонують застосовувати ехокардіографію лише для оцінки геометрії та загальної функції ЛШ, існує консенсус експертів, що передові концепції виявлення диссинхронії (специфічні шаблони руху) та сучасні кількісні методи ЕхоКГ (зображення руху/деформації) можуть оцінити функцію лівого шлуночка окрім фракції викиду ЛШ КРТ [124].

Систолічна та діастолічна дисинхронія фізіологічно пов'язані, але оцінюють різні характеристики роботи лівого шлуночка. Систолічна механічна дисинхронія лівого шлуночка продемонструвала своє клінічне значення для покращення відповіді на серцеву ресинхронізуючу терапію у пацієнтів із серцевою недостатністю [125]. Частота відповіді на КРТ становила 94,4% у пацієнтів, у яких відведення ЛШ було в сегментах як з першими трьома пізніми скороченнями, так і з першими трьома пізніми розслабленнями; навпаки, частота відповіді КРТ становила лише 6,7% у пацієнтів, у яких відведення ЛШ було в сегментах, у яких не було ні перших трьох пізніх скорочень, ні перших трьох пізніх розслаблень. За даними дослідження Wang C. Та співавторів (2021) як систолічна дисинхронія лівого шлуночка, так і діастолічна за даними стробованого МРТ мають важливі прогностичні значення для відповіді на КРТ у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією. Стимуляція в сегментах ЛШ, як з пізнім скороченням, так і з пізнім розслабленням потенційно може збільшити відповідь на КРТ [125].

Дані щодо впливу реваскуляризації на дисинхронію міокарду у хворих зі стабільною ІХС контрверсійні. В одному дослідженні наявність дисинхронії міокарду не залежала від попередньо проведеної реваскуляризації [18], в іншому ретроспективному дослідженні отримані обнадійливі дані щодо покращення прогнозу у хворих з ІХС, в яких реваскуляризація призвела до зменшення проявів ДМ [19].

Проведена оцінка прогнозу на основі нормалізації механічної дисинхронії лівого шлуночка після реваскуляризації у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. В дослідженні Fujito H. Та співавторів (2022) ретроспективно обстежили 596 пацієнтів, які пройшли перфузійну візуалізацію міокарда за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії з ^{201}Tl у стані спокою та $^{99\text{mTc}}$ -тетрофосміном під контролем електрокардіограми. Усі пацієнти мали значний стеноз зі звуженням діаметра коронарної артерії $\geq 75\%$, виявленим за допомогою коронарографії, виконаної після підтвердження ішемії $\geq 5\%$ за допомогою SPECT.

Пацієнти пройшли реваскуляризацію, після чого повторно оцінили дані під час хронічної фази та спостерігали для підтвердження їхнього прогнозу протягом ≥ 1 року. Ширина смуги фази стресу (SPBW) була розрахована фазовим аналізом. Результати багатфакторного аналізу показали, що Δ сумована різниця балів %, Δ стрес-фракція викиду ЛШ і напруга SPBW після реваскуляризації є незалежними предикторами значних серцево-судинних подій. Крім того, результати багатфакторного логістичного регресійного аналізу показали, що підсумкова оцінка стану спокою, сумарна оцінка різниці, фракція викиду ЛШ під напругою та дефекти перфузії в області лівої огинаючої артерії до реваскуляризації є незалежними предикторами нормалізованої SPBW після реваскуляризації. Прогноз у пацієнтів, у яких нормалізували SPBW після реваскуляризації, був подібним до прогнозу пацієнтів із нормальною SPBW до реваскуляризації, тоді як пацієнти, в яких не нормалізувалась SPBW після реваскуляризації, мали найгірший прогноз. Загалом, нормалізація дисинхронії ЛШ після реваскуляризації, оціненої за допомогою МРТ, може допомогти передбачити майбутні значні серцево-судинні події і, отже, бути корисним показником для прогнозування покращеного прогнозу у пацієнтів з ІХС [19, 114].

Проводилась також спроба переоцінити ризик серцево-судинних подій за допомогою показників дисинхронії міокарду лівого шлуночка у хворих з підтвердженою, або підозрюваною ІХС, ризик у яких був попередньо оцінений як низький, або помірний. Фактична 3-річна частота великих серцево-судинних подій у пацієнтів з аномальною SPBW ($> 38^\circ$) становила 4,0% і 9,2% у пацієнтів з низьким і проміжним ризиком відповідно, що відповідало проміжному і високому ризику. Аналіз Каплана-Майєра також показав значну стратифікацію ризику за нормальними значеннями SPBW для пацієнтів як з низьким, так і з проміжним ризиком. Механічна дисинхронія ЛШ, оцінена за допомогою ЕКГ-контрольованої МРТ, корисна для стратифікації ризику пацієнтів із відомою або підозрюваною стабільною ІХС із низьким або проміжним ризиком значних серцево-судинних

подій та може допомогти виявити пацієнтів із вищим ризиком, яких не вдалося ідентифікувати як групу ризику [126].

Також був показаний позитивний вплив терапії β -блокаторами на показники механічної дисинхронії. В одному дослідженні Jones K. та співавторів (2023) проведено ретроспективний аналіз 98 хворих з серцевої недостатністю яким проводилось титрування бісопрололу від 1,25 мг до максимальної переносимої дози. Хворим проводилась оцінка показників дисинхронії міокарду до призначення бісопрололу та після досягнення максимальної дози за допомогою радіонуклідної вентрикулографії. Було показано покращення показників дисинхронії та ФВ ЛШ, які вимірювали через шість місяців після початку бета-блокади, як у хворих з СН ішемічного генезу, так і неішемічного [127].

Резюме розділу 1:

Ішемічна хвороба серця складає дві третини серцево-судинної смертності, яка досі займає перше місце в структурі загальної смертності як в Україні, так і в більшості країн світу. Проте, індустріально-розвинені країни змогли досягти значного зниження серцево-судинної смертності, як за рахунок боротьби з факторами серцево-судинного ризику, так і за рахунок впровадження нових методів лікування, таких як реваскуляризація коронарних артерій у хворих з ІХС.

При гострому коронарному синдромі реваскуляризація призводить до значного зниження смертності та розвитку ускладнень, проте у хворих зі стабільною ІХС не було продемонстровано значних переваг ревакскуляризації в порівнянні з оптимальною рекомендованою фармако-терапією. Як наслідок, стає все більш актуальним питання про індивідуалізований відбір хворих з хронічною ІХС на реваскуляризацію. Тестуються різні методи візуалізації, в тому числі інтракоронарні та функціональні показники, такі як крива фракційного резерву кровотоку для визначення критеріїв ефективної селекції хворих. Серед

показників, які вивчаються механічна дисинхронія міокарду, проте наразі недостатньо даних для застосування їх в рутинній клінічній практиці.

Систолічна та діастолічна дисинхронія міокарду є також ранньою ознакою розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності, що потребує подальшого вивчення.

Було показано, що показники ДМ можуть використовуватись для прогнозування перебігу СН та відповіді на кардіальну ресинхронізуючу терапію. Набагато менше даних про вплив реваскуляризації на показники механічної дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця. Окремі невеликі дослідження показують також можливий позитивний вплив на показники дисинхронії міокарду препаратів, рекомендованої оптимальної терапії серцевої недостатності, зокрема, β -блокаторів, проте дані дуже обмежені.

Все це зумовлює перспективи вивчення механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС і можливості реваскуляризації та оптимальної медикаментозної терапії в її усуненні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження.

Згідно мети та завдань сформований дизайн дослідження, яке є фрагментом планових прикладних науково-дослідних роботи кафедри кардіології, терапії та нефрології ХМАПО «Оптимізація лікування хронічної серцевої недостатності на підставі вивчення механізмів розвитку та корекції дисинхронії міокарду (№ держреєстрації 0117U000585, термін виконання 2017-2022 р.р) та «Патогенетичні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності та методи її корекції у хворих з коронарною хворобою серця», (№ держреєстрації 0122U600032, термін виконання 2022-2027 р.р).

Робота розглянута і дозволена комісією з питань біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протоколи № 3 засідання від 22.10.2020 р.).

Дослідження одноцентрове, проведено відбір та включення в дослідження хворих на клінічній базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 Філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця».

Дослідження проведено в дві фази. 1-ша фаза – одномоментне відкрите нерандомізоване контрольоване дослідження. 2-га фаза – проспективне відкрите 3-річне порівняльне дослідження в паралельних групах.

Всім хворим проводилось обстеження та збір інформації згідно дизайну дослідження (таблиця 2.1.). Візити 1 та 2 проводилися при включенні хворих у дослідження, та спостережені в динаміці на клінічних базах. Візит 3 проводився на клінічній базі, або при неможливості по телефону в середньому через 3 роки (36 місяців) після включення в дослідження.

Загальний дизайн дослідження

Об'єм досліджень	Візит 1 (включення)	Візит 2 (4 тижні)	Візит 3 (36 місяців)
Підписання інформованої згоди	X		
Оцінка відповідності критеріям включення/ виключення	X		
Клінічне обстеження	X	X	
ЕКГ, навантажувальні тести, Холтеровське моніторування ЕКГ (при показах)	X	X	
УЗД серця з визначенням показників механчної дисинхронії міокарду	X	X	
Визначення тропоніну, NT pro-BNP	X		
Лабораторне дослідження (визначення ліпідного вуглеводного обміну, креатиніну з розрахунком ШКФ)	X		
Проведення коронарографії та при показах реваскуляризації	X		
Призначення та корекція медикаментозної терапії	X	X	X
Реєстрація значних серцево- судинних подій			X

Критерії включення хворих в дослідження: пацієнти у віці від 30 до 90 років з хронічними коронарними синдромами яким проводилась реваскуляризація згідно Рекомендацій 2018 Європейського Товариства Кардіологів з реваскуляризації [23], які самостійно підписали інформовану згоду на участь у науковому неінтервенційному клінічному дослідженні.

Діагноз хронічного коронарного синдрому встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів з лікування хворих на хронічний коронарний синдром [28]. Діагноз гострого коронарного синдрому встановлювався згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів та 4-го Універсального визначення інфаркту міокарду [128-129].

Критерії виключення (при наявності хоча б одного критерію, хворі не включались в дослідження):

1. вік хворих молодше 30 або старше 90 років,
2. відмова пацієнта приймати участь у науковому клінічному дослідженні на будь - якому етапі та небажання підписати інформовану згоду на участь у ньому,
3. гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж за рік до включення в дослідження,
4. ХСН III-IV ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця,
5. важкі порушення ритму та провідності;
6. вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця;
7. тяжкі хронічні захворювання нирок (креатинін понад 300 мкмоль/л, з розрахованою швидкістю клубочковою фільтрацією (ШКФ) за формулою СКД-EPI-2021 менш ніж 30 мл/хв/1,73м², стадія ХХН IV-V KDIGO);
8. тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень
9. онкологічні захворювання

При встановленні відповідності до клінічних критеріїв включення та виключення з дослідження хворі підписували інформовану згоду у відповідності до Гельсінської декларації та біоетики медичних досліджень згідно чинного

законодавства України (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»).

Пацієнтів розподілили на 3 групи в залежності від наявності дисинхронії міокарду: 1 група (основна) – ішемічна хвороба серця з дисинхронією міокарду, 2 група (порівняння) ішемічна хвороба серця без дисинхронії міокарду. В іншу групу порівняння увійшли пацієнти, яким була проведена коронарографія та на підставі комплексного обстеження виключена ішемічна хвороба серця та 17 практично здорових осіб склали групу контролю у яких було проведено визначення нормальних показників механічної дисинхронії міокарду (рис. 2.1.).

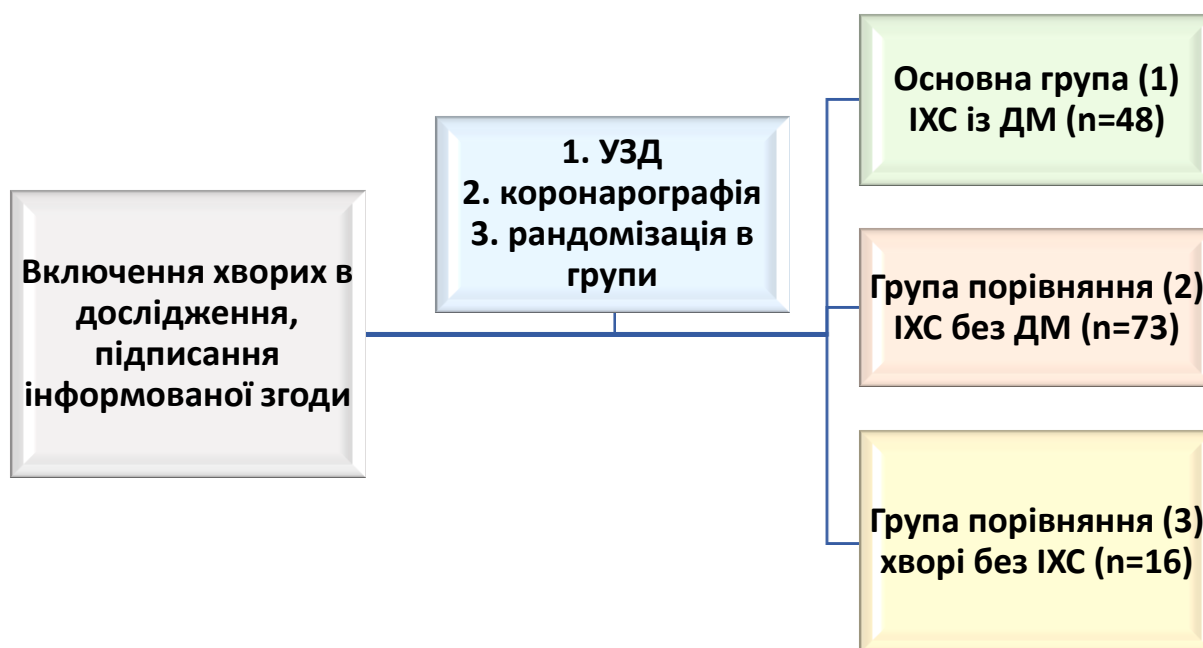


Рис. 2.1. Дизайн першої фази дослідження, розподіл на групи порівняння та контролю.

2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження

Згідно критеріїв в дослідження були включені 137 хворих (106 чоловіків та 31 жінка, вік хворих від 31 до 81 років), серед яких 121 зі стабільною ішемічною хворобою серця, яким проводилась процедура реваскуляризації. Серед включених в дослідження у 26 хворих в анамнезі був встановлений діагноз інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST (STEMI) (на протязі до 1 року – 14 хворих та на протязі більше 1 року після перенесеного інфаркту міокарду – 12 хворих), у 28 гострий коронарний синдром – інфаркт міокарду без елевації сегменту ST (NSTEMI) або нестабільна стенокардія (на протязі до 1 року – 10 хворих та на протязі більше 1 року до включення в дослідження – 18 хворих), у 67 хворих діагностована хронічна ішемічна хвороба серця (55 хворих зі стабільною стенокардією напруги). Контрольну групу склали 16 хворих яким була проведена діагностична коронарографія та була виключена ішемічна хвороба серця за результатами комплексного обстеження.

Таблиця 2.2.

Вихідна клініко-анамнестична характеристика хворих ішемічною хворобою серця, включених в дослідження, за наявністю факторів ризику та супутніх захворювань.

Характеристика	Кількість хворих (n)	Відносна кількість (%)
Стать (чоловіча)	106	77,3%
Спадкова схильність до серцево - судинних захворювань	53	38,6 %
Вік > 55 років	70	51,1%
Куріння	31	22,6 %
Ожиріння/надлишкова вага	64	46,7%
Дисліпідемія	73	54,4%
ЦД 2 типу	60	44,0%

продовж. таблиці 2.2.

Артеріальна гіпертензія	84	64,1%
ХСН	83	60,5%
Хронічна хвороба нирок	68	50,7%
Перенесений ішемічний інсульт/ТІА	15	10,9 %
Фібриляція передсердь	28	20,4 %

При включенні в дослідження 85 хворих скаржились на біль/дискомфорт в грудній клітці при фізичному та/або психо-емоціональному напруженні. У 83 хворих були присутні ознаки серцевої недостатності: задуха, ортопноє, пароксизмальна нічна задуха, знижена толерантність до фізичного навантаження, крепітація при аускультатії легень, двобічні набряки кісточок, серцеві шуми, розширення яремних вен, латерально зміщений/поширений серцевий поштовх.

У більш ніж половини обстежених хворих була виявлена дисліпідемія.

Значення розрахованої за формулою СКД-ЕРІ 2021 за креатиніном ШКФ [130] були від 30 - 109 мл/хв/1,73м² і в середньому склали 72,4 ± 18,8 мл/хв/1,73м². Відповідно, виявлені рівні креатиніну сироватки в діапазоні від 57 мкмоль/л до 188 мкмоль/л і в середньому склали 92,9 ± 23,21 мкмоль/л.

З метою лікування хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, АГ, ЦД2Т та інших супутніх захворювань на момент включення в дослідження хворі основної групи та групи порівняння з ішемічною хворобою серця (загалом 121 хворий) приймали антиагреганти, статини, β-блокатори, блокатори РААС, та інші класи препаратів згідно Рекомендацій ЄТК по оптимальній медикаментозній терапії (таблиця 2.3).

Класи препаратів, які отримували хворі з ішемічною хворобою серця на момент включення в дослідження.

Препарати (код групи препаратів)	Кількість хворих (n)	Відносна кількість (%)
Антитромботичні засоби, Антиагреганти (01AC04)	107	88,4 %
Статини (C01A)	118	97,5 %
β-блокатори (C07A)	82	67,7 %
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (C03D A04)	52	42,9 %
Блокатори кальцієвих каналів (C08CA)	38	31,4 %
Нітрати пролонгованої дії (C01D A02)	35	28,9%
ІАПФ (C09A)	77	63,6 %
БРА II (C09C)	36	29,8 %
Діуретики (C03)	85	70,2 %
ІНЗКТГ 2 типу (A10B K03)	14	11,5 %
Антикоагулянти (B01A)	23	19,0 %
Антиаритмічні препарати (C01B)	22	18,2 %

Майже всі хворі на момент включення в дослідження приймали статини, антитромбоцитарні препарати та блокатори РААС. Два із трьох хворих приймали β-блокатори та третина хворих приймали блокатори кальцієвих каналів або/та нітрати пролонгованої дії. Половина хворих отримували антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та 14 хворих приймали інгібітор НЗКТГ 2 типу

емпагліфлозин в дозі 10 мг. Хворі з ознаками затримки рідини приймали петльові діуретики (торасемід або фуросемід).

Хворі з супутньою ФП приймали також антикоагулянт рівароксабан (19,0 %) та аміодарон для контролю ЧСС. Всі хворі на ЦД 2 типу отримували метформін (44% від загальної кількості хворих) та 32% приймали похідні сульфонілсечовини.

За наявності ДМ хворі розподілялись на групи порівняння: в основну увійшли 48 хворих з дисинхронією міокарду (група 1) та в групу порівняння 73 хворих без ознак дисинхронії (група 2), в контрольну групу були включені 16 хворих (група 3) у яких була проведена діагностична коронарографія та виключена ішемічна хвороба серця на підставі комплексного обстеження (таблиця 2.4).

Таблиця 2.4.

Порівняльна характеристика хворих, включених в основні групи відповідно до дизайну дослідження

Характеристика	Група 1 (n=48)	Група 2 (n=73)	Група 3 (n=16)
Вік, роки (M+sd)	57,4±7,5	56,5±6,4	51,0±11,9
Стать (Ч/Ж), n (%)	38 (79%)	56 (77%)	12 (75%)
	10 (21%)	17 (23%)	4 (25%)
ХСН, n (%)	46 (95%)*	37 (50,6%)	6 (37,5%)
АГ, n (%)	41 (85,4%)*	43 (58,9%)	11 (68,7%)
ЦД 2 типу, n (%)	30 (62,5%)*	30 (41,0%)	15 (93,7%)
SYNTAX SCORE, Median (LL-UL, 95% CI)	5 (0 – 18; 95% ДІ 5,61 - 9.17)	3 (0 – 27; 95% ДІ 4.19 - 6.86)	0
Кількість уражених КА, n (M+sd)	2,0±0,95	1,68±0,92	0
Повна оклюзія КА, n (%)	26 (54,1%)*	13 (17,8%)	0

* - достовірна різниця між групами порівняння

Хворі були співставні за віком і статтю, супутні ХСН, АГ та ЦД2 типу частіше спостерігались в основній групі. Повна оклюзія та ураження 3-х коронарних артерій виявлялись частіше в групі з ДМ. SYNTAX SCORE був вищим в групі 1.

2.3. Методи дослідження.

Для вирішення задач та у відповідності з метою та дизайном дослідження використовувались загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

2.3.1. Загальноклінічні методи дослідження.

Загальноклінічні методи дослідження проводились у хворих з ішемічною хворобою серця згідно Рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів (2019 рік) по веденню хворих з хронічними коронарними синдромами [28].

Методи обстеження у хворих на ІХС включали:

Крок 1. Збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация). Оцінка симптомів та клінічних ознак з метою виявлення хворих з нестабільною стенокардією та іншими клінічними варіантами гострих коронарних синдромів.

Крок 2. Оцінка загального стану хворого, супутньої патології та якості життя для прийняття рішення щодо доцільності проведення реваскуляризації.

Крок 3. Проведення базових тестів, які включали: антропометричні виміри зросту, ваги з розрахунком індексу маси тіла, окружності талії, вимірювання «офісного» АТ, загально-клінічні аналізи включали клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, альбумінурії в сечі; біохімічні аналізи крові включали визначення глікемії натще та після навантажувального 2-годинного тесту, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідний профіль, креатинін плазми з

розрахунком ШКФ, сечова кислота плазми, рівень електролітів (натрій, калій), трансамінази печінкові (АсТ, АлТ); інструментальні методи включали ЕКГ в спокої в стандартних 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця з визначенням показників дисинхронії міокарду та гемодинаміки, нирок та каротидних артерій, добове моніторування ЕКГ за Холтером, навантажувальна проба з реєстрацією ЕКГ; рентгенологічне дослідження, КТ.

Крок 4. Оцінка вірогідності обструктивної ішемічної хвороби серця

Крок 5. Проведення коронароангіографії та реваскуляризації.

Крок 6. Визначення подальшої тактики та призначення фармакотерапії.

Натще вимірювали зріст хворих та зважували за допомогою сертифікованих ваг (ваги для статичного зважування електронні ТВТВ 404400.02.000 НЕ, заводський номер 31256; метрологічна повірка ДП ХРНВЦСМС 12.07.2021 р.). Розраховували індекс маси тіла за допомогою формули Адольфа Кетле та розподіляли хворих відповідно до індексу маси тіла згідно класифікації ВООЗ [131].

Офісне вимірювання АТ проводилося за допомогою автоматичного приладу для вимірювання артеріального тиску і частоти пульсу 705 ІТ (заводський номер: 20110100172LF, виробництва OMRON HEALTHCARE Co Ltd. (Японія), свідоцтво про повірку №1308/823 від 11.06.2021 р.) методом Сципіоне Ріва-Роччі у модифікації Короткова згідно методики проведення вимірювання артеріального тиску (Додаток № 4 до уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». [132].

2.3.2. Лабораторні методи дослідження.

Лабораторні методи дослідження були виконані в умовах клінічної лабораторії Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 Філії

«Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця», свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0001/2021 від 6.01.2021 року та ЦНДЛ ХМАПО (свідоцтво про атестацію № 059/15 Міністерства охорони здоров'я України).

Лабораторними методами проводилось визначення високо-чутливого тропоніну, NT-proBNP, визначення глікемії натще та після навантажувального 2-годинного тесту, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідний профіль, креатинін плазми з розрахунком ШКФ, сечова кислота плазми, рівень електролітів (натрій, калій),

Забір крові для лабораторних досліджень здійснювали натще (мінімум 8 годин без прийому їжі), в період з 7 до 9 години ранку. Кров набирали з ліктьової вени із застосуванням малотравматичної венепункції самопливом у скляну пробірку з попередньо внесеними до неї реактивами. Сироватку крові для дослідження отримували центрифугуванням цільної крові при 4000 обертів на хвилину протягом 20 хвилин (центрифуга лабораторна CM-3.01 MSCROmed (Китай), заводський номер Q02-043; метрологічна повірка ДП ХРНВЦСМС Атестат № 21/4572 22.10.2021 р.).

Визначення високо-чутливого тропоніну та інтерпретація результатів проводилась згідно стандартної методики [133]. Відповідно до характеристик наборів, заявлених виробниками, 99-й перцентиль верхнього референтного значення коливався від 14 до 70 нг/мл за коефіцієнта варіації від 5,6 до 10 %.

Рівень NT-proBNP визначався хемілюмінесцентним імуноаналізом за стандартною методикою. Визначалися референтні значення та проводилась інтерпретація даних згідно Рекомендацій Європейського Товариства кардіологів з ведення хворих на хронічну серцеву недостатність [14].

Визначення рівня креатиніну проводили стандартним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора з розрахунком ШКФ по креатиніну за формулою СКД-EPI-2021 [130].

Базова оцінка ліпідного спектра передбачала визначення рівня ЗХ (Інструкція до набору реагентів для визначення холестерину, фірми «Human»), ТГ, Х-ЛПВЩ і ліпопротеїнів низької щільності, підрахованого з використанням формули Фрідвальда за винятком випадків, коли підвищений рівень ТГ > 4,5 ммоль / л (> 400 мг / дл), або прямим методом. Використовувався ферментативно-колориметричний метод визначення.

2.3.3. Інструментальні методи дослідження.

Дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 Філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця», свідоцтво про відповідність системи вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0001/2021 від 6.01.2021 року.

Всім хворим проводилась реєстрація та розшифровка ЕКГ в 12-ти відведеннях за допомогою апарату CardioLab 2000 (НТЦ «ХАІ – Медика», (Україна), заводський № 0052), свідоцтво про повірку ДП ХРНВЦСМС № 85596 від 26.05.2021 р.) за загальноприйнятою методикою при швидкості подачі стрічки – 50 мм/с. Електрична ДМ оцінювалась по критерію тривалості комплексу QRS: вузький < 120 мс та подовжений комплекс QRS ≥ 120 с.

Стрес-ЕКГ здійснювалася на велоергометрі Kettler ergometer x5 Cardiolab 142 згідно з рекомендаціями Європейського Товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів в режимі трихвилинного наростаючого навантаження на протязі 3 хвилин. ЧСС та артеріальний тиск реєструвалися на етапах навантаження та на кожній хвилині відновлювального періоду. Проводилась оцінка тривалості навантаження, час до появи нападу ангінозного болю, час до появи депресії сегменту ST на 1 мм та більше та час відновлення змін ЕКГ до виду на початку навантаження.

Коронарографія проводилась на ренгенівському ангіографічному апараті “Infinix CC-i/FDD” виробництва Toshiba, завод № С4582123 за стандартною методикою [134]. Всі хворі до проведення коронароангіографії проходили обстеження, для виявлення протипоказань, таких як тяжка ниркова недостатність або відома алергія на контрастні речовини. Базові лабораторні тести, включаючи тести функції нирок (рівень креатиніні плазми, рШКФ), коагуляційний профіль і повний аналіз крові для мінімізації процедурних ризиків. Інформована згода була отримана після обговорення з пацієнтом ризиків (кровотечі, інфекції, індукованої контрастом нефропатії) та переваг процедури. При необхідності вводились антикоагулянти та антиагреганти. Процедуру проводили в катетеризаційній лабораторії в стерильних умовах. Місце доступу, як правило, стегнова артерія в паху або променева артерія в зап'ясті, очищали антисептичним розчином, таким як хлоргексидин, і область накривали стерильними серветками для захисту стерильного поля. Місцевий анестетик, як правило, лідокаїн 1-2% розчин, вводили підшкірно та в глибші тканини в місці доступу для досягнення місцевої анестезії та мінімізації дискомфорту пацієнта під час введення катетера.

Для стегового доступу стегову артерію пальпували та пунктували нижче пахової зв'язки за допомогою голки 18-го калібру. Через голку в артерію ввели провідник 0,035 дюйма. Після цього голку видаляли, і поверх провідника в артерію вводили інтродьюсер 5-7. Для радіального доступу було виконано модифікований тест Аллена для підтвердження адекватного колатерального кровообігу. Променеву артерію проколювали маленькою голкою та вставляли провідник 0,025 дюйма. Потім поверх провідника в артерію поміщали оболонку радіального інтродьюсера 5-6. Радіальному доступу віддавали перевагу через низький рівень ускладнень і швидший час відновлення пацієнтів. Для мінімізації нефротоксичності та алергічних реакцій надавали перевагу низькоосмолярній або ізоосмолярній контрастній речовині [135]. У більшості хворих використовувався йогексол, у 3-х хворих був використаний йопромід. Після встановлення катетера,

5-10 мл контрастної речовини вводили в кожен коронарну артерію. Кількість контрастної речовини становила від 150 до 400 мл, в середньому $186,7 \pm 63,6$ мл.

Стандартні зображення для візуалізації включали ліву передню косу (LAO) краніальну проекцію (вид павука), праву передню косу (RAO) каудальну та LAO каудальну проекції для лівої коронарної артерії (LCA), а також LAO, RAO краніальну та LAO краніальну проекції для правої коронарної артерії (RCA). Ці проекції забезпечували комплексну візуалізацію дерева коронарної артерії, дозволяючи ідентифікувати стенози, оклюзії та колатеральний кровообіг.

Після завершення візуалізації катетер і оболонку обережно видалили. Гемостаз досягався шляхом застосування ручного тиску до місця доступу для стегнового доступу або використання пристроїв для радіальної компресії для радіального доступу. Подальші призначення включали перевірку функції нирок для моніторингу нефропатії, спричиненої контрастуванням, особливо у пацієнтів із існуючим порушенням функції нирок.

Реваскуляризація проводилась згідно Рекомендацій 2018 Європейського Товариства Кардіологів з реваскуляризації [23] шляхом черезшкірних коронарних втручань. Для розрахунку SYNTAX score використовувався калькулятор [136].

Всім хворим проводилось ультразвукове дослідження серця на апараті SSA-660 XARIO, виробництва Toshiba, заводський № LGJ10X2878 згідно рекомендацій Американської спільноти з вивчення ехокардіографії та Європейської асоціації кардіоваскулярного зображення [137] з метою діагностики механічної дисинхронії міокарду та визначення морфо-функціональних характеристик міокарду лівого шлуночка. ЕхоКГ синхронізували з реєстрацією ЕКГ у чотирьох серцевих циклах зі стандартних доступів, згідно загальноприйнятої методики. Були використані методики: М-режим, 2D-режим, стандартна і тканинна доплерографія імпульсно-хвильова доплерографія.

Дослідження проводили згідно Практичних рекомендацій 2020 Асоціації серцево-судинних хірургів України [138]. В М-модальному режимі з

парастернального доступу визначали: кінцево-діастолічний діаметр ЛШ (КДД, мм), кінцево-систоличний діаметр ЛШ (КСД, мм); товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ, мм), міжшлуночкової перегородки (ТМШП, мм), переднє-задній розмір лівого передсердя (ЛП, мм). Для розрахунку кінцево-діастолічного (КДО) і кінцево-систоличного (КСО) об'ємів ЛШ (мл.) використовували метод дисків (модифікований алгоритм Simpson). Результати перераховували на площу поверхні тіла хворих, отримуючи показники: КДО ЛШ (мл/м²) та КСО ЛШ (мл/м²). ФВ ЛШ (%), визначали за формулою ударний об'єм (УО, мл) поділений на КДО ЛШ (мл/м²). Маса міокарда ЛШ (г) розраховували за формулою Devereux [138]. Трансмітральний кровообіг визначали за допомогою піків А та Е і відношення між ними, де Е – раннє діастолічне наповнення лівого та правого шлуночків відповідно, А – пізнє діастолічне наповненню лівого та правого шлуночків. За результатами оцінки співвідношення Е/А виділяли типи діастолічної дисфункції: тип I (уповільненого розслаблення) – Е/А1, тип II (псевдонормалізації) – відношення Е/А відповідає нормальним показникам, при наявності подовження час ізоволюмічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT, мс), час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT, мс), тип III (рестриктивний) – різке переважання піку Е над А (Е/А2), укорочення часу IVRT (мс) та DT (мс).

З використанням методу ультразвукового дослідження проводили оцінку механічної дисинхронії міокарду [139]. Визначались наступні показники: затримка активації заднє-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD), час передзігнання в аорту (APEI), час передзігнання в легеневу артерію (PPEI), інтравентрикулярна механічна затримка (IVMD) - різниця між APEI і PPEI - показник міжшлуночкової дисинхронії, час наповнення лівого шлуночка (LVFT), час вигнання з лівого шлуночка (LVET), час ізоволюмічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To), час до піку систолічної швидкості (Ts). Визначали To і Ts для всіх 16 сегментів

міокарда з подальшим обчисленням середньоквадратичного відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ - T_0 -SD, та середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ - T_s -SD (індекс Y_u).

Дисинхронію міокарду розподіляли на внутрішньошлуночкову, міжшлуночкову, предсердношлуночкову (атріовентрикулярну) та комбіновану.

Затримка активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (Septal-Posterior Wall Motion Delay, SPWMD) – визначалась в М-режимі з лівого парастернального доступу по короткій осі лівого шлуночка на рівні папілярних м'язів шляхом підрахунку часу між максимальним відхиленням МШП і задне-бічної стінки ЛШ в порожнину ЛШ [140]. У разі вираженого зниження насосної функції серця використовували тканинного Допплер. За аналогічною методикою визначали затримку бічної та передньої стінок ЛШ порівняно з МШП.

Час предзигнання в аорту (Aortic Pre-Ejection Interval, APEI) – час від початку зубця Q на ЕКГ до відкриття аортального клапана, яке реєструється при Доплер-Ехокг в імпульсному режимі (PWD) з апікальної «п'ятикамерної» позиції. Верхнє референтне значення APEI визначали на рівні 100 мс. При значенні ≥ 140 мс діагностувалось порушення внутрішньошлуночкової провідності та дисинхронія міокарду.

Час передзигнання в легеневу артерію (Pulmonary Pre-Ejection Interval, PPEI) – визначався із парастернального доступу по короткій осі лівого шлуночка на рівні аортального клапана. В нормі час PPEI менший, ніж APEI, оскільки тиск в легеневій артерії менше, ніж в аорті.

Інтервентрикулярна механічна затримка (interventricular mechanical delay, IVMD) - різниця між APEI і PPEI - показник міжшлуночкової дисинхронії, в нормі IVMD не перевищує 40 мс. При IVMD ≥ 40 мс діагностувалась міжшлуночкова ДМ.

Атріовентрикулярна дисинхронія визначалась за площею потоку мітральної регургітації.

Вимірювалась тривалість фаз серцевого циклу по моменту відкриття і закриття клапанів серця: час ізвольомічного скорочення (IVCT, мс), час ізвольомічного розслаблення (IVRT, мс) і час систолічного викиду лівого шлуночка (SET, мс). IVCT визначався як інтервал часу від закриття мітрального клапана до відкриття аортального клапана. Закриття мітрального та аортального клапанів оцінювали за зміною кольору. Час систолічного викиду лівого шлуночка визначався як часовий інтервал від відкриття аортального клапана до закриття аортального клапана та оцінювався також за зміною кольору. IVRT визначався як часовий інтервал від закриття аортального клапана до відкриття мітрального клапана та візуально оцінювався за зміною кольору від червоно-оранжевого до жовтого. Тривалість фаз серцевого циклу змінюються у хворих з серцевою недостатністю. Відомо, що IVCT подовжується, а SET скорочується у пацієнтів із СН. Також було продемонстровано, що тривалість фаз серцевого циклу містить як прогностичну, так і діагностичну інформацію в різних популяціях. У пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ), було продемонстровано, що SET незалежно асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів. У загальній популяції SETс збільшувався з віком і підвищеним післянавантаженням. SETс був дещо знижений у пацієнтів, госпіталізованих із СНзбФВ, але помітно знижений у пацієнтів із СНзНФВ. Пролонгація SETс у госпіталізованих хворих передбачала сприятливий результат у СНзНФВ, але несприятливий результат у СНзбФВ [141].

Час наповнення лівого шлуночка (Left Ventricle Filling Time, LVFT) – відношення тривалості наповнення ЛШ (час реєстрації хвиль E і A на ЕхоКГ) до тривалості серцевого циклу, виражене у відсотках:

$$LVFT = (\text{час реєстрації хвиль E і A}) / R-R * 100\% \quad (2.1.)$$

де: LVFT - відношення тривалості наповнення лівого шлуночка, %; E – пік раннього діастолічного наповнення, см/с; A- пік пізнього наповнення, см/с; R-R – відстань між зубцями R ЕКГ, мм.

За референтне значення в нормі приймався час наповнення лівого шлуночка більше 50%, при зменшенні менше 40% діагностувалась дисинхронія міокарду.

Час викиду лівого шлуночка (LVET, мс) визначався як тривалість профілю систолічної швидкості, вимірюваної за сигналом PWD. Час викиду лівого шлуночка було скориговано на частоту серцевих скорочень. LVET і час циклу оцінювався в мілісекундах (мс) (рис. 2.1).

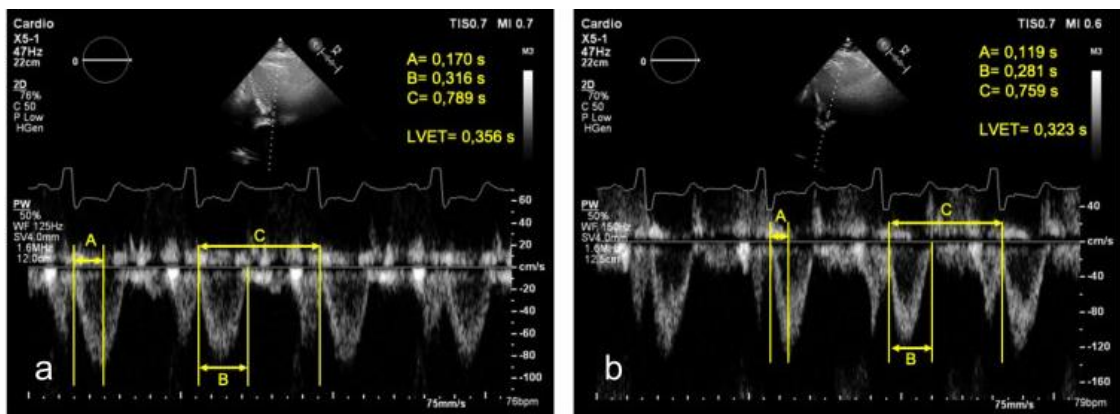


Рис. 2.1. Методика визначення скорегованого на ЧСС часу викиду лівого шлуночка (LVET, мс). Адаптовано по [142].

Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT, мс) який є показником швидкості початкової релаксації шлуночка вимірювався при одночасній реєстрації аортального та трансмітрального кровообігу в постійно-хвильовому режимі з апікального доступу. Вимірювали інтервал між закінченням потоку у вихідному тракті ЛШ і початком потоку через мітральний клапан. Верхнє референтне значення нормального IVRT ЛШ визначалось на рівні 75 мс.

Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT, мс). У Верхнє референтне значення нормального DT приймалось на рівні 200 мс.

Швидкість руху міокарду оцінювали за допомогою спектральної тканинної доплерографія, яка проводилась з апікального доступу, контрольним об'ємом 6-8 мм, що розташований в центрі ділянки дослідження. Вимірювання проводили у трьох послідовних серцевих циклах при спокійному диханні пацієнта або під час короткої затримки дихання. Проводилась оцінка часу до піку і часу до початку S-

хвилі на кривій тканинного Допплера (Time to peak & Time to onset) – час від початку зубця Q поверхневої ЕКГ відповідно до піку Ві до початку А хвилі S тканинного Допплера на рівні різних сегментів міокарда. Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (Time-to-onset peak systolic velocity, T_o , мс) визначався як нормальний до 110 мс. Час до піку систолічної швидкості (Time-to-peak systolic velocity, T_s , мс) для різної кількості сегментів визначався як нормальний при рівні не більше 215 мс.

Визначали T_o (мс) і T_s (мс) для всіх 16 сегментів міокарда з подальшим обчисленням середньоквадратичного відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ - T_o -SD (мс), наявність ДМ визначали при тривалості більше 17 мс та середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ - T_s -SD (мс), верхнє референтне значення показника визначалось на рівні 32,6 мс.

2.3.4. Методи статистичної обробки результатів.

Всі отримані дані внесені до електронної бази даних в форматі Excel, та проводили аналіз за допомогою пакету статистичних програм Excel for Windows та Jamovi-2.4.11.

Для перевірки гіпотези нормальності розподілення використовували тест Колмогорова-Смірнова заснований на функції емпіричного розподілу (ECDF) [143]. Враховуючи N упорядкованих точок даних Y_1, Y_2, \dots, Y_N , ECDF визначається як

$$E_N = \frac{n(i)}{N} \quad (2.2)$$

де $n(i)$ - кількість точок, менша за Y_i , і Y_i впорядковано від найменшого до найбільшого значення.

Статистика тесту Колмогорова-Смірнова визначається як

$$D = \max_{1 \leq i \leq N} \left(F(Y_i) - \frac{i-1}{N}, \frac{i}{N} - F(Y_i) \right) \quad (2.3)$$

де F - теоретичний кумулятивний розподіл випробовуваного розподілу, який повинен бути безперервним.

Визначались середнє значення показника та медіана. При різниці середніх показників в вибірках менше ніж значення 50 використовувалось стандартизоване середнє значення [144].

Для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при нормальному розподілі ми використовували t -критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Статистика тесту t -критерія Стьюдента для незалежних вибірок визначається як:

$$T = \frac{\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2}{\sqrt{s_1^2/N_1 + s_2^2/N_2}} \quad (2.4)$$

де N_1 і N_2 - розміри вибірки, \bar{Y}_1 і \bar{Y}_2 - середні вибірок, а s_1^2 і s_2^2 - відхилення вибірок.

Допустимий рівень значимості α приймався як 0,05 та менше, дані представлені у форматі $p=0,xxx$, де $p= \alpha$.

При порівнянні показників груп при ненормальному розподілі використовували Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок [143], а для перевірки рівності середніх значень у більш ніж двох вибірках при нормальному розподілі використовували однофакторний дисперсійний аналіз. Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок є непараметричним еквівалентом t тесту.

Для перевірки рівності середніх значень у більш ніж двох вибірках при нормальному розподілі застосовувався критерій Краскала-Уолліса для незалежних вибірок. Тест Краскала-Уолліса перевіряє нульову гіпотезу про те, що зразки k з можливих різних популяцій насправді походять з подібних популяцій, принаймні, що стосується їх центральних тенденцій чи медіан. Тест передбачає, що розглянуті змінні мають основу безперервного розподілу.

Для визначення наявності або відсутності кореляційного зв'язку між залежною та незалежною випадковою величиною використовували коефіцієнт кореляції Пірсона для нормального розподілу та рангову кореляцію Спірмана для розподілу який відрізняється від нормального. Значення коефіцієнта кореляції Пірсона розраховувалось за формулою:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2 \sum_{i=1}^N (Y_i - \bar{Y})^2}} \quad (2.5)$$

Значення коефіцієнта рангової кореляції Спірмана розраховувалось за формулою:

$$\rho(A, B) = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n (R_{1i} - R_{2i})^2}{n^3 - n} \quad (2.6)$$

Коефіцієнт кореляції вказував на тісноту зв'язку між двома вибірками випадкових величин. Також для підтвердження знайдених кореляційних зв'язків обчислювалась лінійна регресія, дані якої відображалися у вигляді діаграми.

Для визначення відношення шансів використовували таблиці спряженості та аналізували перемінну ризику, яка має дві категорії і вказує, чи відбулося певна подія чи ні. Аналіз перемінної ризику проводився в залежності від причинної перемінної.

Для виявлення впливу факторів на прогноз та оцінки ефективності класифікації використовувався ROC-аналіз, який пов'язаний з логістичною регресією і є завершальним етапом розроблення найбільш адекватної моделі, застосовується для оцінки її якості. За допомогою ROC-аналізу оцінувалась чутливість і специфічність, підібрати поріг відсікання і вибирали модель з найкращою прогностичною силою.

Для оцінки виживання та настання несприятливих подій застосовувалась процедура Каплана-Майєра. До несприятливих подій відносили смерть з будь-якої

причини, гострий коронарний синдром, реваскуляризацію, церебральний інсульт, госпіталізацію з приводу декомпенсації серцевої недостатності. Проводилась категоризація даних, дані організовувались за інтервалами, за якими відбувались події, визначався час до подій. При наявності кількох подій у одного хворого враховувався час до першої події. Дані упорядковувались за часом від найменшого до найбільшого.

Розраховувалась ймовірність настання події за формулою:

$$S(t_i) = \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) S(t_{i-1}) \quad (2.7)$$

де $S(t_{i-1})$ ймовірність виживання до попереднього моменту часу. Вперше $S(t_0)$ зазвичай дорівнює 1 (100% виживання на початку).

Загалом були використані наступні методи дослідження: загально-клінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация), оцінка симптомів та клінічних ознак з метою виявлення хворих з нестабільною стенокардією та іншими клінічними варіантами гострих коронарних синдромів, оцінка загального стану хворого, супутньої патології та якості життя для прийняття рішення щодо доцільності проведення реваскуляризації, антропометричні виміри зросту, ваги з розрахунком індексу маси тіла, окружності талії, вимірювання «офісного» АТ, загально-клінічні аналізи включали клінічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі, альбумінурії в сечі), лабораторні (біохімічні аналізи крові включали визначення високо-чутливого тропоніну, NT-proBNP, глікемії натще та після навантажувального 2-годинного тесту, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідний профіль, креатинін плазми з розрахунком ШКФ, сечова кислота плазми, рівень електролітів (натрій, калій), трансамінази печінкові (АсТ, АлТ), інструментальні (ЕКГ в спокої в стандартних 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця з визначенням показників дисинхронії міокарду та гемодинаміки, нирок та каротидних артерій, добове моніторування ЕКГ за Холтером, навантажувальна проба з реєстрацією ЕКГ; рентгенологічне

дослідження, КТ) та статистичні (для перевірки гіпотези нормальності розподілення використовували тест Колмогорова-Смірнова. Методи параметричної статистики: визначення середнього значення показника, стандартизованого середнього показника у вибірках та медіани, t-критерій Стьюдента, критерій Краскала-Уолліса для незалежних вибірок, однофакторний дисперсійний аналіз. Для перевірки рівності середніх значень у двох вибірках при ненормальному розподілі використовували Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Кореляційний аналіз проводився за допомогою кореляцій Пірсона та Спірмена. Для аналізу розвитку серцево-судинних ускладнень було використано процедуру Каплана-Мейера. ROC-аналіз використовували для оцінки чутливості і специфічності, підбору порогу відсікання і вибору моделі з найкращою прогностичною силою).

РОЗДІЛ 3

ЗВ'ЯЗОК ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ, СТРУКТУРОЮ СЕРЦЯ ТА СТАНОМ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Хоча, кілька досліджень вивчали застосування аналізу дисинхронії міокарду для ранньої діагностики [145], терапії [146] і оцінки прогнозу [147] у пацієнтів з ІХС, але досі даних цих досліджень недостатньо, а деякі з них мають протиріччя. Основними напрямками використання показників дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця, окрім прогнозування відповіді на ресинхронізуючу терапію є оцінка вірогідності серцево-судинних подій та виявлення гібернізованого міокарду [148]. Оцінка життєздатності міокарда важлива у пацієнтів з ІХС при плануванні реваскуляризації [149] і прогнозуванні покращення систолічної функції ЛШ [150].

За даними обмеженої кількості досліджень, майже одна третина пацієнтів з ІХС мала значну ДМ, причому, дисинхронія асоціювалася з попереднім інфарктом міокарда та наявністю ішемії міокарда. В той час, як, попереднє черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та аортокоронарне шунтування не були незалежними предикторами дисинхронії [18]. Було також показано, що гемодинамічними факторами, пов'язаними з ДМ є скорочувальна здатність міокарду, постнавантаження на шлуночки та частота серцевих скорочень, однак співвідношення між цими факторами відрізнялося протягом серцевого циклу [102].

В останній час вивчається роль показників ДМ лівого шлуночка у підвищенні діагностичної точності виявлення 3-судинної коронарної хвороби серця, оскільки наявність у хворого ураження 3-х коронарних артерій визначає зміну подальшої тактики лікування та є одним з критеріїв проведення реваскуляризації у хворих з хронічною ІХС [44, 151-152]. Проте, на даний час

чутливість та специфічність використання показників ДМ в діагностиці 3-х судинного ураження показана тільки в єдиному одноцентровому дослідженні і потребує подальшого вивчення [16, 153].

Крім того, поширеність та прогностичне значення діастолічної та систолічної дисинхронії у пацієнтів із ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю недостатньо вивчені. Відомо, що у хворих з серцевою недостатністю ішемічного генезу спостерігалася більша частота дисинхронії, ніж у пацієнтів із ІХС без серцевої недостатності [13].

3.1. Оцінка механічної дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця та зв'язок з ураженням коронарних артерій.

Аналіз наявності дисинхронії міокарду показав, що серед 121 хворого з ішемічною хворобою серця 48 (39,6%) мали дисинхронію міокарду. В контрольній групі хворих без ІХС, яким проводилась діагностична коронарографія та була виключена ІХС на підставі комплексного обстеження один хворий мав механічну дисинхронію міокарду.

Проведене порівняння показників дисинхронії у хворих з ІХС та в контрольній групі у хворих, в яких на підставі коронарографій та проведеного комплексного обстеження показало, що затримка активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) була більшою в групі хворих з ІХС, але на межі достовірності ($p=0,059$) (таблиця 3.1).

Показники механічної диссинхронії міокарду у хворих з ІХС та контрольної групи (M±sd)

Показники ДМ	Хворі з ІХС (n=121)	Контрольна група (n=16)	P
SPWMD, мс	52,4±35,6	35,3±7,8	0,059
АРЕІ, мс	115,4±30,7	95,6±5,2	0,011
РРЕІ, мс	65,8±8,7	65,4±4,1	0,873
IVMD, мс	50,4±34,5	32,7±6,4	0,042
LVFT %	50,6±9,1	55,6±2,9	0,033
LVET, мс	331,2±25,5	328,3±13,3	0,661
IVRT, мс	75,8±9,1	74,9±3,3	0,687
DT, мс	214,1±28,1	210,3±9,3	0,605
To-SD, мс	16,1±3,9	13,7±1,7	0,017
Ts-SD, мс	30,3±8,4	26,6±4,0	0,086
E/A	0,91±0,55	0,81±0,24	0,503

Час предвигнання в аорту (АРЕІ) був значно та достовірно більше в групі хворих з ІХС (115,4±30,7 мс) в порівнянні з хворими контрольної групи (95,6±5,2 мс) в той час, як час предвигнання в легеневу артерію (РРЕІ) був однаковим в групах порівняння. Відповідно, це зумовило достовірну різницю в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD) (50,4±34,5 мс в порівнянні з 32,7±6,4 мс відповідно, p=0,042).

Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) був достовірно меншим в групі хворих з ішемічною хворобою серця і, проте, час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не відрізнявся достовірно в групах порівняння. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) не відрізнявся в групах так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT).

Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) був достовірно більшим у хворих з ІХС, тоді як час до піку систолічної швидкості (Ts) хоча і був менше в контрольній групі хворих без ІХС, але ця різниця не досягла рівня достовірності.

Відношення піків трансмітрального кровотоку E/A хоча і було більше в групі хворих з ішемічною хворобою серця, але ця різниця не досягла достовірності.

Проведене порівняння середніх рівнів показників дисинхронії у хворих з ІХС в основній групі (з дисинхронією міокарда) та групі порівняння (без дисинхронії міокарда) показало, що затримка активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) була значно більшою в групі хворих з ДМ (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС основної групи з ДМ та групи порівняння без ДМ (M±sd)

Показники ДМ	Хворі з ДМ (n=48)	Хворі без ДМ (n=73)	P
SPWMD, мс	81,6±34,2	33,2±4,9	<0,01
APeI, мс	145,1±25,2	95,8±3,0	<0,01
RPeI, мс	64,5±10,1	66,6±3,3	0,118
IVMD, мс	80,9±31,9	30,3±2,8	<0,01
LVFT %	45,2±8,2	55,9±1,3	<0,01

<i>продовж. таблиці 3.2.</i>			
LVET, мс	318,5±9,6	338,9±13,2	<0,01
IVRT, мс	78,5±10,5	73,1±2,3	0,05
DT, мс	216,9±33,3	212,1±9,8	0,48
To-SD, мс	19,8±3,1	13,6±1,2	<0,01
Ts-SD, мс	39,0±5,1	24,5±2,6	<0,01

Час предвигнання в аорту (APEI) був значно та достовірно більше в групі хворих основної групи з дисинхронією міокарду в порівнянні з хворими ІХС без дисинхронії міокарду, в той час, як час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) не відрізнявся достовірно в групах порівняння. Відповідно, це зумовило достовірну різницю в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) був достовірно меншим в групі хворих з дисинхронією міокарду як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET). Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) мав тенденцію до збільшення у хворих з дисинхронією міокарду, проте різниця була на межі достовірності, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) був достовірно більшим у хворих основної групи з ДМ, як і час до піку систолічної швидкості (Ts).

Проведена оцінка зв'язку механічної дисинхронії міокарду зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з ішемічною хворобою серця. За результатами коронароангіографії, хворі були розподілені на 3 групи, в першу з яких увійшли 12 хворих, в яких не було виявлено ураження коронарних артерій. В групу 2 включені 16 хворих з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій без оклюзії та 3 групу склали 105 хворих з різним ступенем оклюзії коронарних артерій внаслідок їх атеросклеротичного ураження. В першій групі 3 хворих (25%) мали механічну ДМ, в другій – 4 хворих (25%). В групі з оклюзією коронарних артерій 44 хворих

(40%) мали механічну ДМ. Також в цій групі достовірно нижчою була фракція викиду ЛШ (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Показники механічної ДМ у хворих з ІХС в залежності від ступеня ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії (M±sd)

Показники	Стан коронарних артерій			P
	Група 1	Група 2	Група 3	
	Без змін (n=12)	Атеросклеротичне ураження без оклюзії (n=16)	Атеросклеротичне ураження з оклюзією (n=105)	
SPWMD, мс	40,8±13,1	49,0±31,2	55,1±40,0	p ₁₋₂ =0,19 p ₁₋₃ =0,11 p ₂₋₃ =0,24
АРЕІ, мс	103,2±16,7	112,1±31,1	117,7±32,8	p ₁₋₂ =0,18 p ₁₋₃ =0,07 p ₂₋₃ =0,23
РРЕІ, мс	66,5±3,1	66,0±5,6	65,4±9,7	p ₁₋₂ =0,40 p ₁₋₃ =0,36 p ₂₋₃ =0,38
ІVMD, мс	33,4±3,4	46,7±31,7	52,7±38,1	p ₁₋₂ =0,07 p ₁₋₃ =0,04 p ₂₋₃ =0,24
LVFT, мс	54,2±5,7	51,3±9,4	49,8±9,4	p ₁₋₂ =0,17 p ₁₋₃ =0,06 p ₂₋₃ =0,23
LVET, мс	330,6±18,6	332,5±24,9	328,7±26,7	p ₁₋₂ =0,40 p ₁₋₃ =0,41 p ₂₋₃ =0,26

<i>продовж. таблиці 3.3.</i>				
IVRT, мс	77,0±6,9	78,3±2,9	74,5±9,4	p ₁₋₂ =0,33 p ₁₋₃ =0,19 p ₂₋₃ =0,04
DT, мс	217,2±14,7	218,3±24,8	210,1±30,3	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ =0,21 p ₂₋₃ =0,11
To-SD, мс	14,8±2,0	15,6±3,7	16,2±4,3	p ₁₋₂ =0,24 p ₁₋₃ =0,14 p ₂₋₃ =0,26
Ts-SD, мс	27,9±5,4	29,0±8,4	30,3±8,9	p ₁₋₂ =0,33 p ₁₋₃ =0,18 p ₂₋₃ =0,25
E/A	0,71±0,22	0,73±0,26	0,95±0,6	p ₁₋₂ =0,43 p ₁₋₃ =0,10 p ₂₋₃ =0,05

Показник затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнявся достовірно в групах порівняння. Час передізгнання в аорту (APEI) мав тенденцію до збільшення у хворих з оклюзією коронарних артерій, проте ця тенденція не досягла рівня достовірності, тоді як час як передізгнання в легеневу артерію (PPEI) не відрізнявся в групах порівняння. Проте інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) була достовірно більшою в групі хворих з оклюзією коронарних артерій в порівнянні з хворими без ознак уражень КА та мала тенденцію до збільшення в групі хворих з атеросклеротичним ураженням КА без оклюзії в порівнянні з хворими без ознак уражень КА (група 1), яка не сягнула рівня достовірності. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) та час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не відрізнялись достовірно між групами порівняння, хоча спостерігалась тенденція до зменшення цих показників в групі 3 (хворі з оклюзією КА внаслідок атеросклеротичного ураження). Час уповільнення потоку

раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не відрізнялись достовірно в групах порівняння. Співвідношення E/A було достовірно більшим в групі 3 (хворі з оклюзією КА внаслідок атеросклеротичного ураження) в порівнянні з групою 1 та групою 2 внаслідок збільшення кількості хворих з «псевдо-нормальним» та «рестриктивним» типами діастолічної дисфункції.

Проведено також порівняння хворих з різним ступенем оклюзії коронарних артерій. В залежності від ступеня оклюзії коронарних артерій хворі були поділені на 4 групи, в першу з яких включені 11 хворих з оклюзією < 50% КА. В другу групу включили 29 хворих з оклюзією КА від 50 до 80%, в третю – 36 хворих з оклюзією >80% КА, та в 4 групу – 33 хворих з повною оклюзією КА.

В першій групі 3 хворих (30%) мали механічну дисинхронію міокарду, в другій – 9 хворих (34%). В групі з оклюзією >80% КА 12 хворих (33,3%), а в групі з повною оклюзією КА 18 хворих (53%) мали механічну ДМ.

В групі хворих з повною оклюзією КА була достовірно нижчою фракція викиду ЛШ в порівнянні з групою хворих оклюзією КА < 50% (таблиця 3.4).

**Показники механічної ДМ у хворих з ІХС в залежності від ступеня оклюзії
коронарних артерій за даними коронароангіографії (M±sd)**

Показники	Ступінь оклюзії коронарних артерій				P
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	
	< 50% (n=10)	50-80% (n=26)	>80% (n=36)	повна оклюзія (n=33)	
EF LV %	59,6±7,2	59,3±8,2	56,6±7,6	53,9±8,4	p ₁₋₂ =0,45 p ₁₋₃ =0,13 p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₃ =0,09 p ₂₋₄ =0,006 p ₃₋₄ =0,07
SPWMD, мс	45,5±25,8	42,2±27,0	51,6±36,0	64,8±43,2	p ₁₋₂ =0,36 p ₁₋₃ =0,3 p ₁₋₄ =0,02 p ₂₋₃ =0,12 p ₂₋₄ =0,009 p ₃₋₄ =0,08
АРЕІ, мс	110,6±30,8	107,0±25,4	112,9±29,5	125,1±35,4	p ₁₋₂ =0,35 p ₁₋₃ =0,4 p ₁₋₄ =0,11 p ₂₋₃ =0,19 p ₂₋₄ =0,01 p ₃₋₄ =0,06
PPEI, мс	66,3±7,0	65,5±6,2	64,7±8,9	64,6±11,3	p ₁₋₂ =0,22 p ₁₋₃ =0,12 p ₁₋₄ =0,06 p ₂₋₃ =0,34 p ₂₋₄ =0,35 p ₃₋₄ =0,48

продовж. таблиці 3.4.

IVMD, мс	43,0±26,6	41,6±27,1	49,6±35,1	61,3±40,5	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ =0,28 p ₁₋₄ =0,08 p ₂₋₃ =0,15 p ₂₋₄ =0,01 p ₃₋₄ =0,10
LVFT, мс	52,1±8,3	51,7±7,3	52,0±9,1	47,3±10,4	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ =0,48 p ₁₋₄ =0,08 p ₂₋₃ =0,45 p ₂₋₄ =0,03 p ₃₋₄ =0,02
LVET, мс	324,0±20,6	327,1±22,2	329,8±24,0	337,5±30,3	p ₁₋₂ =0,34 p ₁₋₃ =0,23 p ₁₋₄ =0,08 p ₂₋₃ =0,32 p ₂₋₄ =0,06 p ₃₋₄ =0,12
IVRT, мс	76,8±5,8	75,4±7,6	75,8±9,7	74,9±10,5	p ₁₋₂ =0,29 p ₁₋₃ =0,37 p ₁₋₄ =0,28 p ₂₋₃ =0,43 p ₂₋₄ =0,41 p ₃₋₄ =0,35
DT, мс	218,8±20,3	214,9±23,5	213,6±28,2	208,6±34,6	p ₁₋₂ =0,27 p ₁₋₃ =0,25 p ₁₋₄ =0,16 p ₂₋₃ =0,42 p ₂₋₄ =0,20 p ₃₋₄ =0,25

<i>продовж. таблиці 3.4.</i>					
To-SD, мс	15,5±3,6	15,5±4,2	15,7±4,0	16,9±4,3	$p_{1-2}=0,48$ $p_{1-3}=0,44$ $p_{1-4}=0,17$ $p_{2-3}=0,43$ $p_{2-4}=0,11$ $p_{3-4}=0,12$
Ts-SD, мс	28,9±8,4	28,5±8,9	30,4±7,8	32,6±8,5	$p_{1-2}=0,45$ $p_{1-3}=0,28$ $p_{1-4}=0,10$ $p_{2-3}=0,17$ $p_{2-4}=0,03$ $p_{3-4}=0,13$
E/A	0,67±0,25	0,92±0,48	0,88±0,5	1,10±0,6	$p_{1-2}=0,05$ $p_{1-3}=0,10$ $p_{1-4}=0,02$ $p_{2-3}=0,37$ $p_{2-4}=0,12$ $p_{3-4}=0,07$

Показник затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) достовірно збільшувався в групі хворих з повною оклюзією КА в порівнянні з групою 2 та мав тенденцію до збільшення в порівнянні з групами 1 та 3, проте різниця не досягла рівня достовірності. Проте, зв'язок SPWMD та ступеня обструкції КА підтверджують дані регресійного аналізу (рис. 3.1).

Залежність від ступеня оклюзії КА

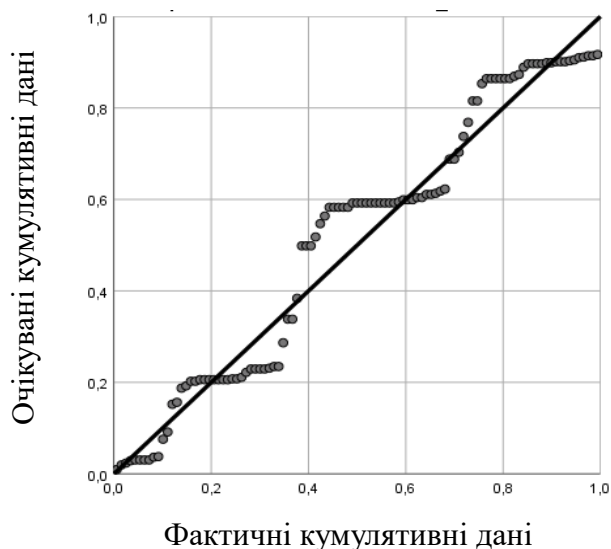


Рис. 3.1. Дані регресійного аналізу зв'язку затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD, мс) зі ступенем оклюзії коронарних артерій (стандартизований коефіцієнт бета 0,219, $t=2,277$, значимість 0,025).

Зв'язок показника затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) зі ступенем оклюзії КА також підтверджувався також даними кореляційного аналізу (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5.

Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії міокарду та ступеня оклюзії коронарних артерій

Показники	Коефіцієнт кореляції (n=105)	P
EF LV %	-0,239	p=0,014
SPWMD, мс	0,254	p=0,009
АРЕІ, мс	0,135	p=0,169
РРЕІ, мс	-0,032	p=0,749
IVMD, мс	0,253	p=0,009

LVFT, мс	-0,131	p=0,181
<i>продовж. таблиці 3.5.</i>		
LVET, мс	0,241	p=0,013
IVRT, мс	-0,007	p=0,947
DT, мс	-0,043	p=0,66
To-SD, мс	0,149	p=0,13
Ts-SD, мс	0,260	p=0,007
E/A	0,210	p=0,031

Примітка: дані в таблиці представлені у вигляді коефіцієнта кореляції (r), * - достовірність коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Час предізгнання в аорту (APEI) також достовірно збільшувався в групі хворих з повною оклюзією КА в порівнянні з групою 2 та мав тенденцію до збільшення в порівнянні з групами 1 та 3 проте різниця не досягла рівня достовірності, тоді як час передізгнання в легеневу артерію (PPEI) не відрізнявся в групах порівняння. Внаслідок цієї різниці інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) була більшою в групі хворих з повною оклюзією КА в порівнянні з хворими з неповною оклюзією КА, але різниця сягнула рівня достовірності в порівнянні з групою 2 та мала тенденцію до збільшення в порівнянні з групами 1 та 3, яка не сягнула рівня достовірності. Зв'язок показника IVMD зі ступенем оклюзії КА підтверджують також дані кореляційного аналізу ($r=0,253$, $p=0,009$). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) достовірно був меншим в групі хворих з повною оклюзією КА в порівнянні з групами хворих з неповною оклюзією КА, в той час як час вигнання з лівого шлуночка (LVET) хоча і мав тенденцію до збільшення, але вона не досягла ступеня достовірності між групами порівняння. Проте, кореляційний аналіз показав наявність достовірної кореляції показника LVET зі ступенем оклюзії КА ($r=0,241$, $p=0,013$). Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку

пікової систолічної швидкості (T_0) не відрізнялись достовірно, тоді як час до піку систолічної швидкості (T_s) був достовірно більшим в групі хворих з повною оклюзією КА в порівнянні з групою 2. Також зв'язок показника T_s зі ступенем оклюзії КА підтверджувався даними кореляційного аналізу ($r=0,260$, $p=0,007$) та даними регресійного аналізу (рис. 3.2).

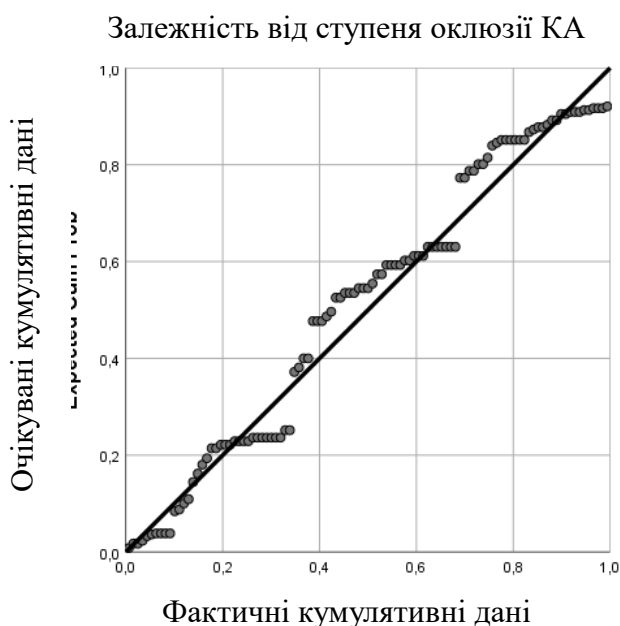


Рис. 3.2. Дані регресійного аналізу зв'язку часу до піку систолічної швидкості (T_s , мс) зі ступенем оклюзії коронарних артерій (стандартизований коефіцієнт бета 0,205, $t=2,130$, значимість 0,036).

Співвідношення Е/А було достовірно більшим в групі 4 (хворі з повною оклюзією КА) в порівнянні з групою 1, 2 та групою 3 внаслідок збільшення кількості хворих з «псевдо-нормальним» та «рестриктивним» типами діастолічної дисфункції.

Проведена оцінка зв'язку кількості уражених коронарних артерій та наявності механічної дисинхронії міокарду, та її значення в прогнозуванні 3-х судинного ураження у хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація коронарних артерій.

Хворі розподілялись на 4 групи порівняння в залежності від кількості уражених КА за даними коронароангіографії: в першу увійшли 26 хворих, в яких не було виявлено ураження КА, в 2 групу включені 35 хворих в яких було виявлено атеросклеротичне ураження однієї КА (медіана SYNTAX SCORE 2.00 (0 – 18; 95% ДІ 0.562 - 3.44), в 3 групу 29 хворих з ураженням 2-х КА (медіана SYNTAX SCORE 5.00 (0 – 27; 95% ДІ 0.655 - 9.35) та в 4 групу 44 хворих з ураженням 3-х КА (медіана SYNTAX SCORE 8.00 (2 – 25; 95% ДІ 5.361 - 10.64) (рис. 3.3).

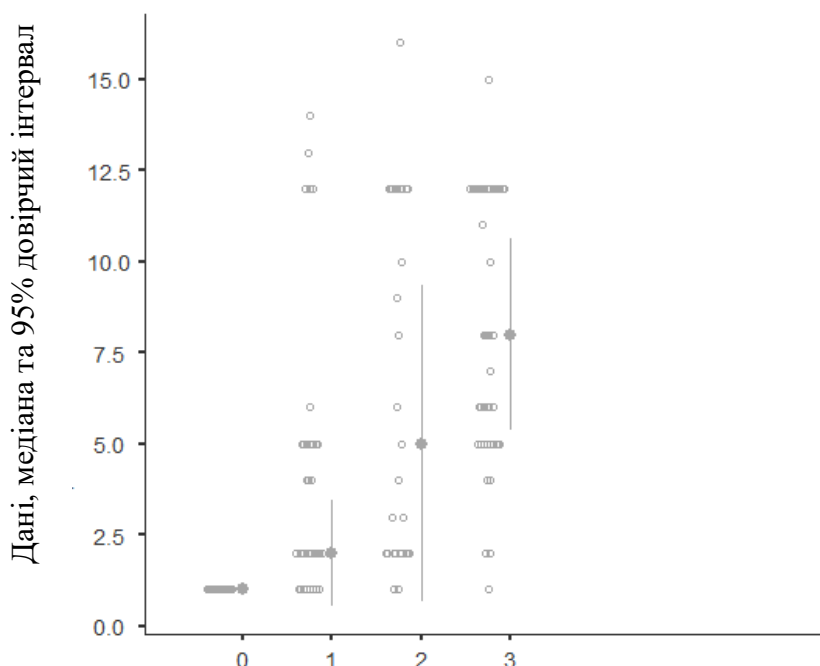


Рис. 3.3. Медіана SYNTAX SCORE в залежності від кількості уражених КА.

В першій групі 6 хворих (23%) мали дисинхронію міокарду, в другій групі - 12 хворих (34%), в третій групі - 8 хворих (27,5%). Найбільша відносна кількість хворих з ДМ спостерігалась в групі з ураженням 3-х КА – 23 (52%).

Хворі з ДМ мали більший SYNTAX SCORE (медіана 5.00 (0 – 27; 95% ДІ 1.05 - 3.95) в порівнянні з хворими без ДМ (медіана 2.50 (0 – 18; 95% ДІ 3.05 - 6.95) (рис. 3.4), також наявність ДМ мала достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE ($r=0,18$, $p=0,035$).

Показник АРЕІ в групі хворих з ураженням 3-х КА був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА ($p=0,049$) в той же час показник РРЕІ був однаковим в групах порівняння.

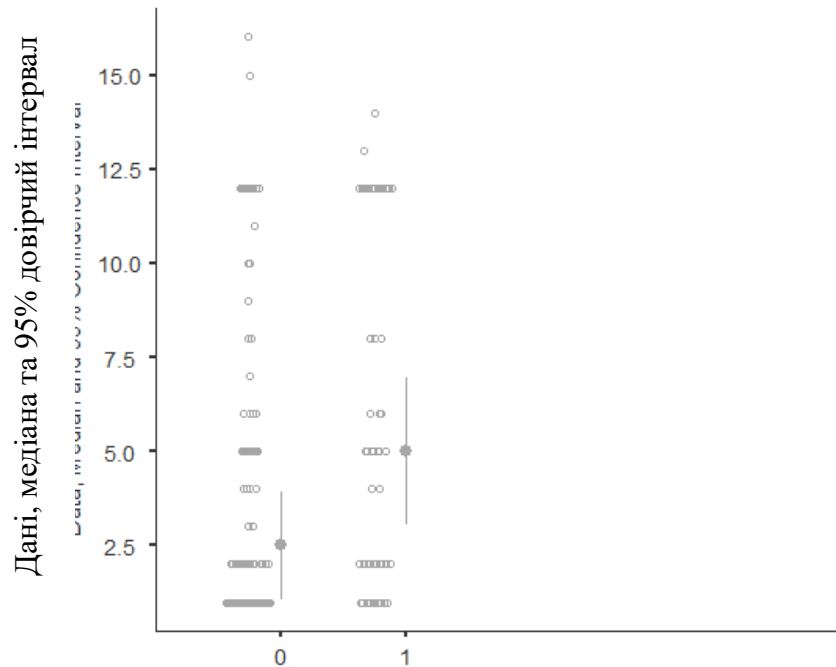


Рис. 3.4. Медіана SYNTAX SCORE в залежності від наявності ДМ.

В наслідок цієї різниці показник міжшлуночкової ДМ IVMD був достовірно більше в 4 групі хворих в порівнянні з хворими без ураження КА ($p=0,043$) (таблиця 3.6) і мав достовірний кореляційний зв'язок з кількістю уражених КА ($r=0,153$, $p=0,011$), проте не корелював з SYNTAX SCORE.

Показники механічної ДМ у хворих з ІХС в залежності від кількості коронарних артерій з оклюзією за даними коронароангіографії (M±sd)

Показники	Кількість уражених коронарних артерій				P
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	
	без оклюзії (n=26)	1 КА (n=35)	2 КА (n=29)	3 КА (n=44)	
EF LV %	60,1±6,6	59,7±7,9	58,0±8,1	53,9±7,5	p ₁₋₂ =0,82 p ₁₋₃ =0,28 p ₁₋₄ =0,0008 p ₂₋₃ =0,38 p ₂₋₄ =0,001 p ₃₋₄ =0,032
SPWMD, мс	43,3±23,5	47,8±32,2	51,1±37,7	56,3±38,0	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,37 p ₁₋₄ =0,12 p ₂₋₃ =0,71 p ₂₋₄ =0,29 p ₃₋₄ =0,57
APЕI, мс	106,6±23,0	110,0±28,8	112,1±32,0	120,0±31,5	p ₁₋₂ =0,62 p ₁₋₃ =0,47 p ₁₋₄ =0,049 p ₂₋₃ =0,77 p ₂₋₄ =0,14 p ₃₋₄ =0,29
PPEI, мс	66,4±4,6	64,9±8,9	65,1±9,2	66,3±9,2	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ =0,53 p ₁₋₄ =0,95 p ₂₋₃ =0,92 p ₂₋₄ =0,50 p ₃₋₄ =0,60

продовж. таблиці 3.6.

IVMD, мс	41,3±24,7	45,9±31,3	47,7±35,3	54,8±36,6	p ₁₋₂ =0,54 p ₁₋₃ =0,44 p ₁₋₄ =0,043 p ₂₋₃ =0,82 p ₂₋₄ =0,25 p ₃₋₄ =0,41
LVFT, мс	53,3±7,0	51,5±8,2	51,6±9,2	49,3±9,8	p ₁₋₂ =0,35 p ₁₋₃ =0,45 p ₁₋₄ =0,0031 p ₂₋₃ =0,93 p ₂₋₄ =0,30 p ₃₋₄ =0,31
LVET, мс	331,3±20,2	327,2±21,4	329,5±24,6	334,6±28,4	p ₁₋₂ =0,45 p ₁₋₃ =0,77 p ₁₋₄ =0,59 p ₂₋₃ =0,68 p ₂₋₄ =0,19 p ₃₋₄ =0,42
IVRT, мс	76,8±6,9	75,4±7,7	75,4±8,7	75,5±9,3	p ₁₋₂ =0,48 p ₁₋₃ =0,51 p ₁₋₄ =0,56 p ₂₋₃ =0,98 p ₂₋₄ =0,97 p ₃₋₄ =0,3596
DT, мс	215,2±19,4	215,4±25,2	213,1±28,0	211,4±30,9	p ₁₋₂ =0,97 p ₁₋₃ =0,74 p ₁₋₄ =0,57 p ₂₋₃ =0,72 p ₂₋₄ =0,53 p ₃₋₄ =0,81

<i>продовж. таблиці 3.6.</i>					
To-SD, мс	15,0±2,4	15,6±3,9	15,5±4,2	16,6±4,1	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ =0,56 p ₁₋₄ =0,072 p ₂₋₃ =0,89 p ₂₋₄ =0,30 p ₃₋₄ =0,28
Ts-SD, мс	27,8±6,3	29,5±8,3	28,9±8,9	32,1±8,0	p ₁₋₂ =0,37 p ₁₋₃ =0,59 p ₁₋₄ =0,021 p ₂₋₃ =0,77 p ₂₋₄ =0,16 p ₃₋₄ =0,11
E/A	0,74±0,35	0,90±0,50	0,89±0,52	0,99±0,62	p ₁₋₂ =0,16 p ₁₋₃ =0,22 p ₁₋₄ =0,06 p ₂₋₃ =0,92 p ₂₋₄ =0,49 p ₃₋₄ =0,46

Показник атріо-вентрікулярної ДМ LVFT в 4 групі хворих був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА (p=0,0031) та мав достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE (r=0,217, p=0,011), а LVET не відрізнявся достовірно між групами порівняння. Серед показників внутрішньо-вентрікулярної ДМ час To мав тенденцію до збільшення в групі хворих з ураженням 3-х КА в порівнянні з групою хворих без уражень КА, але різниця не досягла достовірності. Проте, час Ts в групі хворих з ураженням 3-х КА був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА (p=0,021), що підтверджувалось позитивним кореляційним зв'язком (r=0,190, p=0,003) (таблиця 3.7). SPWMD не був пов'язаний з кількістю уражених КА, проте мав достовірну кореляцію з SYNTAX SCORE (r=0,197, p=0,021). Співвідношення E/A мало тенденцію до збільшення в групі 4 в порівнянні з групою 1 та мало достовірний

кореляційний зв'язок з кількістю КА з атеросклеротичним ураженням (0,159, $p=0,042$) та з SYNTAX SCORE ($r=0,222$, $p=0,009$).

Таблиця 3.7.

Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії міокарду та кількості уражених коронарних артерій.

Показники	Коефіцієнт кореляції (n=134)	P
EF LV %	-0,312	$p=0,028$
SPWMD, мс	0,144	$p=0,145$
APEI, мс	0,173	$p=0,251$
PPEI, мс	0,011	$p=0,549$
IVMD, мс	0,153	$p=0,011$
LVFT, мс	-0,159	$p=0,079$
LVET, мс	0,084	$p=0,065$
IVRT, мс	-0,042	$p=0,472$
DT, мс	-0,063	$p=0,378$
To-SD, мс	0,145	$p=0,097$
Ts-SD, мс	0,190	$p=0,003$
E/A	0,159	$p=0,042$

Примітка: дані в таблиці представлені у вигляді коефіцієнта кореляції (r), *
- достовірність коефіцієнта кореляції $p<0,05$.

Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не відрізнявся в групах порівняння, час від початку комплексу QRS до початку пікової

систоличної швидкості (T_0) мав тенденцію до збільшення в групі хворих з ураженням 3-х коронарних артерій в порівнянні з групою хворих без уражень КА. Проте, час до піку систолічної швидкості (T_s) в четвертій групі хворих з ураженням 3-х коронарних артерій був достовірно більше в порівнянні з групою хворих без ураження КА (група 1), що підтверджувалось позитивним кореляційним зв'язком ($r=0,190$, $p=0,003$). Співвідношення E/A мало тенденцію до збільшення в групі 4 в порівнянні з групою 1 внаслідок збільшення кількості хворих з «псевдо-нормальним» та «рестриктивним» типами діастолічної дисфункції. Також співвідношення E/A мало достовірний кореляційний зв'язок з кількістю коронарних артерій з атеросклеротичним ураженням ($0,159$, $p=0,042$).

Проведений ROC аналіз предикторних можливостей комбінації факторів наявності дисинхронії міокарду, ФВЛШ (%), показників IVMD (мс), T_s -SD (мс) та E/A щодо ураження 3-х коронарних артерій (рис. 3.5).

Комбінації показників дисинхронії міокарду у відношенні прогнозування 3-х судинного ураження коронарних артерій має достатню чутливість (0.89) та специфічність (0.87), що створює перспективи застосування її в клінічній практиці.

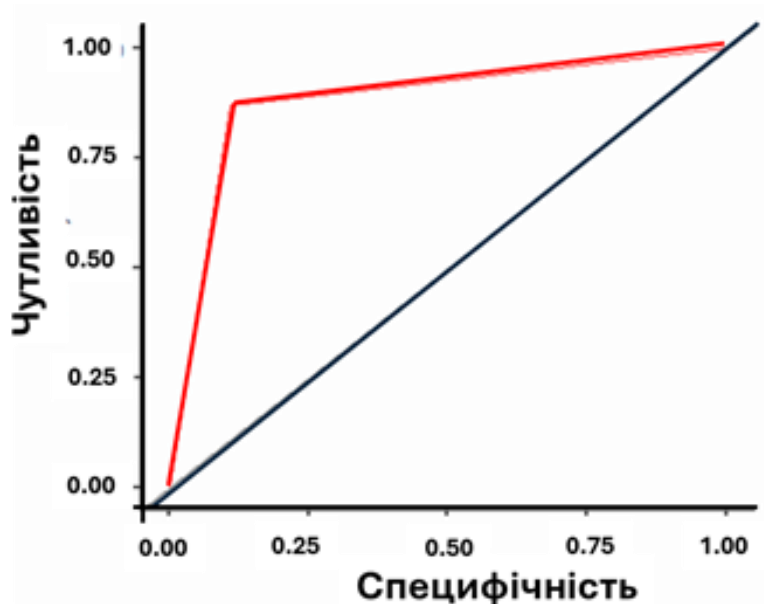


Рис. 3.5. ROC крива комбінована. Сумарний аналіз предикторних можливостей факторів наявності дисинхронії міокарду, ФВЛШ, показників IVMD (мс), Ts-SD (мс) та E/A щодо прогнозування двох можливостей: або ураження 3-х коронарних артерій, або інші варіанти.

3.2 Зв'язок механічної дисинхронії міокарду зі структурою серця та показниками гемодинаміки у хворих з ішемічною хворобою серця.

Гемодинамічними факторами, пов'язаними з ДМ є скорочувальна здатність міокарду, постнавантаження на шлуночки та частота серцевих скорочень, однак співвідношення між цими факторами відрізнялося протягом серцевого циклу [102].

Проведено кореляційний аналіз зв'язків між показниками механічної дисинхронії міокарду та показниками: кінцево-діастолічний діаметр ЛШ (КДД, мм), кінцево-сistolічний діаметр ЛШ (КСД, мм), передне-задній розмір лівого передсердя (ЛП, мм), кінцево-діастолічний (КДО, мл) і кінцево-сistolічного

(КСО, мл) об'єми ЛШ, ФВ ЛШ (%), індекс маси міокарду ЛШ (г/м²), співвідношення піків трансмітрального кровотоку Е/А (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8.

Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії міокарду та морфо-функціональними показниками серця.

Показники	ФВ (%)	КДО (мл)	КСО (мл)	ЛП (мм)	ІММ (г/м ²)	Е/А
SPWMD, мс	-0,501*	0,361*	0,246	0,117	0,326*	0,135
АРЕІ, мс	-0,47*	0,328*	0,179	0,213	0,401*	-0,104
РРЕІ, мс	0,11	0,121	0,067	0,132	-0,078	0,116
IVMD, мс	-0,416*	0,401*	0,203	0,118	0,336*	0,203
LVFT, мс	0,325*	0,426*	0,105	0,378*	0,276*	0,245*
LVET, мс	-0,174*	0,312*	0,454*	0,164	0,298*	0,134
IVRT, мс	-0,054	0,108	0,193	0,106	0,167	0,076
DT, мс	0,114	0,124	0,097	-0,076	0,204	0,126
To-SD, мс	-0,350*	0,297*	0,251*	0,141	0,277*	0,213
Ts-SD, мс	-0,362*	0,304*	0,189	0,203	0,316*	0,131

Примітка: дані в таблиці представлені у вигляді коефіцієнта кореляції (r), * - достовірність коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Фракція викиду лівого шлуночка була достовірно нижчою в групі хворих ІХС з дисинхронією міокарду в порівнянні з хворими без ДМ ($50,8 \pm 4,9$ % проти $61,0 \pm 4,1$ % відповідно, $p < 0,01$). Крім того, ФВ ЛШ в групі хворих з ураженням 3-х КА була достовірно нижче в порівнянні з групами хворих без ураження КА та

мала помірної сили негативний кореляційний зв'язок з кількістю уражених КА ($r=-0,312$, $p=0,028$). Зв'язок фракції викиду ЛШ та ступеня обструкції КА підтверджують дані регресійного аналізу (рис. 3.6).



Рис. 3.6. Дані регресійного аналізу зв'язку фракції викиду ЛШ та ступеня обструкції КА (стандартизований коефіцієнт бета 0,198, $t=2,053$, значимість 0,043).

За даними кореляційного аналізу виявлено сильний кореляційний зв'язок показника затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) з фракцією викиду ЛШ (таблиця 3.7). Час предізнання в аорту (APEI) також мав сильний достовірний кореляційний зв'язок з ФВ ЛШ, тоді як час предізнання в легеневу артерію (PPEI) не мав достовірної кореляції. Зв'язок показника IVMD з ФВ ЛШ підтверджують також дані кореляційного аналізу ($r=-0,416$, $p<0,001$). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) мав сильну достовірну кореляцію з ФВ ЛШ, в той час як час вигнання з лівого шлуночка (LVET) хоча і мав достовірний кореляційний зв'язок, проте від виявився слабким. Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мав достовірної кореляції з ФВ ЛШ, проте час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості

(To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) мали сильний кореляційний зв'язок з ФВ ЛШ.

Виявлено сильний кореляційний зв'язок SPWMD (мс) та часу предізнання в аорту (APEI, мс) з кінцево-діастолічним розміром ЛШ (КДО, мл). Час предізнання в легеневу артерію (PPEI) не мав достовірної кореляції з КДО. Зв'язок показника IVMD з КДО також підтверджується даними кореляційного аналізу. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) та час вигнання з лівого шлуночка (LVET) мали достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з КДО. Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мав достовірної кореляції з КДО, проте час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) мали кореляційний зв'язок середньої сили з КДО.

Кінцево-систолічний розмір ЛШ (КСО, мл) мав середньої сильний кореляційний зв'язок SPWMD (мс) та часом предізнання в аорту (APEI, мс), проте від не досяг рівня достовірності. Час предізнання в легеневу артерію (PPEI) не мав кореляції з КСО. Зв'язок показника IVMD з КСО також був недостовірним як і зв'язок з часом наповнення лівого шлуночка (LVFT). Проте, час вигнання з лівого шлуночка (LVET) мали достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з КСО. Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не мали достовірної кореляції з КСО, проте час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) мав кореляційний зв'язок середньої сили з КСО.

Передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП, мм) не мав достовірного кореляційного зв'язку а ні з SPWMD (мс), а ні з часом предізнання в аорту (APEI, мс). Час предізнання в легеневу артерію (PPEI) не мав кореляції з діаметром ЛП. Зв'язок показника IVMD з діаметром ЛП також був недостовірним як і зв'язок з часом вигнання з лівого шлуночка (LVET). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) мав достовірний середньої сили кореляційний зв'язок з діаметром ЛП. Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT),

час до піку систолічної швидкості (T_s) та час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_o) не мали достовірного кореляційного зв'язку з діаметром ЛП.

Співвідношення піків трансмітрального кровотоку E/A мало достовірний кореляційний зв'язок з часом наповнення лівого шлуночка (LVFT), кореляція з іншими показниками механічної ДМ, які вивчались не виявлена.

Виявлено сильний кореляційний зв'язок показника затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) з індексом маси міокарду ЛШ (ИММ, $г/м^2$). Час предізгнання в аорту (APEI) також мав сильний достовірний кореляційний зв'язок з ИММ ЛШ, тоді як час передізгнання в легеневу артерію (PPEI) не мав достовірної кореляції. Зв'язок показника IVMD з ИММ ЛШ також підтверджують дані кореляційного аналізу. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET) мали достовірний кореляційний зв'язок, проте від виявився слабким. Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мав достовірної кореляції з ИММ ЛШ, проте час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_o) та час до піку систолічної швидкості (T_s) мали середньої сили кореляційний зв'язок з ИММ ЛШ.

Загалом, гіпертрофія міокарду лівого шлуночка виявлена у 68 (56%) хворих з ІХС. У хворих з ГЛШ середній показник SPWMD був достовірно вищим від хворих без ГЛШ (таблиця 3.9).

Таблиця 3.9.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС в залежності від наявності гіпертрофії міокарду лівого шлуночка ($M \pm sd$)

Показники ДМ	Хворі з ГЛШ (n=68)	Хворі без ГЛШ (n=53)	P
SPWMD, мс	52,6±18,7	43,2±17,5	0,026
APEI, мс	127,1±24,3	92,4±16,2	<0,001

<i>продовж. таблиці 3.9.</i>			
PPEI, мс	63,9±12,1	66,2±10,5	0,673
IVMD, мс	52,4±22,5	34,2±9,9	<0,001
LVFT %	54,4±9,2	51,3±4,6	0,086
LVET, мс	334,2±22,4	320,7±24,2	0,012
IVRT, мс	77,1±11,2	73,9±12,3	0,276
DT, мс	219,2±23,5	214,6±29,3	0,475
To-SD, мс	16,3±3,6	13,4±4,7	0,009
Ts-SD, мс	34,1±7,5	25,2±5,1	<0,001

Час предвигнання в аорту (APEI) був достовірно вищим у хворих з ГЛШ, проте, час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) був однаковим в групах порівняння. Відповідно, була достовірна різниця в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) був більшим у хворих з ГЛШ, проте, різниця з групою хворих без ГЛШ не досягла рівня достовірності. Час вигнання з лівого шлуночка (LVET) був достовірно більшим у хворих з ГЛШ. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) мав тенденцію до збільшення у хворих з ГЛШ, проте різниця з групою хворих без ГЛШ не досягла рівня достовірності, так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) був достовірно вищим у хворих з ГЛШ.

Резюме розділу 3:

Частота виявлення механічної дисинхронії міокарду значно вище у хворих з ішемічною хворобою серця в порівнянні з хворими без ІХС (41,3% проти 6,2% відповідно). Виявлена міжшлуночкова ДМ, яка проявлялась збільшенням міжшлуночкової затримки внаслідок того, що час передвигнання в аорту був значно та достовірно більше в групі хворих з ІХС в порівнянні з хворими без ішемічної хвороби серця в той час, як час передвигнання в легеневу артерію був однаковим в групах порівняння.

Показник діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка (співвідношення E/A трансмітрального кровотоку) хоча мав тенденцію до різниці між групою хворих з ІХС та групою порівняння, ця тенденція була недостовірною, що демонструвало більш пізню їх зміну по відношенню до показників дисинхронії міокарду.

Виявлено достовірне збільшення частоти механічної дисинхронії міокарду ЛШ при повній оклюзії КА. При неповній оклюзії КА частота ДМ не відрізнялась достовірно в порівнянні з хворими з незмінними КА та хворими з атеросклеротичним ураженням КА без оклюзії. У хворих з повною оклюзією КА ДМ, пов'язана з систолічною дисфункцією ЛШ, проявлялась затримкою активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD), яка достовірно збільшувалася, збільшенням часу передізгнання в аорту (APEI) і, як наслідок, достовірним збільшенням інтервентрикулярної механічної затримки (IVMD). Також в групі хворих з повною оклюзією КА виявлено збільшення часу до піку систолічної швидкості (Ts). ДМ пов'язана з діастолічною дисфункцією ЛШ виявлена в групі хворих з повною оклюзією КА яка проявлялась скороченням часу наповнення лівого шлуночка (LVFT).

Хворі з ІХС з ураженням 3-х КА, яким проводилась реваскуляризація, мали значно більшу частоту виявлення ДМ (52%) в порівнянні з хворими без ураження коронарних артерій та ураженням 1 або 2-х КА. Показники внутрішньо-

шлуночкової (Ts), міжшлуночкової (IVMD) та атріо-вентрикулярної (LVFT) ДМ мали зв'язок з ураженням 3-х КА та SYNTAX SCORE. Комбінація показників ДМ у відношенні прогнозування 3-х судинного ураження КА має достатню чутливість та специфічність, що створює перспективи застосування її в клінічній практиці.

Показники механічної дисинхронії міокарду мали тісний зв'язок з морфо-функціональними показниками серця. Був виявлений зв'язок ДМ з ФВ ЛШ, кінцево-діастолічним та кінцево-систоличним розмірами ЛШ. Розмір ЛП мав достовірний зв'язок з часом наповнення лівого шлуночка (LVFT).

Достовірний зв'язок ДМ також було виявлено з гіпертрофією міокарду ЛШ. У хворих з ГЛШ була достовірно більше інтервентрикулярна механічна затримка за рахунок збільшення часу передізгнання в аорту. Також достовірно збільшувався час вигнання з лівого шлуночка (LVET) у хворих з ГЛШ

Матеріали розділу 3 опубліковані: [154], [155], [156].

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РОЗВИТОК ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ТА ЗВ'ЯЗОК ЇЇ ІЗ СУПУТНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Проведено аналіз факторів, які потенційно можуть впливати на розвиток дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця – демографічних (стать та вік хворих), факторів ризику серцево-судинних захворювань та супутньої патології.

4.1 Зв'язок дисинхронії міокарду з демографічними характеристиками у хворих на ішемічну хворобу серця.

Наразі немає консенсусу щодо того, чи жінки демонструють більшу захворюваність, особливо за наявності ознак обструктивного захворювання коронарних артерій. Однак у тих випадках, коли обструктивна хвороба коронарних артерій відсутня, жінки можуть мати більш несприятливий прогноз через більшу поширеність мікросудинних захворювань і серцевої недостатності зі збереженою функцією шлуночків [157]. Дані про вплив статі на механічну ДМ обмежені. В одному дослідженні показано, що чоловіча стать впливає на ефективність ресинхронізуючої терапії [112]. В іншому дослідженні жінки мали менший LVEDVI, більшу механічну дисинхронію на основі підтвердженого параметра CURE-SVD, нижчу частоту пізнього посилення гадолінію [113]. Загалом, гендерна різниця показників ДМ вивчена недостатньо.

З метою оцінки впливу на розвиток дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця проведено біномінальний логістичний регресійний аналіз. Вплив чоловічої статі та віку хворих не був достовірним (таблиця 4.1.)

Таблиця 4.1.

Дані аналізу шансів наявності механічної дисинхронії міокарду у хворих на ІХС та супутніх захворювань.

			95% довірчий інтервал	
Предиктор	p	OR	нижній	верхній
Стать (ч/ж)	0,634	0,802	0,3238	1,99
Вік (роки)	0,561	1,012	0,9718	1,05

Аналіз зв'язків статі хворих з наявністю дисинхронії міокарду показав, що 37 чоловіків зі 96 мали дисинхронію міокарду (38,5%) та 11 жінок (44%) з 25 серед хворих ішемічною хворобою серця (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих в залежності від статі (M±sd)

Показники ДМ	Жінки (n=25)	Чоловіки (n=96)	P
SPWMD, мс	47,8±23,4	51,2±36,6	0,313
АРЕІ, мс	110,9±24,8	113,7±30,9	0,324
РРЕІ, мс	65,7±5,8	65,7±8,9	0,493
IVMD, мс	45,5±24,7	49,2±35,1	0,292
LVFT %	52,0±8,2	50,9±9,0	0,281
LVET, мс	331,7±21,8	330,6±26,1	0,410
IVRT, мс	78,4±7,1	74,9±8,9	0,022
DT, мс	222,1±20,1	211,1±27,9	0,022
To-SD, мс	15,8±2,6	15,8±4,7	0,479
Ts-SD, мс	29,0±7,4	30,1±8,3	0,267

Затримка активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнялась достовірно у чоловіків та жінок. Час предвигнання в аорту (APEI) як і час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) був однаковим в групах порівняння. Відповідно, не було достовірної різниці в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у чоловіків та жінок так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET).

Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) був достовірно більше у жінок в порівнянні з чоловіками ($78,4 \pm 7,1$ та $74,9 \pm 8,9$ відповідно, $p=0,022$) так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) ($222,1 \pm 20,1$ та $211,1 \pm 27,9$ відповідно, $p=0,022$).

Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не відрізнявся достовірно у чоловіків та жінок.

Аналіз зв'язків віку хворих з наявністю дисинхронії міокарду показав, що 32 хворий (40%) із 80 у віці до 60 років мав дисинхронію міокарду та 18 (43,9%) із 41 хворих у віці старше 60 років.

Затримка активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнялась достовірно у хворих до 60 та старше 60 років (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

**Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих в залежності від віка
(M±sd)**

Показники ДМ	Вік хворих		P
	<60 років (n=80)	≥60 років (n=41)	
SPWMD, мс	51,3±36,0	48,6±29,9	0,461
APEI, мс	113,3±30,6	112,6±27,7	0,629
PPEI, мс	65,4±8,8	66,4±8,2	0,215
IVMD, мс	48,9±34,6	47,2±29,6	0,346

продовж. таблиці 4.3.

LVFT %	51,1±8,8	51,3±8,8	0,281
LVET, мс	329,6±25,1	333,3±22,9	0,734
IVRT, мс	75,7±8,9	75,7±8,1	0,423
DT, мс	214,0±27,5	212,6±25,2	0,452
To-SD, мс	15,8±4,0	15,7±3,5	0,785
Ts-SD, мс	29,5±8,3	30,5±7,7	0,541

Затримка активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнялась достовірно у хворих у віці до 60 років та старше 60 років. Час предвигнання в аорту (APEI) як і час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) був однаковим в групах порівняння. Також, не було достовірної різниці в інтравентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у хворих у віці до 60 років та старше 60 років так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET). Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мав достовірної різниці у хворих у віці до 60 років та старше 60 років. Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не мали достовірної різниці у хворих у віці до 60 років та старше 60 років.

Дані регресійного аналізу підтверджують відсутність зв'язку інтравентрикулярної механічної затримки (IVMD) та віку хворих (рис. 4.1).

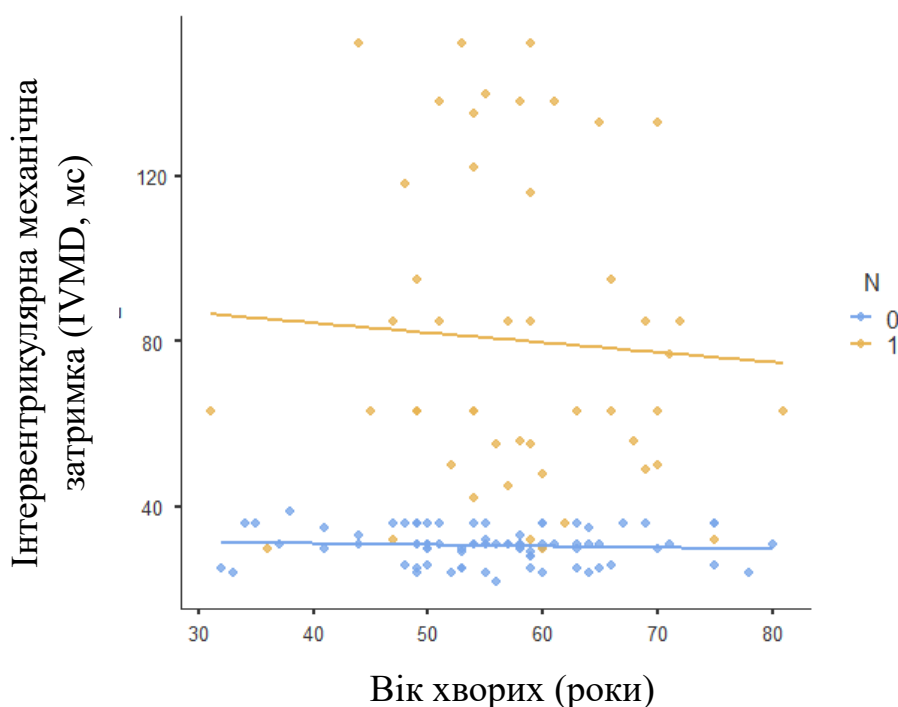


Рис. 4.1. Дані регресійного аналізу зв'язку інтравентрикулярної механічної затримки (IVMD) та віку хворих (0 – хворі без ДМ, 1 – хворі з ДМ).

4.2 Зв'язок дисинхронії міокарду з серцево-судинними факторами ризику та супутніми захворюваннями у хворих на ішемічну хворобу серця.

Була проведена оцінка зв'язків дисинхронії міокарду з серцево-судинними факторами ризику та супутніми захворюваннями: дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, фібриляцією передсердь, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок.

Проведений кореляційний аналіз показав достовірний зв'язок механічної дисинхронії міокарду з ХСН та фібриляції передсердь (рисунок 4.2). Також достовірний, проте слабкий кореляційний зв'язок виявлений між ДМ та наявністю у хворих дисліпідемії. Супутня артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2 типу не мали достовірного кореляційного зв'язку з наявністю у хворих дисинхронії міокарду.

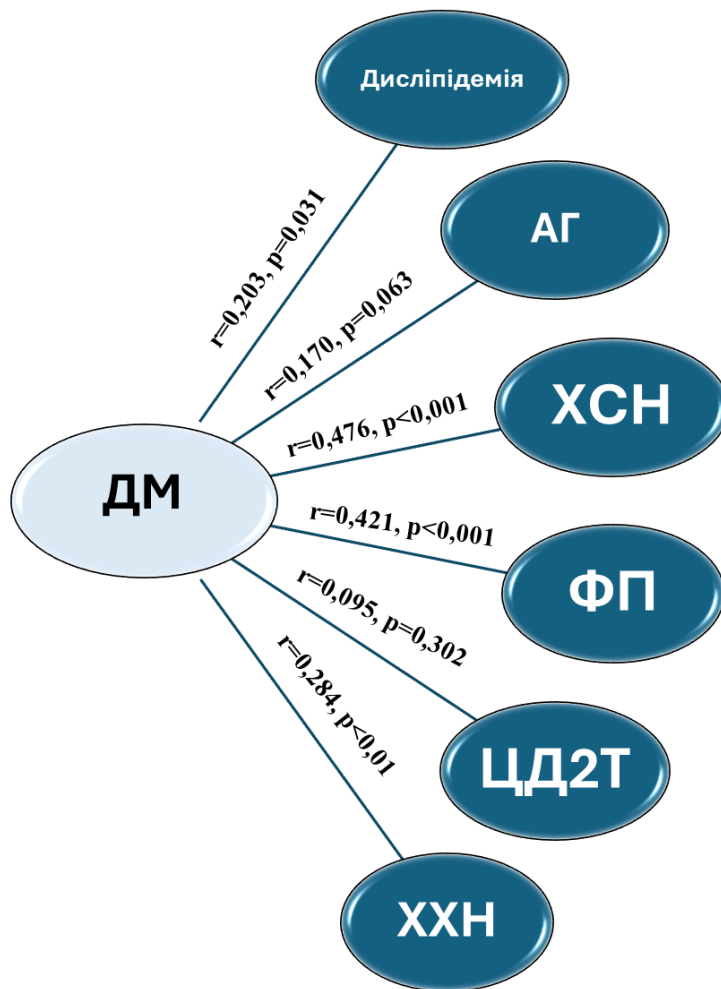


Рис. 4.2. Дані кореляційного аналізу зв'язку наявності дисинхронії міокарду та супутньої патології у хворих на ІХС.

Проведений аналіз шансів також підтвердив зв'язок механічної дисинхронії міокарду з ХСН та фібриляцією передсердь. Ризик наявності механічної ДМ був більшим у 23,3 рази у хворих на ХСН, у 9,3 рази у хворих з фібриляцією передсердь та в 2,4 рази у хворих з дисліпідемією (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4.

Дані аналізу шансів наявності механічної дисинхронії міокарду у хворих на ІХС та супутніх захворювань

Предиктор	р	OR	95% довірчий інтервал	
			нижній	верхній
Дисліпідемія	0,036	2,462	1,067	8,74
АГ	0,199	0,324	0,058	1,80

<i>продовж. таблиці 4.4.</i>				
ХСН	<0,001	23,356	3,601	151,44
ФП	0,006	9,393	1,930	45,71
ЦД 2 типу	0,610	0,778	0,295	2,04
ХХН	0,027	2,156	1,004	10,85

Проте, наявність у хворого супутньої артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу не було пов'язане з достовірним збільшенням ризику наявності механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС.

Дисліпідемія була виявлена у 65 (53,7%) хворих. Наявність дисліпідемії у хворих мала слабкий, проте достовірний кореляційний зв'язок з дисинхронією міокарду у хворих на ІХС.

В групі хворих з дисліпідемією затримка активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнявся достовірно від значення у хворих без дисліпідемії (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС в залежності від наявності дисліпідемії (M±sd)

Показники ДМ	Дисліпідемія (n=65)	Без дисліпідемії (n=56)	P
SPWMD, мс	51,6±24,5	49,8±29,4	0,306
АРЕІ, мс	98,3±25,6	103,7±24,1	0,081
РРЕІ, мс	62,5±7,3	61,8±6,9	0,267
IVMD, мс	48,2±17,7	50,3±21,5	0,108
LVFT %	52,3±8,4	50,6±8,1	0,178
LVET, мс	332,2±23,2	319,1±24,8	0,035
IVRT, мс	73,7±7,1	72,5±6,9	0,281
DT, мс	212,3±22,9	210,2±23,7	0,093
To-SD, мс	13,8±3,5	13,3±4,1	0,462
Ts-SD, мс	28,7±6,2	30,1±7,3	0,248

Час предвигнання в аорту (APEI) як і час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) був однаковим в групах порівняння, відповідно, не було достовірної різниці в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у хворих з дисліпідемією та без дисліпідемії, так само, проте, час вигнання з лівого шлуночка (LVET) був достовірно більшим у хворих з дисліпідемією.

Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) не відрізнявся достовірно в групах хворих із дисліпідемією та без дисліпідемії, так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не відрізнявся достовірно в групах порівняння.

Артеріальна гіпертензія діагностована у 77 (63,6%) хворих. Наявність у хворих артеріальної гіпертензії не мало достовірного кореляційного зв'язку з наявністю механічної дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця. Аналіз шансів також не дозволив виявити потенційний вплив артеріальної гіпертензії на розвиток механічної дисинхронії міокарду. У хворих з АГ середній показник затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнявся достовірно від хворих без артеріальної гіпертензії (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС в залежності від наявності артеріальної гіпертензії (M±sd)

Показники ДМ	Хворі з АГ (n=77)	Хворі без АГ (n=44)	P
SPWMD, мс	52,3±24,1	49,7±27,4	0,089
APEI, мс	111,7±25,3	108,9±29,6	0,158
PPEI, мс	62,6±5,8	64,3±7,2	0,241
IVMD, мс	44,5±25,3	47,6±22,8	0,076
LVFT %	50,4±8,6	48,5±9,2	0,331

<i>продовж. таблиці 4.6.</i>			
LVET, мс	326,6±27,2	329,1±25,6	0,219
IVRT, мс	72,5±7,1	73,2±8,1	0,275
DT, мс	212,4±23,9	214,1±21,8	0,328
To-SD, мс	14,1±4,1	14,3±5,1	0,422
Ts-SD, мс	28,2±7,3	30,9±9,1	0,373

Час предвигнання в аорту (APEI) як і час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) був однаковим в групах порівняння. Відповідно, не було достовірної різниці в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у хворих з АГ та без артеріальної гіпертензії, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET).

Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) не відрізнявся достовірно в групах хворих із АГ та без, так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не відрізнявся достовірно в групах порівняння.

Проведений кореляційний аналіз зв'язків показників механічної ДМ та рівня «офісного» систолічного та діастолічного артеріального тиску не дозволив виявити достовірної кореляції з показником затримки активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) (таблиця 4.7).

Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії міокарду та рівня систолічного та діастолічного АТ у хворих з ішемічною хворобою серця.

Показники	САТ мм рт.ст.	ДАТ мм рт.ст.
SPWMD, мс	0,112	0,105
АРЕІ, мс	0,309*	0,245*
РРЕІ, мс	0,093	0,115
IVMD, мс	0,128	0,072
LVFT, %	0,215	0,237*
LVET, мс	0,187	0,176
IVRT, мс	0,114	0,067
DT, мс	0,153	0,137
To-SD, мс	0,215*	0,237*
Ts-SD, мс	0,134	0,151

Примітка: дані в таблиці представлені у вигляді коефіцієнта кореляції (r),

* - достовірність коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Час предвигнання в аорту (АРЕІ) мав достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем САТ та ДАТ, а час предвигнання в легеневу артерію (РРЕІ) не мав достовірної кореляції з рівнем артеріального тиску, так само, як і інтервентрикулярна механічна затрима (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не мав достовірної кореляції з рівнем САТ, проте демонстрував слабкий, але достовірний зв'язок з рівнем ДАТ. Час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не корелював з рівнем артеріального тиску. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мали достовірної кореляції а ні з рівнем САТ, а ні з рівнем ДАТ. Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) мав слабкий, проте достовірний кореляційний зв'язок з рівнями САТ та ДАТ,

час до піку систолічної швидкості (Ts) не мав достовірної кореляції з рівнем артеріального тиску.

Діагноз ХСН був встановлений у 73 (60,3%) зі 121 хворих з ІХС. Наявність у хворих з ІХС дисинхронії міокарду корелювала з ХСН ($r=0.476$, $p<0.001$). Також це підтверджувалось при оцінці додаткового ризику (Odds Ratio) наявності ХСН у хворих з дисинхронією, який складав 23.3 (95% ДІ 3.6 - 151.4). У хворих основної групи з ХСН виявлено значне збільшення SPWMD ($61,3\pm 39,8$ мс проти $32,8\pm 6,0$ мс; $p<0.001$) (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих ІХС в залежності від наявності хронічної серцевої недостатності (M±sd)

Показники ДМ	ХСН (n=73)	Без ХСН (n=48)	P
SPWMD, мс	61,3±39,8	32,8±6,0	<0.001
АРЕІ, мс	124,5±33,2	95,5±4,7	<0.001
РРЕІ, мс	65,8±10,3	65,5±3,9	0.857
IVMD, мс	59,7±38,1	30,1±3,8	<0.001
LVFT %	48,2±10,1	55,7±3,1	<0.001
LVET, мс	336,9±27,9	318,8±12,2	<0.001
IVRT, мс	76,7±10,7	74,2±2,8	0.192
DT, мс	213,7±33,5	214,6±9,3	0.875
To-SD, мс	17,2±4,2	13,7±1,7	<0.001
Ts-SD, мс	33,2±8,5	24,0±3,0	<0.001

Час предвигнання в аорту (АРЕІ) значно збільшувався у хворих з ХСН ($124,5\pm 33,2$ мс проти $95,5\pm 4,7$ мс; $p<0.001$), в той час, як час предвигнання в легеневу артерію (РРЕІ) не відрізнявся достовірно між групами порівняння, за рахунок чого інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) також достовірно збільшувалась ($59,7\pm 38,1$ мс проти $30,1\pm 3,8$ мс; $p<0.001$). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) був достовірно менше ($48,2\pm 10,1\%$ проти $55,7\pm 3,1\%$; $p<0.001$),

проте час вигнання з лівого шлуночка (LVET) достовірно більше у хворих з ХСН ($336,9 \pm 27,9$ мс проти $318,8 \pm 12,2$ мс; $p < 0.001$). Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) та DT не відрізнялись достовірно в групах порівняння. Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_0) був достовірно більше в групі хворих з ХСН.

Рівень NT-proBNP був достовірно вищим в групі хворих з дисинхронією міокарду ($1234,8 \pm 113,2$ пг/мл проти $1065,3 \pm 99,6$ пг/мл; $p < 0.001$). Дані кореляційного аналізу зв'язків рівня NT-proBNP з показниками дисинхронії міокарду у хворих з ІХС представлені на рисунку 4.3.

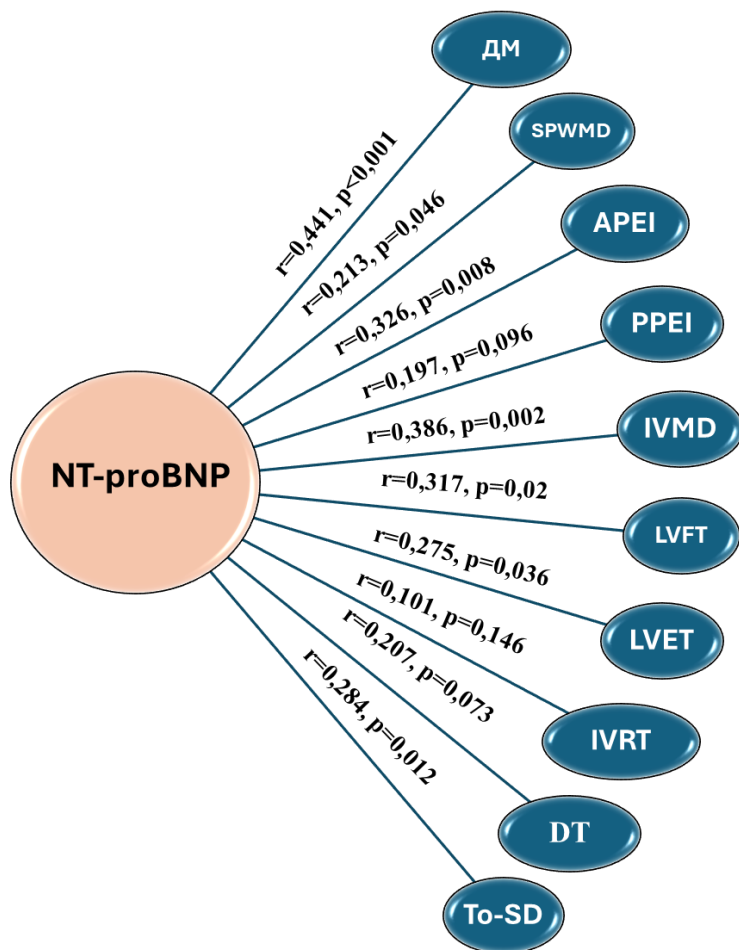


Рис. 4.3. Дані кореляційного аналізу зв'язку рівня NT-proBNP з наявністю ДМ та показниками механічної дисинхронії міокарду у хворих на ІХС.

Проведений кореляційний аналіз зв'язків показав, що рівень NT-proBNP мав достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з наявністю у хворих з ІХС механічної ДМ. Також достовірний, проте слабкий кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем NT-proBNP показником затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD). Час предвигнання в аорту (APEI) мав достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем NT-proBNP, а час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) не мав достовірної кореляції з рівнем NT-proBNP, проте, інтравентрикулярна механічна затримка (IVMD) мала достовірний кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем NT-proBNP. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET) мали середньої сили достовірний кореляційний зв'язок з рівнем NT-proBNP. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мали достовірної кореляції з NT-proBNP. Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) мав слабкий, проте достовірний кореляційний зв'язок з рівнем NT-proBNP.

Діагноз ФП був встановлений у 28 (постійна 6, пароксизмальна – 22) зі 121 хворих з ІХС. Наявність у хворих з ІХС дисинхронії міокарду корелювала з ФП ($r=0.421$, $p<0.001$). Також це підтверджувалось при аналізі шансів (Odds Ratio) наявності ФП у хворих з дисинхронією, який складав 9.3 (95% ДІ 1.9 - 45.3). У хворих основної групи з ФП виявлено значне збільшення затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) ($100,2\pm 44,6$ мс проти $44,0\pm 25,7$ мс; $p<0.001$) (таблиця 4.9).

Таблиця 4.9.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС в залежності від наявності фібриляції передсердь (M±sd)

Показники ДМ	ФП (n=28)	Без ФП (n=93)	P
SPWMD, мс	100,2±44,6	44,0±25,7	<0.001
APEI, мс	157,9±30,4	107,9±23,7	<0.001

<i>продовж. таблиці 4.9.</i>			
PPEI, мс	58,7±13,2	67,7±7,0	0.076
IVMD, мс	99,1±40,7	41,9±24,7	<0.001
LVFT %	38,7±7,8	52,7±5,6	<0.001
LVET, мс	342,2±37,4	329,3±22,0	<0.001
IVRT, мс	75,1±16,8	76,0±6,8	0.341
DT, мс	202,1±52,2	216,1±2,4	0.549
To-SD, мс	21,5±4,5	15,1±2,9	<0.001
Ts-SD, мс	41,4±7,4	28,3±6,9	<0.01

Час предвигнання в аорту (APEI) як і значно збільшувався у хворих з ФП (157,9±30,4 мс проти 107,9±23,7 мс; $p < 0.001$). інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) також достовірно збільшувалась (99,1±40,7 мс проти 41,9±24,7 мс; $p < 0.001$), за рахунок того, що час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) не відрізнявся достовірно між групами порівняння. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) достовірно зменшився (38,7±7,8% проти 52,7±5,6%; $p < 0.001$), проте час вигнання з лівого шлуночка (LVET) достовірно збільшувався у хворих з ФП (342,2±37,4 мс проти 329,3±22,0 мс; $p < 0.001$). Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), та час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не відрізнялись достовірно в групах порівняння. Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) був достовірно більше в групі хворих з ФП.

Серед хворих включених в дослідження у 54 (44,6%) був діагностований цукровий діабет 2 типу. У хворих з ЦД 2 типу затримка активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнялась достовірно від хворих без ЦД 2 типу (таблиця 4.10).

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС в залежності від наявності цукрового діабету 2 типу (M±sd)

Показники ДМ	ЦД 2 типу (n=54)	Без ЦД 2 типу (n=67)	P
SPWMD, мс	48,4±21,2	50,3±30,7	0,218
APEI, мс	109,1±22,4	112,3±28,5	0,275
PPEI, мс	64,2±6,1	63,5±7,6	0,389
IVMD, мс	46,3±21,5	48,8±29,4	0,301
LVFT %	51,8±9,1	49,7±8,8	0,293
LVET, мс	329,3±22,7	331,4±23,7	0,373
IVRT, мс	75,1±6,8	74,3±7,6	0,165
DT, мс	215,3±21,5	211,7±24,6	0,274
To-SD, мс	15,3±3,8	14,9±4,3	0,324
Ts-SD, мс	29,6±6,8	31,3±8,7	0,198

Час предвигнання в аорту (APEI) як і час предвигнання в легеневу артерію (PPEI) був однаковим в групах порівняння. Відповідно, не було достовірної різниці в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у хворих з ЦД 2 типу та без цукрового діабету, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET). Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) не відрізнявся достовірно в групах хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу та без діабету, так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не відрізнявся достовірно в групах порівняння.

Проведений кореляційний аналіз зв'язків механічної ДМ та рівня HbA1c у хворих на ЦД 2 типу не дозволив виявити достовірної кореляції (рис. 4.4).

Також кореляційний зв'язок не було виявлено між рівнем HbA1c показником затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD). Час предвигнання в аорту (APEI) не мав достовірного кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем HbA1c, так само, як і час предвигнання в легеневу артерію (PPEI). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не мали достовірного кореляційного зв'язку з рівнем HbA1c. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мали достовірної кореляції з HbA1c.

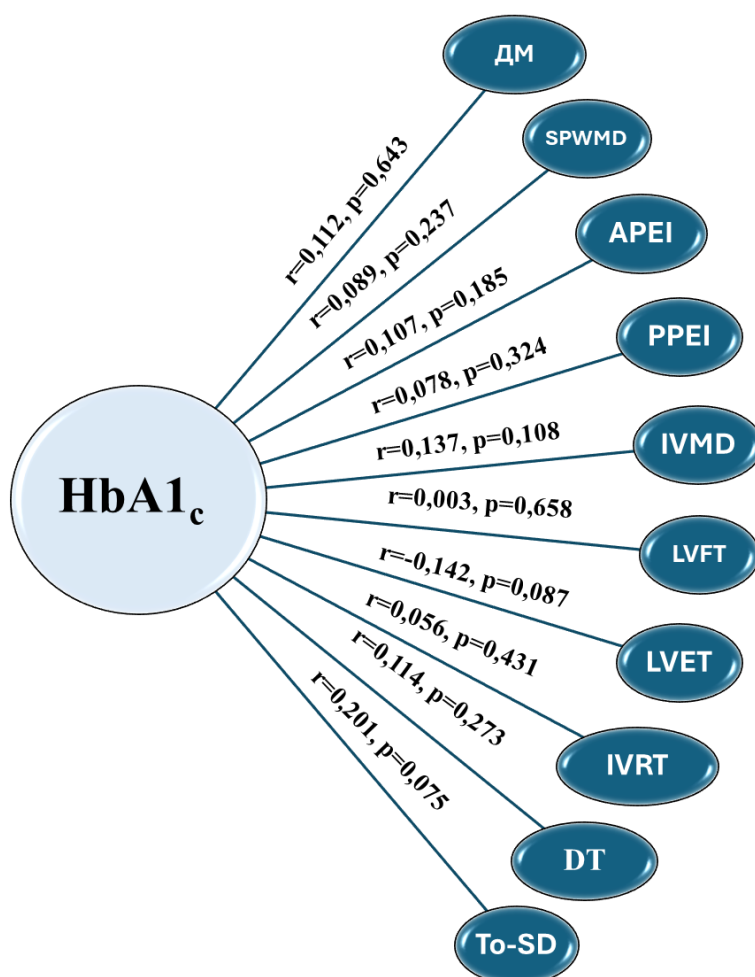


Рис. 4.4. Дані кореляційного аналізу зв'язку рівня HbA1c з наявністю ДМ та показниками механічної дисинхронії міокарду у хворих на ІХС.

Серед хворих включених в дослідження у 49 (40,5%) було виявлено надлишкову вагу тіла або ожиріння. У хворих з надлишковою вагою тіла та ожирінням затримка активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) не відрізнялась достовірно від хворих без ожиріння (таблиця 4.11).

Таблиця 4.11.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих з ІХС в залежності від наявності надлишкової ваги тіла та ожиріння (M±sd)

Показники ДМ	Надлишкова вага тіла та ожиріння (n=49)	Без надлишкової ваги тіла та ожиріння (n=72)	P
SPWMD, мс	52,1±25,4	49,7±23,1	0,367
АРЕІ, мс	114,3±26,7	110,8±21,2	0,186
РРЕІ, мс	65,1±7,6	62,9±5,4	0,074
IVMD, мс	48,6±21,3	47,2±19,7	0,277
LVFT %	50,6±10,2	48,9±9,1	0,315
LVET, мс	330,5±24,3	329,6±21,5	0,673
IVRT, мс	76,2±7,4	73,6±6,9	0,092
DT, мс	214,6±22,4	212,3±20,8	0,185
To-SD, мс	15,7±4,1	14,3±3,6	0,244
Ts-SD, мс	32,1±9,2	30,0±8,4	0,074

Час предвигнання в аорту (АРЕІ) як і час предвигнання в легеневу артерію (РРЕІ) був однаковим в групах порівняння. Відповідно, не було достовірної різниці в інтервентрикулярній механічній затримці (IVMD). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у хворих з надлишковою вагою тіла та ожирінням та без надлишкової ваги тіла та ожиріння, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET). Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) не відрізнявся достовірно в групах хворих із надлишковою вагою тіла та ожирінням та без надлишкової ваги тіла та ожиріння, так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку

комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (T_0) та час до піку систолічної швидкості (T_s) не відрізнявся достовірно в групах порівняння.

Проведений кореляційний аналіз зв'язків механічної ДМ та ІМТ у хворих на ЦД 2 типу не дозволив виявити достовірної кореляції (рис. 4.5).

Також кореляційний зв'язок не було виявлено між рівнем ІМТ та затримкою активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD), часом предвигнання в аорту (APEI) та часом предвигнання в легеневу артерію (PPEI). Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не мали достовірного кореляційного зв'язку з ІМТ. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мали достовірної кореляції з ІМТ.

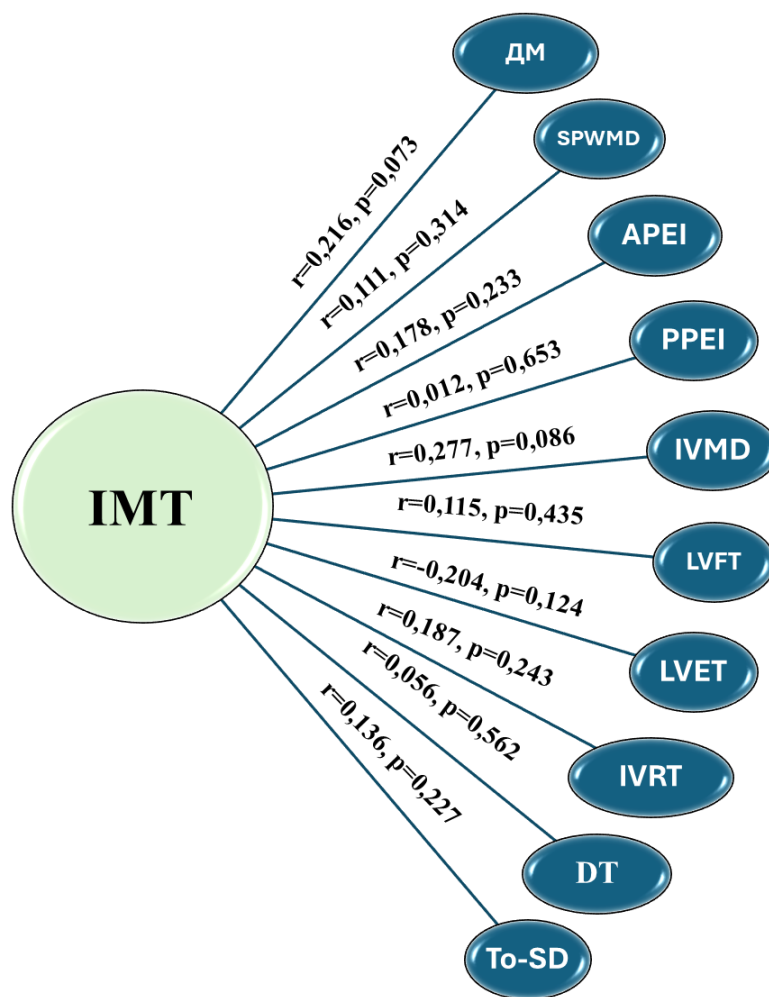


Рис. 4.5. Дані кореляційного аналізу зв'язку ІМТ з наявністю ДМ та показниками механічної дисинхронії міокарду у хворих на ІХС.

Діагноз хронічної хвороби нирок був встановлений у 52 зі 121 хворих з ІХС, серед яких у 22 (42%) була виявлена механічна дисинхронія міокарду. Наявність у хворих з ІХС дисинхронії міокарду мала позитивну кореляцію з наявністю ХХН ($r=0,284$, $p<0.01$). Також це підтверджувалось при оцінці додаткового ризику (Odds Ratio) наявності дисинхронії у хворих з ХХН, який складав 2,156 (95% ДІ 1,004 – 10,85). У хворих основної групи з ХХН виявлено недостовірне збільшення SPWMD (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12.

Показники механічної дисинхронії міокарду у хворих ІХС в залежності від наявності хронічної хвороби нирок (M±sd)

Показники ДМ	ХХН (n=52)	Без ХХН (n=69)	P
SPWMD, мс	52,7±33,9	49,0±34,3	0,207
АРЕІ, мс	114,5±29,1	112,2±29,9	0,326
РРЕІ, мс	64,8±8,0	66,2±8,5	0,472
IVMD, мс	59,7±8,1	46,9±10,3	0,024
LVFT %	50,8±9,07	51,4±8,7	0,093
LVET, мс	329,0±23,4	332,0±22,0	0,164
IVRT, мс	75,3±8,5	75,9±8,7	0,375
DT, мс	211,3±27,2	215,0±26,4	0,106
To-SD, мс	16,2±3,6	15,6±4,0	0,232
Ts-SD, мс	30,7±8,1	29,4±8,1	0,413

Час передвигнання в аорту (АРЕІ) як і час передвигнання в легеневу артерію (РРЕІ) був однаковим в групах порівняння. Інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) була достовірно вище в групі хворих з хронічною хворобою нирок. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) не відрізнявся у хворих з ХХН та без ХХН, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET). Час

ізоволюмічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) не відрізнявся достовірно в групах хворих із супутньою ХХН та без, так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT). Час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) не відрізнявся достовірно в групах порівняння.

Проведений кореляційний аналіз зв'язків показників механічної ДМ з рШКФ та рівнем креатиніну плазми не дозволив виявити достовірної кореляції окрім слабкої кореляції рШКФ з IVMD (таблиця 4.13).

Таблиця 4.13.

Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії міокарду та рівня креатиніну плазми та рШКФ у хворих з ІХС.

Показники	рШКФ (мл/хв 1,73м²)	Креатинін плазми (ммоль/л)
SPWMD, мс	0,006	0,052
APEI, мс	0.051	-0.015
PPEI, мс	-0,057	0.008
IVMD, мс	0,128*	0,072
LVFT, %	-0.087	0.028
LVET, мс	-0.005	0.009
IVRT, мс	0.028	0.081
DT, мс	0.087	0.041
To-SD, мс	0.040	-0.031
Ts-SD, мс	0.015	0.037

Не було виявлено кореляції між рШКФ та затримкою активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD), часом предвигнання в аорту (APEI) та часом предвигнання в легеневу артерію (PPEI). Інтервентрикулярна механічна затримка (IVMD) мала слабку, проте достовірну кореляцію з рШКФ. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET) не мали

достовірного кореляційного зв'язку з рШКФ. Час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT), так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) не мали достовірної кореляції з рШКФ.

Дані регресійного аналізу підтверджують зв'язок інтервентрикулярної механічної затримки (IVMD) та рШКФ (рис. 4.6).

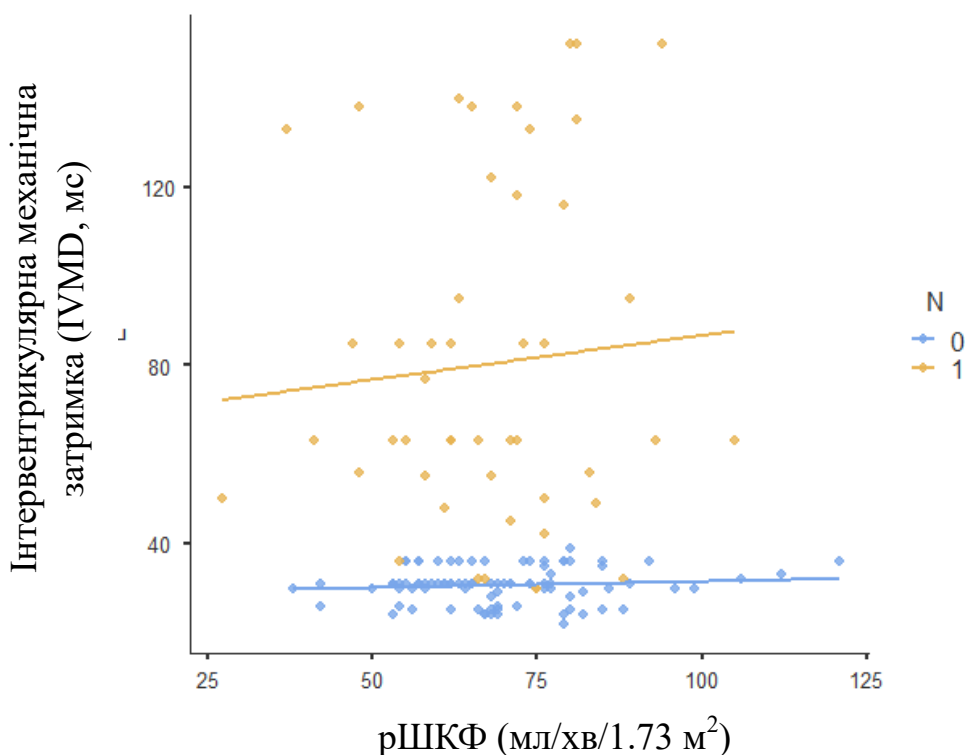


Рис. 4.6. Дані регресійного аналізу зв'язку інтервентрикулярної механічної затримки (IVMD) та рШКФ (0 – хворі без ДМ, 1 – хворі з ДМ).

Резюме розділу 4:

Частота виявлення механічної диссинхронії міокарду однакова у жінок та чоловіків. Показники діастолічної дисфункції міокарду лівого шлуночка час ізвольомічного розслаблення ЛШ шлуночка (IVRT) був достовірно більше у жінок в порівнянні з чоловіками так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT) на відміну від піку трансмітрального кровотоку E/A, який не відрізнявся достовірно.

Не було виявлено достовірного впливу віку хворих на показники дисинхронії міокарду, проте в дослідження було включено незначна кількість хворих у віці старше 75 років.

ДМ у хворих з ІХС мала достовірний зв'язок з супутньою дисліпідемією, ХСН, фібриляцією передсердь та хронічною хворобою нирок, проте зв'язок з артеріальною гіпертензією не досяг рівня достовірності. Також не було виявлено зв'язків показників ДМ з супутнім ЦД 2 типу та ожирінням. Зв'язок ДМ з ХСН та ФП підтверджується також даними аналізу шансів: додатковий ризик наявності ДМ у хворих з ХСН збільшувався у 23 рази (OR= 23.3 (95% ДІ 3.6 - 151.4) для ФП OR становив 9.3 (95% ДІ 1.9 - 45.3).

В групі хворих з ХСН достовірно збільшувались показники внутрішньошлуночкової, міжшлуночкової та предсердношлуночкової ДМ. Такі ж зміни показників ДМ спостерігались і в групі хворих з ФП.

У хворих з ХХН виявлено достовірні зміни показника міжшлуночкової дисинхронії міокарду інтервентрикулярної механічної затримки (IVMD), яка крім того мала слабку, проте достовірну кореляцію з рШКФ.

Дані розділу 4 опубліковані: [155], [156], [158], [159], [160], [161].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, ВПЛИВ ПРОЦЕДУРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ.

Проведена оцінка потенціального впливу на несприятливі події наявності дисинхронії міокарду у хворих на ішемічну хворобу серця. З метою розробки методів корекції дисинхронії міокарду проведено вивчення змін показників дисинхронії міокарду у хворих з ішемічною хворобою серця після проведення процедури реваскуляризації.

5.1. Прогностичне значення дисинхронії міокарду у відношенні несприятливих подій у хворих на ішемічну хворобу серця.

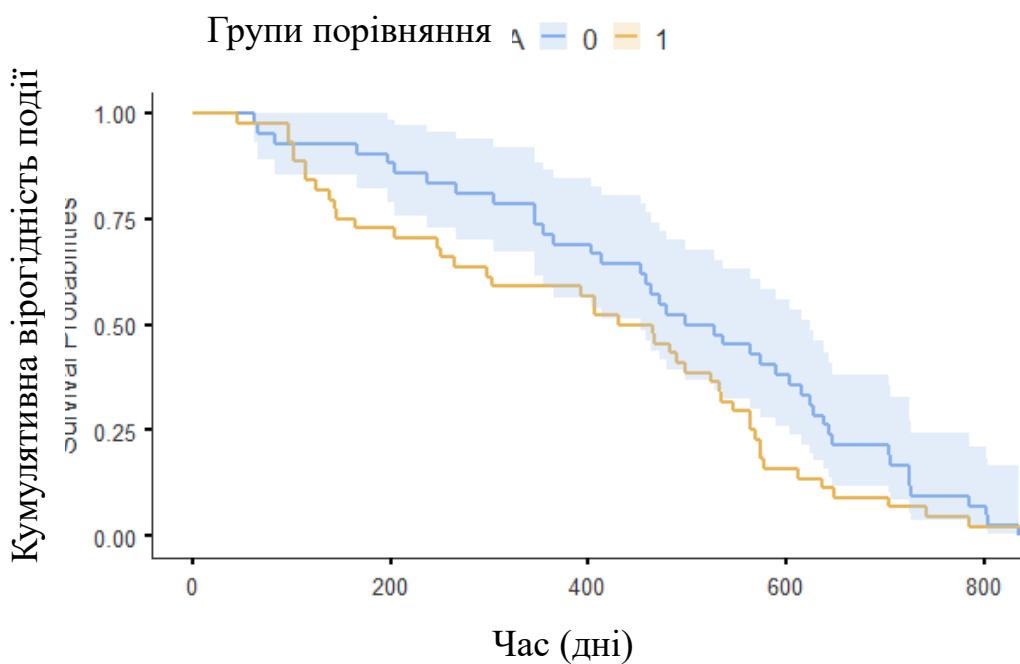
Оцінка впливу дисинхронії міокарду на несприятливі події у хворих на коронарну хворобу серця проведена на підставі проспективного спостереження за хворими на протязі трьох років. В групах порівняння з наявністю на відсутністю дисинхронії міокарду на початку дослідження оцінювалась первинна кінцева точка, яка включала смерть хворого внаслідок серцево-судинних причин, успішна серцево-легенева реанімація, розвиток нефатального інфаркту міокарду, або нефатального інсульту, повторна реваскуляризація, розвиток серцевої недостатності, прогресування, або госпіталізація з приводу декомпенсації серцевої недостатності, розвиток порушень серцевого ритму. В разі, якщо у хворого на протязі періоду спостереження виникало кілька подій, які входили до первинної кінцевої точки, визначався час до першої події.

При реєстрації першої несприятливої події, від серцево-судинних причин померло 15 хворих, 9 хворим проведена повторна реваскуляризація. Розвиток нефатального інфаркту міокарду, або нефатального інсульту – 19. У 40 хворих

настання несприятливої серцевої події оцінювалось по госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності. З 6 хворими було втрачено зв'язок.

Оцінка впливу наявності дисинхронії міокарду на несприятливі серцево-судинні події в основній групі та групі порівняння проводилась з використанням процедури Каплана-Мейєра (рис. 5.1).

Кумулятивні події (А)



Кумулятивні ризики (В)

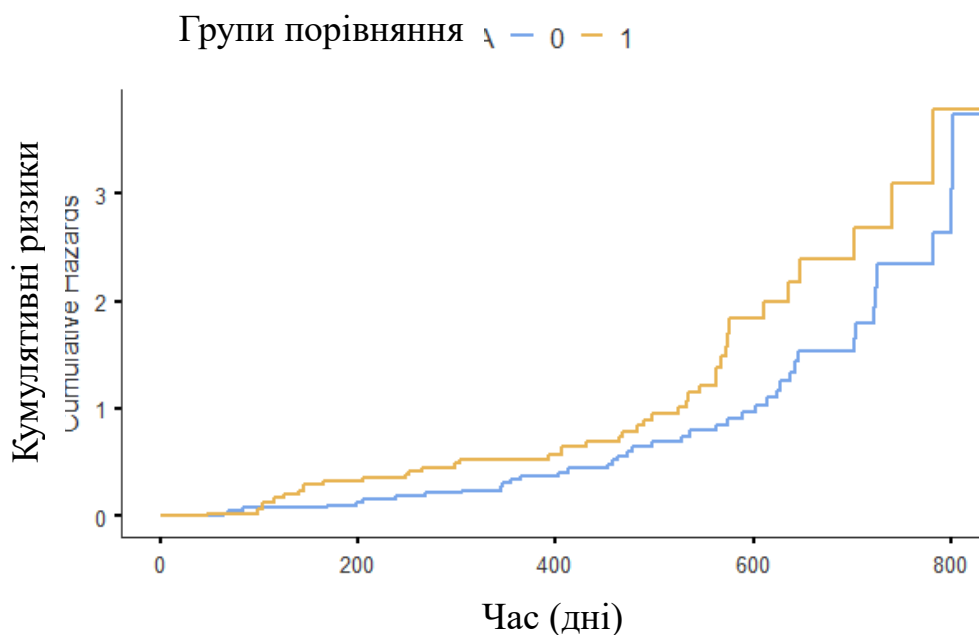
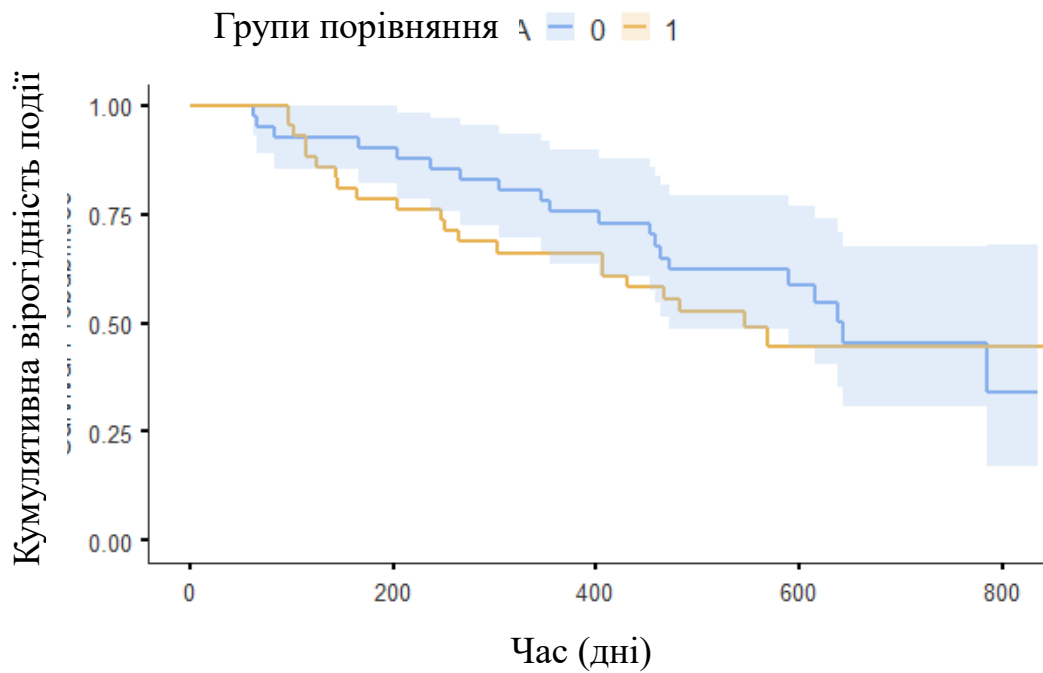


Рис. 5.1. Аналіз настання несприятливих серцево-судинних подій (А) та ризиків настання подій (В) в групах хворих ішемічною хворобою серця з дисинхронією міокарду (основна група - 1) та без дисинхронії міокарду (група порівняння – 0)

Оцінка впливу наявності дисинхронії міокарду на ризики госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності за процедурою Каплана-Мейера (рис. 5.2).

Кумулятивні події (А)



Кумулятивні ризики (В)

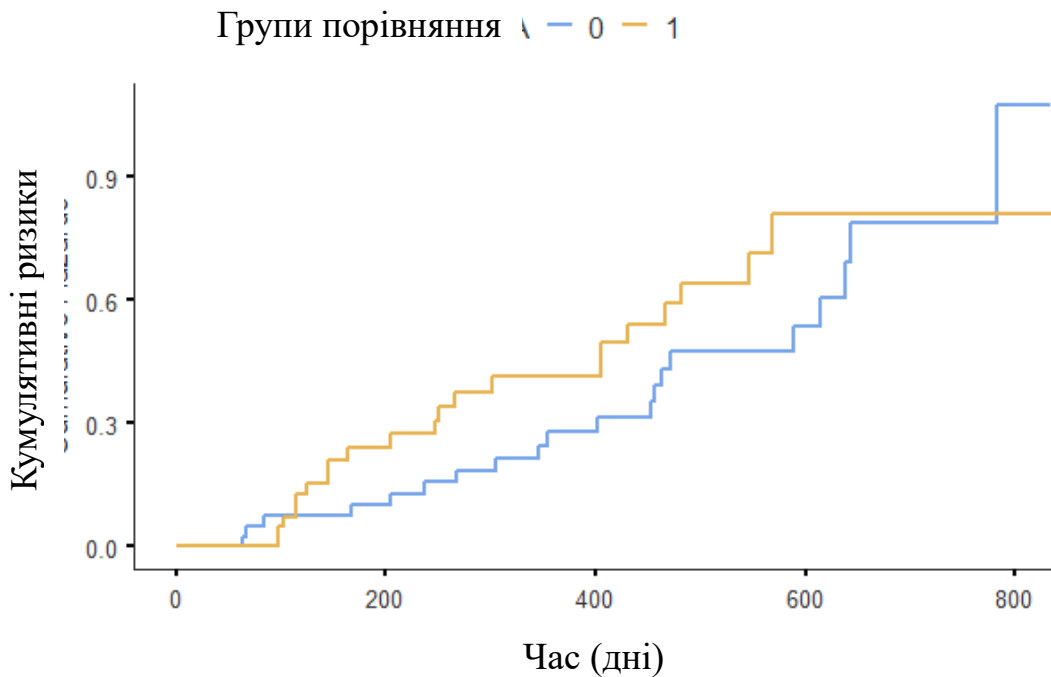


Рис. 5.2. Аналіз настання госпіталізації з приводу СН (А) та ризиків (В) в групах хворих ішемічною хворобою серця з дисинхронією міокарду (основна група - 1) та без дисинхронії міокарду (група порівняння – 0)

Аналіз кумулятивного настання подій за сумарною кінцевою точкою з використанням процедури Каплана-Мейєра показав тенденцію до більшої кумулятивної вірогідності та більшого кумулятивного ризику в основній групі хворих з ішемічною хворобою серця з наявністю дисинхронії міокарду в порівнянні з хворими без дисинхронії міокарду за рахунок збільшення госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, проте ця тенденція була на межі достовірності.

5.2. Вплив процедури реваскуляризації та оптимальної фармакотерапії на дисинхронію міокарду та прогноз у хворих на ішемічну хворобу серця.

Оскільки, дослідження ISCHEMIA не змогло довести переваг реваскуляризації в порівнянні з оптимальною фармакотерапією по впливу на смертність та госпіталізації внаслідок ХСН [4, 7-8], оптимізація виявлення пацієнтів із ІХС із ризиком розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних

подій та визначення результатів лікування може реалізовуватись шляхом розробки персоналізованої стратегії відбору хворих на процедуру реваскуляризації [9]. Було показано, що зменшення проявів дисинхронії міокарду після проведення реваскуляризації призвело до покращення прогнозу у хворих з ІХС [19], проте, дані отримані тільки в одному ретроспективному дослідженні, тому, вплив реваскуляризації КА на показники дисинхронії міокарду та прогноз у хворих з ІХС потребує подальшого вивчення.

Проведено оцінку впливу реваскуляризації КА на показники механічної дисинхронії міокарду у 121 хворого з ішемічною хворобою серця. Всім хворим до та через 2 тижні після проведення реваскуляризації визначали показники механічної дисинхронії міокарду: SPWMD (затримку активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка), APEI (час передвигнання в аорту, PPEI (час передвигнання в легеневу артерію), IVMD (інтервентрикулярна механічна затримка), LVFT (час наповнення лівого шлуночка), LVET (час вигнання з лівого шлуночка), IVRT (час ізвольюмічного розслаблення ЛШ), DT (час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків), To (час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості), To-SD (середньоквадратичне відхилення часу до початку систолічної швидкості ЛШ), Ts (час до піку систолічної швидкості), Ts-SD середньоквадратичного відхилення часу до піку систолічної швидкості ЛШ - (індекс Yu).

Зміна показників дисинхронії міокарду після проведення процедури реваскуляризації (черезшкірне інтвенційне втручання) представлена в таблиці 5.1.

**Вплив процедури реваскуляризації на показники механічної диссинхронії
міокарду у хворих ІХС (M±sd)**

Показники ДМ	Реваскуляризація (n=121)		P
	до	після	
SPWMD, мс	52,4±34,0	46,7±31,7	<0,05
АРЕІ, мс	113,1±29,5	108,2±24,7	<0,05
РРЕІ, мс	65,7±8,3	65,0±7,1	0,05
IVMD, мс	49,3±13,9	44,8±12,6	<0,05
LVFT %	50,2±8,8	52,4±7,5	0,233
LVET, мс	324,2±18,0	330,9±24,3	<0,05
IVRT, мс	75,7±8,6	74,7±7,0	0,174
DT, мс	213,6±26,6	209,8±23,7	0,106
To-SD, мс	15,8±3,8	15,4±3,3	0,204
Ts-SD, мс	29,9±8,1	29,3±7,5	0,345

Час затримки активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) зменшився достовірно після реваскуляризації (рис. 5.3), так само, як і показник часу передвигнання в аорту (АРЕІ).

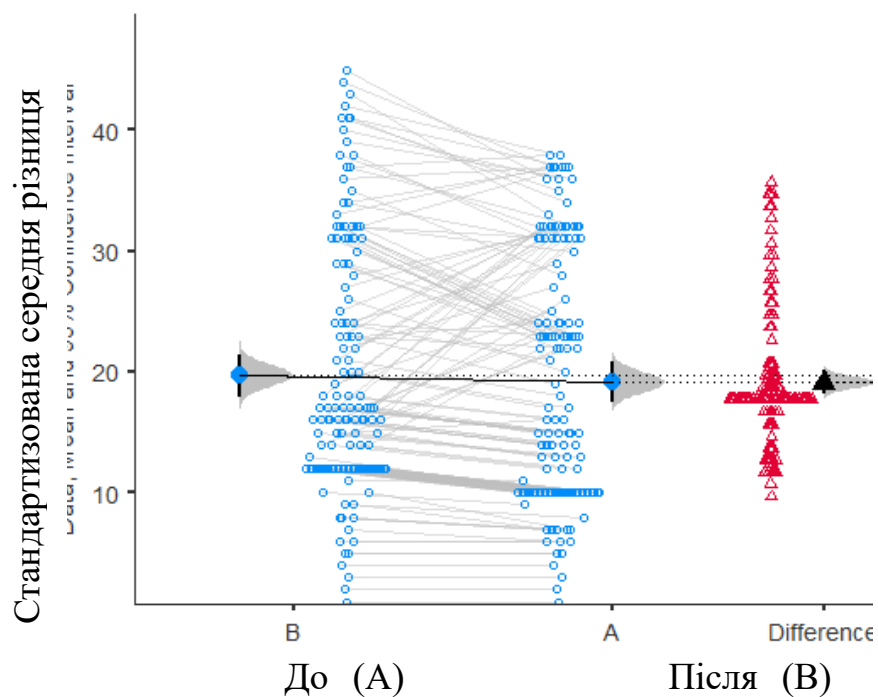


Рис. 5.3. Стандартизована середня різниця показника SPWMD до (А) та після (В) ревазуляризації у хворих з ІХС.

Показник передвигнання в легеневу артерію (PPEI) також зменшився, проте недостовірно, внаслідок чого зменшення міжшлуночкової механічної затримка (IVMD) також було достовірним. Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) мав тенденцію до збільшення, яка не досягла рівня достовірності, проте, час вигнання з лівого шлуночка (LVET) збільшився достовірно (рис. 5.4).

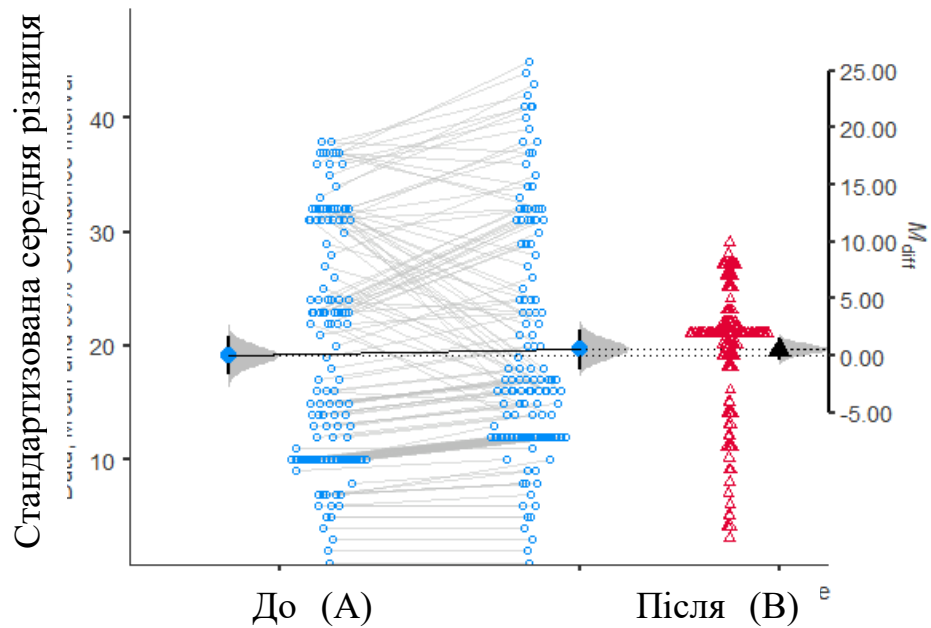


Рисунок 5.4. Стандартизована середня різниця показника LVET до (А) та після (В) ревазуляризації у хворих з ІХС.

Час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) в мали недостовірну тенденцію до зменшення після проведення процедури ревазуляризації.

До проведення ревазуляризації в групі хворих з ДМ виявлено достовірне збільшення SPWMD, APEI, IVMD, зменшення LVFT та LVET (таблиця 5.2).

Після проведення ревазуляризації в основній групі у 9 хворих з 48 (18,7%) показники ДМ повернулись до нормальних значень.

Таблиця 5.2.

Показники механічної ДМ у хворих з ІХС в групах порівняння до та після ревазуляризації (M±sd)

Показники	Група 1 (n=48)		Група 2 (n=73)		P
	до	після	до	після	
SPWMD, мс	81,6±34,2	73,0±32,7	33,2±4,9	32,9±4,7	p ₀ <0,01 p ₁ =0,03 p ₂ =0,77
APEI, мс	145,1±25,2	131,8±22,7	95,8±3,0	95,0±3,0	p ₀ <0.01 p ₁ =0,029 p ₂ =0,20

<i>продовж. таблиці 5.2.</i>					
PPEI, мс	64,5±10,1	62,6±7,8	66,6±3,3	65,7±3,0	p ₀ =0,118 p ₁ =0,42 p ₂ =0,24
IVMD, мс	80,9±31,9	74,0±29,7	30,3±2,8	30,2±2,8	p ₀ <0.01 p ₁ =0,035 p ₂ =0,53
LVFT, %	45,2±8,2	51,6±6,1	55,9±1,3	55,2±1,6	p ₀ <0.01 p ₁ =0,03 p ₂ =0,53
LVET, мс	318,5±9,6	344,9±23,2	338,9±13,2	340,2±12,3	p ₀ <0.01 p ₁ =0,005 p ₂ =0,11
IVRT, мс	78,5±10,5	75,8±8,6	73,1±2,3	73,7±2,2	p ₀ =0,05 p ₁ =0,29 p ₂ =0,48
DT, мс	216,9±33,3	206,9±30,0	212,1±9,8	210,9±8,7	p ₀ =0,48 p ₁ =0,22 p ₂ =0,49
To-SD, мс	19,8±3,1	18,7±2,5	13,6±1,2	13,4±1,2	p ₀ <0.01 p ₁ =0,14 p ₂ =0,28
Ts-SD, мс	39,0±5,1	37,7±4,7	24,5±2,6	23,8±1,8	p ₀ <0.01 p ₁ =0,25 p ₂ =0,11

p₀ – достовірність різниці показників між групою 1 та 2 до реваскуляризації
p₁ – достовірність різниці показників до та після реваскуляризації в групі 1
p₂ – достовірність різниці показників до та після реваскуляризації в групі 2

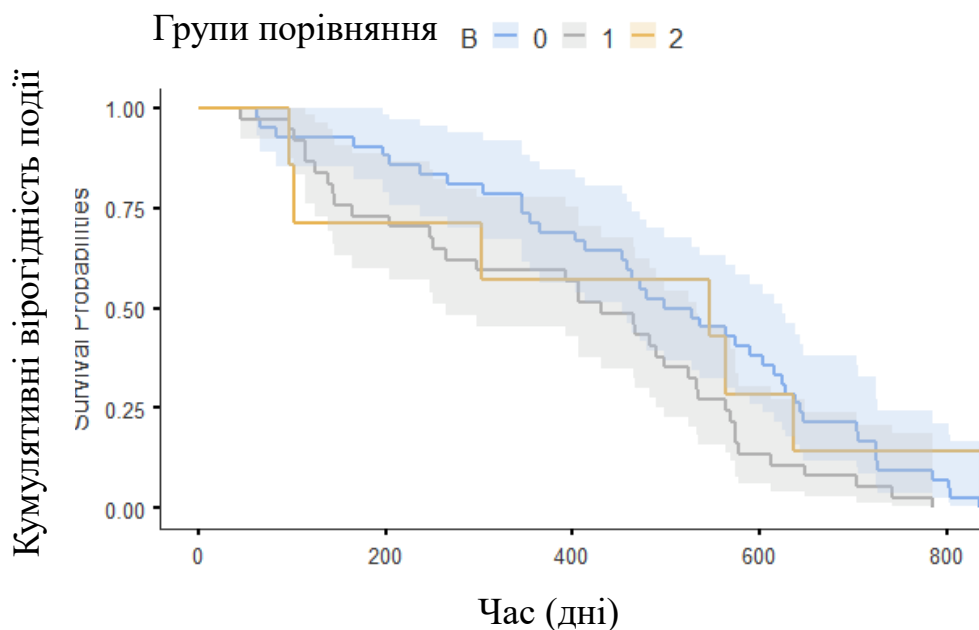
Час затримки активації задне-бічної стінки лівого шлуночка (SPWMD) зменшився достовірно в групі з ДМ як і показник часу передвигнання в аорту (APEI) після реваскуляризації, в той же час, як в групі без дисинхронії міокарду не змінився достовірно. Показник передвигнання в легеневу артерію (PPEI) також зменшився, проте недостовірно в групах порівняння, внаслідок чого було достовірне зменшення міжшлуночкової механічної затримка (IVMD) в групі хворих з дисинхронією міокарду.

Час наповнення лівого шлуночка (LVFT) в групі хворих з ДМ достовірно збільшився, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка (LVET). В групі без ДМ зміни цих показників після реваскуляризації були недостовірними. Час

уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків (DT), час від початку комплексу QRS до початку пікової систолічної швидкості (To) та час до піку систолічної швидкості (Ts) в мали недостовірну тенденцію до зменшення в обох групах порівняння.

В залежності від результатів проведеної реваскуляризації хворі з дисинхронією міокарду до проведення реваскуляризації були поділені на дві групи, в одну увійшли 39 хворих, в яких після проведення реваскуляризації залишались ознаки механічної дисинхронії міокарду, а в другу увійшли 9 хворих, в яких після реваскуляризації дисинхронії міокарду не було виявлено. Група контролю – хворі з ІХС, у яких не було виявлено дисинхронії міокарду до проведення реваскуляризації. В цих 3-х групах проведена оцінка кумулятивних подій за процедурою Каплана-Мейера (рис. 5.5).

Кумулятивні події (А)



Кумулятивні ризики (B)

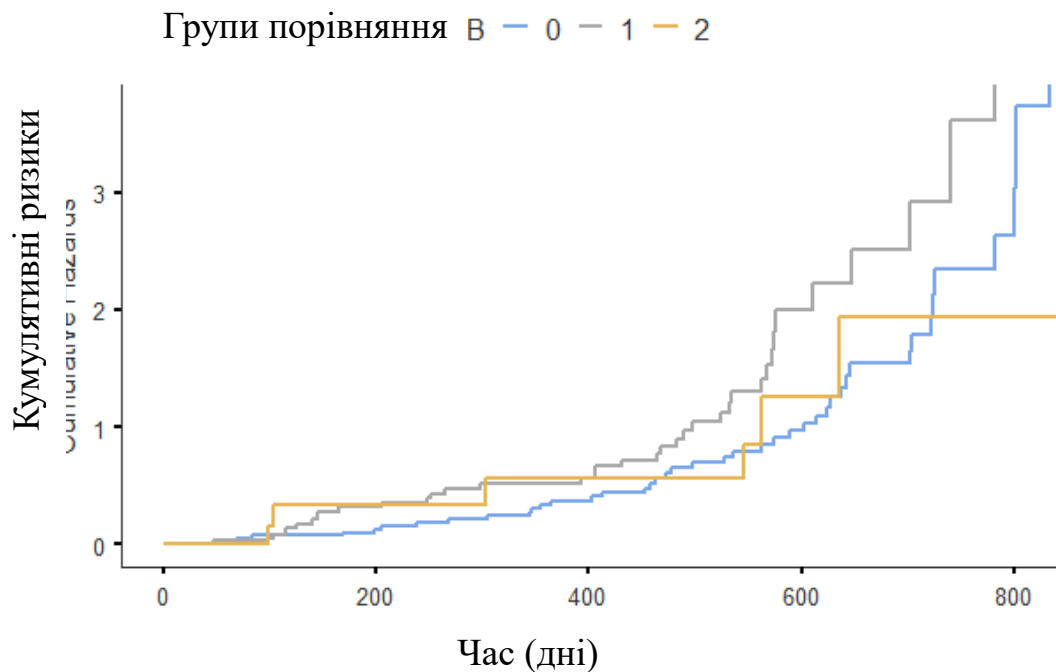
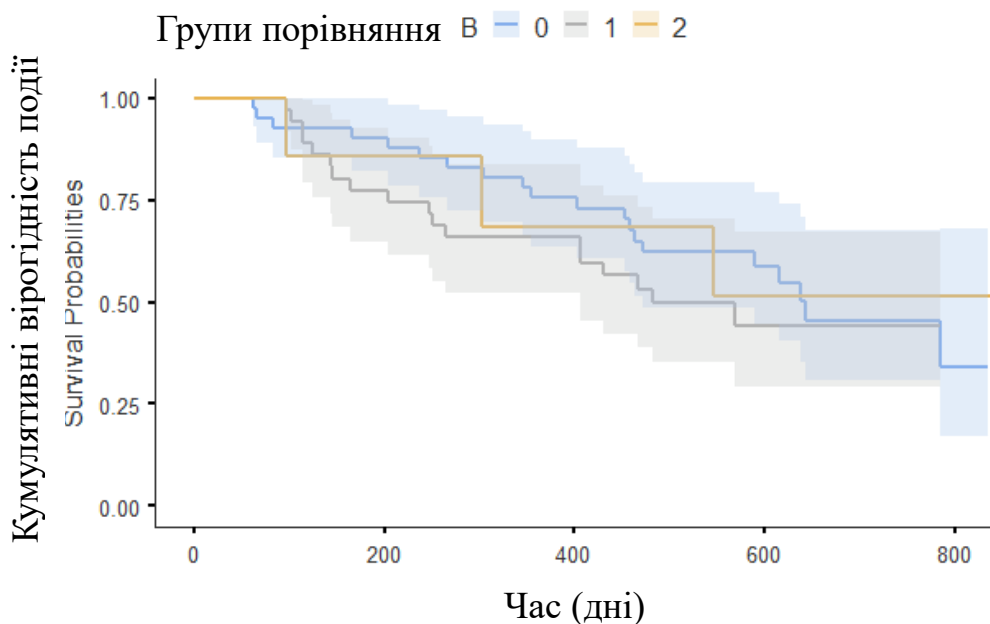


Рис. 5.5. Аналіз настання несприятливих серцево-судинних подій (A) та ризиків настання подій (B) в групах хворих ішемічною хворобою серця: без ДМ після реваскуляризації (2) з дисинхронією міокарду після реваскуляризації (1) та без дисинхронії міокарду до проведення реваскуляризації (0)

Також в цих групах проведена оцінка кумулятивної госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності за процедурою Каплана-Мейєра (рис. 5.6).

Кумулятивні події (A)



Кумулятивні ризики (В)

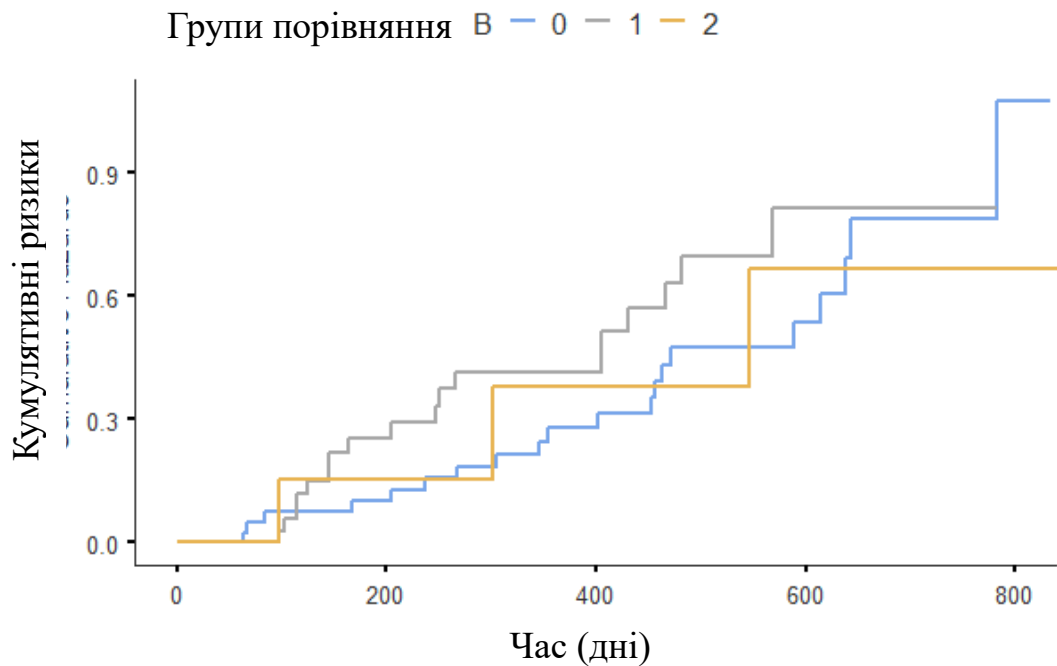


Рис. 5.6. Аналіз госпіталізації з приводу СН (А) та ризиків (В) в групах хворих ішемічною хворобою серця: без ДМ після реваскуляризації (2) з дисинхронією міокарду після реваскуляризації (1) та без дисинхронії міокарду до проведення реваскуляризації (0).

Проведений аналіз показав тенденцію до зменшення кумулятивного настання подій за сумарною кінцевою точкою з використанням процедури Каплана-Мейєра та тенденцію до меншої кумулятивної вірогідності в групі хворих з ішемічною хворобою серця, в яких після проведення реваскуляризації не виявлено ознак дисинхронії міокарду в порівнянні з хворими, в яких залишалась ДМ за рахунок тенденції до зменшення госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, проте ця тенденція не досягла рівня достовірності.

Проведено аналіз зв'язків прийому хворими препаратів оптимальної фармакотерапії згідно з Рекомендаціями ЕТК 2019 по веденню хворих з хронічними коронарними синдромами [28]: статини, антиагреганти, антиангінальні препарати та препаратів, які хворі приймали для лікування супутньої патології.

Кореляційний аналіз зв'язків показників дисинхронії міокарду з прийомом препаратів на момент включення в дослідження не дозволив виявити достовірної кореляції (рис. 5.7).

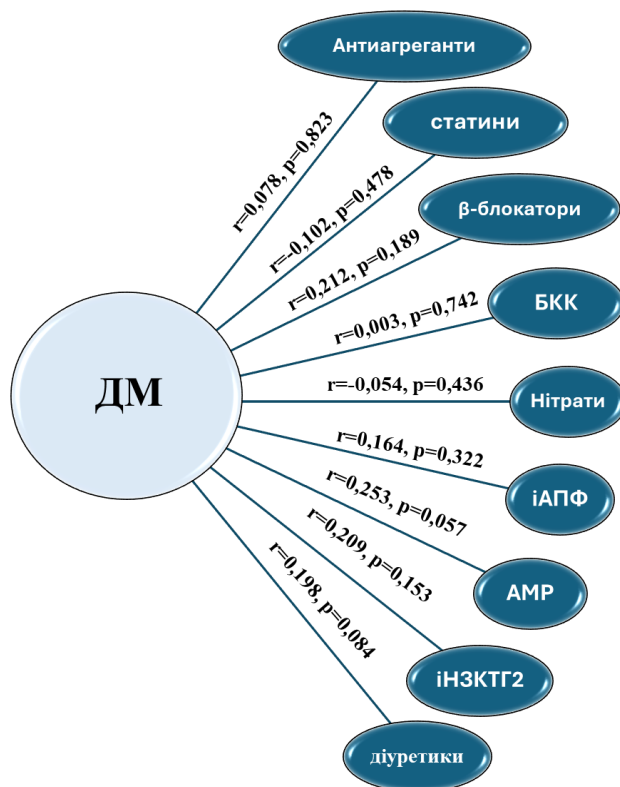


Рис. 5.7. Дані кореляційного аналізу зв'язку наявності дисинхронії міокарду та прийому різних класів препаратів у хворих на ІХС.

Також проведено кореляційний аналіз зв'язків прийому різних класів препаратів на момент включення в дослідження з показниками дисинхронії міокарду (таблиця 5.3).

**Дані кореляційного аналізу зв'язків показників механічної дисинхронії
міокарду та прийомом груп препаратів**

Показники	Антиагреганти	Статини	β-блокатори	БКК	АМР	Нітрати	ІАПФ	Діуретики
SPWMD, мс	-0,013	0,184	-0,101	0,106	0,217	0,008	-0,112	0,154
АРЕІ, мс	-0,007	0,082	0,183	0,043	0,198	-0,014	0,154	0,203
РРЕІ, мс	0,065	0,006	0,087	0,154	-0,107	0,003	0,076	0,113
IVMD, мс	-0,111	0,132	0,209	-0,023	0,242	-0,035	0,165	0,218
LVFT, мс	0,002	0,047	0,176	0,007	0,209	0,017	0,102	0,178
LVET, мс	-0,072	0,006	0,218	0,087	0,188	0,153	0,175	0,196
IVRT, мс	0,036	0,109	0,228	0,134	0,214	-0,112	-0,087	0,100
DT, мс	0,141	-0,053	0,126	-0,018	0,087	0,145	0,139	-0,07
To-SD, мс	-0,088	0,003	0,185	0,012	0,244	0,127	0,056	0,117
Ts-SD, мс	0,006	0,057	0,203	0,094	0,199	0,043	0,024	0,176

Примітка: дані в таблиці представлені у вигляді коефіцієнта кореляції (r),

* - достовірність коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Достовірних кореляційних зв'язків показників механічної дисинхронії міокарду з прийомом жодного з класів препаратів виявлено не було.

Резюме розділу 5:

Проведене проспективне спостереження за хворими на протязі в середньому 3-х років показало, що хворі з ішемічною хворобою серця, в яких була діагностована дисинхронія міокарда на момент включення в дослідження мали тенденцію на межі достовірності до більшої кількості несприятливих серцево-судинних подій, які включали смерть хворого внаслідок серцево-судинних

причин, успішна серцево-легенева реанімація, розвиток нефатального інфаркту міокарду, або нефатального інсульту, повторна реваскуляризація, розвиток серцевої недостатності, прогресування, або госпіталізація з приводу декомпенсації серцевої недостатності, розвиток порушень серцевого ритму за рахунок тенденції до більшої кількості госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності.

До проведення реваскуляризації (черезшкічне інтервенційне втручання) в групі хворих з ДМ виявлено достовірне збільшення SPWMD, APEI, IVMD, зменшення LVFT та LVET. Після реваскуляризації кількість хворих з ДМ зменшилась на 18%. APEI достовірно зменшився після реваскуляризації в групі з ДМ, проте зменшення міжшлуночкової механічної затримка (IVMD) не досягло достовірності. LVFT в групі хворих з ДМ достовірно збільшився, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка LVET, в той час, як в групі з ішемічною хворобою серця без ДМ на момент включення в дослідження зміни цих показників після реваскуляризації були недостовірними.

Проспективне спостереження на протязі 3-х років продемонструвало тенденцію до меншої кількості несприятливих подій за рахунок меншої кількості госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності в групі хворих ІХС, в яких після реваскуляризації зникли ознаки дисинхронії міокарду в порівнянні з хворими, в яких після проведення процедури реваскуляризації зберігались ознаки дисинхронії міокарда.

Кореляційний аналіз зв'язків наявності у хворих дисинхронії міокарду та прийому різних класів оптимальної фармакотерапії на момент включення в дослідження де дозволив виявити достовірної кореляції.

Дані розділу 5 опубліковані: [162].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Загалом, майже 40% хворих з ішемічною хворобою серця включених в наше дослідження мали механічну дисинхронію міокарду, що відповідає даним інших дослідників, які виявили ознаки ДМ у третини хворих з ІХС [18].

У попередніх дослідженнях оцінка показників дисинхронії міокарду ЛШ у хворих з ішемічною хворобою серця була зосереджена на зв'язку між ДМЛШ зі стенозом коронарних артерій та дефектами перфузії міокарда [145]. Деякі експерти вважають, що дисинхронія міокарду ЛШ у пацієнтів із відсутністю змін в коронарних артеріях при коронарній ангіографії, пов'язана з транзиторними порушеннями перфузії міокарду [163] і субклінічним атеросклерозом [164].

Дослідження Hämäläinen Н та співавторів (2022) показало, що у хворих з ішемічною хворобою серця дисинхронія міокарду розвивається до симптомної серцевої недостатності та залежить від розміру рубця після інфаркту міокарду [105]. В нашому дослідженні розвиток дисинхронії міокарду у хворих з повною оклюзією КА відбувався ще до формування рубця на етапі ішемії міокарду.

Отримані в нашому дослідженні дані дозволяють стверджувати, що хворі з обструкцією коронарних артерій, мають більшу частоту ДМ лівого шлуночка в порівнянні з хворими з інтактними коронарними артеріями та хворими з атеросклеротичним ураженням коронарних артерій без обструкції, у 25% яких виявлені ознаки ДМ, проте, при повній оклюзії коронарних артерій частота виявлення дисинхронії міокарду значно збільшувалась і діагностувалась у майже половини хворих. Загалом, значне збільшення проявів механічної ДМ спостерігалось тільки в групі хворих з повною оклюзією КА, в той час як неповна оклюзія, включно з оклюзією у хворих КА >80% не призводила до достовірного збільшення проявів механічної ДМ в порівнянні з хворими без оклюзії КА. Дисинхронія міокарду у хворих з повною оклюзією КА проявлялась збільшенням часу передізнання в аорту і, як наслідок, достовірного збільшення

інтервентрикулярної механічної затримки (до $52,7 \pm 38,1$ мс, $p=0,04$). Аналогічні зміни були показані в дослідженні Hamdy RM та співавторів (2022) у хворих з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та електричною дисинхронією [139].

Збільшення інтервентрикулярної механічної затримки та затримка активації задне-бічної стінки лівого шлуночка може бути потенційною терапевтичною мішенню для стимуляції зони ніжок пучка Гіса [165-166], яка в кілька разів зменшувала тривалість IVMD за даними дослідження Mirolo A. та співавторів (2023) у хворих з електричною дисинхронією міокарду лівого шлуночка [167]. Аналогічні результати по скороченню тривалості IVMD при ресинхронізуючій терапії були отримані раніше в дослідженні Zhang W. та співавторів (2019) у хворих з ХСН [168]. Дані, отримані в нашому дослідженні дозволяють розглядати потенційних кандидатів серед хворих з повною оклюзією коронарних артерій зі збільшенням тривалості IVMD для проведення стимуляції провідної системи, яка призводить до зменшення проявів дисинхронії міокарду та є більш фізіологічною ніж бівентрикулярна стимуляція [169-170]. Ефективність такого підходу має бути вивченою в окремому дослідженні.

Таким чином, нами було показано що повна оклюзія КА призводить до значного збільшення проявів дисинхронії, як внутрішньо-шлуночкової, так і міжшлуночкової та атріо-вентрикулярної [155].

Скорочення часу наповнення лівого шлуночка, яке в нашому дослідженні було виявлено у хворих з повною оклюзією коронарних артерій розглядається як ознака збільшення тиску в лівому шлуночку та спостерігається у хворих з гострою серцевою недостатністю [171-172]. З іншого боку, скорочення LVFT є проявом діастолічної дисфункції, яка підтверджувалась більшою кількістю хворих з «псевдо-нормальним» та «рестриктивним» типами дисфункції в групі хворих з повною оклюзією коронарних артерій.

В нашому дослідженні показана значно більша відносна частота наявності механічної дисинхронії міокарду у хворих ішемічною хворобою серця з ураженням 3-х коронарних артерій. Виявлено збільшення IVMD (до $54,8 \pm 36,6$ мс,

$p=0,043$) та часу T_s (до $32,1\pm 8,0$ мс, $p=0,021$), що може бути проявом ішемічної кардіоміопатії та порушенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з багатосудинним ураженням КА. В одному невеликому дослідженні не вдалось виявити зв'язку дисинхронії міокарду з розміром ішемічного ураження [173], проте, було показано, що наявність ДМ, зокрема, збільшення T_s -SD є несприятливим прогностичним фактором в короткостроковому періоді після проведення аорто-коронарного шунтування [115].

Також в групі з ураженням 3-х КА виявлено достовірно меншу фракцію викиду ЛШ, що корелювало з наявністю дисинхронії міокарду. Раніше було показано, що у хворих з ішемією міокарду падіння ФВ ЛШ у відповідь на навантаження корелює з наявністю механічної ДМ [174]. Відзначалось, що зміни фракції викиду ЛШ у відповідь на навантаження дають більш важливу інформацію, ніж ФВ ЛШ у стані спокою [153], проте, дані, отримані в нашому дослідженні показують, що ФВЛШ у стані спокою може використовуватись в комбінації з показниками дисинхронії міокарду для прогнозування 3-х судинного ураження КА. Проведений ROC аналіз предикторних можливостей комбінації факторів наявності дисинхронії міокарду, ФВЛШ (%), показників IVMD (мс), T_s -SD (мс) та E/A щодо ураження 3-х коронарних артерій. Комбінації показників дисинхронії міокарду у відношенні прогнозування 3-х судинного ураження коронарних артерій має достатню чутливість (0.89) та специфічність (0.87).

Виявлення тяжкого багатосудинного ураження КА стикається з труднощами через збалансовану ішемію [175], внаслідок чого вивчається можливість використання показників дисинхронії міокарду для покращення точності діагностики, однак, доцільність такого підходу продовжує дискутуватись [16]. Дані нашого дослідження дозволяють розглядати можливість застосування показників ДМ, отриманих за допомогою ультразвукового дослідження серця для покращення прогнозування 3-х судинного ураження КА, що підтверджує дані Garcia-Cardenas M. та співавторів (2023) [153].

Раннє виявлення та лікування дисинхронії міокарду лівого шлуночка може уповільнити ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з ІХС [176-177]. Проте

досліджень, що пов'язують життєздатність міокарда з дисинхронією міокарду ЛШ, мало. Було припущено, що гібернізований міокард є незалежним прогностичним фактором наявності дисинхронії міокарду. Згідно цього припущення, оцінка ДМ може дозволити розрізненню відносної частки життєздатного міокарда та міокардіального рубця [178]. Таким чином, дисинхронія міокарду ЛШ може мати певний зв'язок з ішемічним міокардом і життєздатністю міокарда. Наші результати підтвердили цю гіпотезу.

Сучасні підходи вимагають індивідуалізованого підходу до ведення хворих з ішемічною хворобою серця та прийняття рішень щодо проведення реваскуляризації [179]. Дані, отримані в нашому дослідженні дозволяють розглядати показники дисинхронії міокарду як один з факторів прийняття клінічних рішень. Дані дослідження Mazzoletti A. та співавторів (2022) також підтверджують можливість застосування параметрів ДМ у хворих з ішемією міокарду [180].

Дані, отримані в нашому дослідженні зв'язків механічної дисинхронії міокарду з морфо-функціональними показниками серця, зокрема, з гіпертрофією міокарду ЛШ корелюють з даними дослідження Takahiro D. та співавторів (2020) [181] в якому у 829 хворих із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка менше ніж на 50 % оцінювали наявність механічної дисинхронії міокарду за наявністю стандартного відхилення (фаза SD) регіональних кутів фази початку механічного скорочення. Автори цього дослідження вважають, що гіпертрофія лівого шлуночка та механічна дисинхронія тривимірно індукуються та посилюються неоднорідними аномаліями скорочення міокарду, пов'язаними не лише із затримкою електропровідності, але також, що іноді важливіше, з основним гетерогенним пошкодженням міоцитів залежно від етіології СН. Крім того, в цьому дослідженні було показано, що індекс маси міокарду лівого шлуночка в комбінації з показниками механічної дисинхронії міокарду можуть бути потужними маркерами прогнозу, та сприяти кращій ідентифікації пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають підвищений ризик летальних подій і потребують більш агресивного

лікування. Краща стратифікація ризику пацієнтів із серцевою недостатністю високого ризику за допомогою оцінки дисинхронії лівого шлуночка також може підвищити ефективність та економічну ефективність ресинхронізуючої терапії [181].

За даними отриманими в нашому дослідженні, час ізоволюмічного розслаблення ЛШ шлуночка був достовірно більше у жінок в порівнянні з чоловіками ($78,4 \pm 7,1$ мс, $p=0,022$) так само, як і час уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків ($222,1 \pm 20,1$ мс, $p=0,022$). В дослідженні Khor J. та співавторів (2024) за умови забору крові визначали вплив стандартного навантаження на механічну дисинхронію лівого шлуночка у жінок. З інтактним об'ємом крові у всіх осіб структура серця та змінні функції були в межах норм. Відбір крові зменшив об'єм крові, кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка у спокої і пасивне наповнення. Жодного ефекту забору крові не спостерігалось для будь-якого показника дисинхронії ЛШ у спокої. Під час фізичних вправ із фіксованим субмаксимальним робочим навантаженням показник ДМ поздовжня деформація міокарда збільшився після забору крові на 36%. Згідно цього дослідження, помірне зменшення об'єму крові у здорових жінок при фізичних навантаженнях середньої та високої інтенсивності викликало виражені порушення механічної синхронії міокарда [182]. Ще в одному дослідженні у жінок виявлено більшу механічну дисинхронію у вигляді збільшення коефіцієнта рівномірності окружності [113]. Інших досліджень, які би вивчали гендерні відмінності у показниках дисинхронії міокарду нами не знайдено.

Відсутність достовірних зв'язків показників дисинхронії міокарду з віком хворих в нашому дослідженні можна пояснити незначною кількістю хворих старше 75 років, включених в дослідження.

В нашому дослідженні, проведений кореляційний аналіз та аналіз шансів також підтвердили зв'язок механічної дисинхронії міокарду з ХСН ($r=0.476$, $p<0.001$) та фібриляцією передсердь. Ризик наявності механічної ДМ був більшим у 23,3 рази у хворих на ХСН (95% ДІ 3.6 - 151.4), у 9,3 рази у хворих з фібриляцією передсердь та в 2,4 рази у хворих з дисліпідемією. Велика кількість

досліджень підтверджує зв'язок дисинхронії міокарду з розвитком серцевої недостатності, в тому числі ішемічного генезу [13, 102, 107, 110]. В нашому дослідженні було показано збільшення LVET. LVET є фізіологічним показником роботи лівого шлуночка, оскільки його основними детермінантами є фракція викиду лівого шлуночка, ударний об'єм, попереднє навантаження, системний судинний опір і тривалість циклу, яка визначається частотою серцевих скорочень [142]. Вкорочення cLVET використовувалося як параметр для прогнозування серцевої недостатності, а також було визначено як незалежний предиктор смертності від усіх причин у пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду [183].

Рівень NT-proBNP був достовірно вищим в групі хворих з дисинхронією міокарду ($1234,8 \pm 113,2$ пг/мл; $p < 0.001$). Дані нашого дослідження підтверджує також дослідження The MESA Study, в якому було показано залежність від вихідного рівня NT-proBNP у хворих, які не мали серцево-судинних захворювань, розвиток дисфункції та дисинхронії міокарду у хворих на протязі 10 років спостереження [184].

Проте, у хворих, включених в наше дослідження не було виявлено зв'язків показників дисинхронії міокарду з супутнім цукровим діабетом 2 типу та/або артеріальною гіпертензією. Хоча, в нещодавно проведених експериментальних і клінічних дослідженнях [101-102, 185] було показано розвиток систолічної та діастолічної дисинхронії у хворих з нормальною фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2 типу та на експериментальній моделі діабетичної кардіопатії. Можливим поясненням того, що в нашому дослідженні зв'язки показників дисинхронії міокарду з ЦД 2 типу не досягли достовірності може бути недостатня тривалість діабету. Так, в дослідженні Malik D та співавторів (2020) перевіряли, чи є індекси механічної дисинхронії лівого шлуночка предикторами значних несприятливих серцевих подій при тривалому цукровому діабеті. Логістичний регресійний аналіз виявив значні зв'язки між тривалістю ЦД, мікросудинними ускладненнями та показниками дисинхронії міокарду для прогнозування серцево-судинних подій [186]. Аналіз даних цього

дослідження показав, що в залежності від тривалості цукрового діабету, особливо понад 15 років, ймовірність дисинхронії міокарду збільшується. Частина безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом із нормальною фракцією викиду при тривалому діабеті, може мати певний ступінь дисинхронії міокарду [186]. У хворих на цукровий діабет 2 типу систолічна диссинхронія лівого шлуночка з нормальною фракцією викиду лівого шлуночка і нормальною перфузією міокарда може проявлятися субклінічним ураженням міокарда, яке важко діагностувати на ранній стадії [187]. Крім того, епікардіальна жирова тканина, характерний для серця вісцеральний жир, тісно пов'язана з різними серцево-судинними захворюваннями. В дослідженні Ну У. та співавторів (2024) об'єм епікардіального жиру і субклінічне пошкодження міокарда у пацієнтів із ЦД 2 типу були незалежними факторами ризику розвитку систолічної дисинхронії міокарду у пацієнтів із ЦД 2 типу з нормальним ФВ ЛШ і нормальними даними, отриманими за допомогою МРТ, що потенційно може слугувати новим методом. візуалізаційний маркер і потенційна терапевтична мішень для субклінічного пошкодження міокарда [188].

Також у хворих, включених в наше дослідження не було виявлено достовірних зв'язків з супутньою артеріальною гіпертензією та рівнем артеріального тиску. Хоча, гіпертензія призводить до функціональних змін лівого передсердя ще до розвитку гіпертрофії ЛШ і структурних змін лівого передсердя зі збільшенням об'єму лівого передсердя. В дослідженні Stefani LD та співавторів (2024) було запропоновано як ймовірну міопатію лівого передсердя, пов'язану з гіпертензією, яка запобігає пов'язаному з віком компенсаторному посиленню скорочувальної функції лівого передсердя, так і вплив ГЛШ при гіпертензії на диссинхронію лівого передсердя [189].

В нашому дослідженні у хворих із супутньою хронічною хворобою нирок виявлено достовірні зміни показника міжшлуночкової дисинхронії міокарду інтравентрикулярної механічної затримки (до $59,7 \pm 8,1$ мс, $p=0,024$), яка крім того мала слабку, проте достовірну кореляцію з рШКФ ($r=0,128$, $p<0,05$). Зв'язок дисинхронії міокарду з хронічною хворобою нирок також було підтверджено у

кількох дослідженнях. Так, синхронність ЛШ та її зв'язок із збільшенням об'ємного навантаження та різними біомаркерами було проаналізовано у пацієнтів із ХХН 3-5 стадії у хворих із ХХН 5 стадії, які перебувають на гемодіалізі (ГД) або перитонеальному діалізі (ПД) за допомогою кольорової доплерографії тканин і візуалізація тканинної синхронізації. Диссинхронія ЛШ була присутня у 54% пацієнтів без різниці між ХХН 3 і 4 незалежно від етіології та була незалежно пов'язана з індексом маси ЛШ і збільшенням кінцевого діастолічного тиску ЛШ. Аномалії синхронності ЛШ дуже поширені у пацієнтів із ХХН ще до лікування діалізом і пов'язані з гіпертрофією ЛШ, дисфункцією ЛШ та умовами навантаження. Один сеанс програмного гемодіалізу призвів до значних змін змінних синхронності ЛШ — із покращенням у 50% пацієнтів — особливо у пацієнтів із вищою систолічною швидкістю міокарда та нижчим індексом маси ЛШ. [190]. Також знижена фракція викиду лівого шлуночка, механічна диссинхронія ЛШ і подовжений інтервал QTc є несприятливими прогностичними факторами при термінальній стадії ниркової недостатності (ТНН). Трансплантація нирки знижує смертність у пацієнтів із ТНН, фракція викиду ЛШ і тривалість QTc покращилися після трансплантації нирки, але індекси дисинхронії міокарду та QRS не змінилися, що свідчить про те, що дисинхронія міокарду ЛШ та електрична диссинхронія можуть бути незворотними при ТНН [191].

Проведене в нашому дослідженні проспективне спостереження за хворими на протязі в середньому 3-х років показало, що хворі з ішемічною хворобою серця, в яких була діагностована дисинхронія міокарда на момент включення в дослідження мали тенденцію до більшої кількості несприятливих серцево-судинних подій за рахунок тенденції до більшої кількості госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності, проте вона не досягла рівня достовірно внаслідок, ймовірно, статистичної потужності дослідження. Серед параметрів дисинхронії міокарду, які використовувалися в різних дослідженнях, стандартне відхилення фази, ширина смуги пропускання фази та фазова ентропія, і повідомлялося, що вони пов'язані з високими показниками смерті від усіх причин,

серцевої смерті або значних серцево-судинних подій з додатковим ризиком 2,81 (95% ДІ 2,03-3,88) [192]. Деякі експерти вважають, що механічна диссинхронія ЛШ є корисною для стратифікації ризику пацієнтів із відомою або підозрюваною стабільною ІХС із низьким або проміжним ризиком серцево-судинних подій та може допомогти виявити пацієнтів із вищим ризиком, яких не вдалося ідентифікувати як групу ризику на основі стандартної оцінки ризику [126].

Крім того, важливим є те, що нормалізація показників диссинхронії ЛШ після реваскуляризації, може допомогти передбачити майбутні великі серцево-судинні події і, отже, бути корисним показником для прогнозування покращення прогнозу у пацієнтів з ІХС [19].

Раніше в дослідженні Aggarwal N. Та співавторів (2017) було показано що після реваскуляризації спостерігається усунення механічної диссинхронії та стійких регіональних аномалій руху стінки лівого шлуночка внаслідок відновлення гібернізованого міокарда [193]. В нашому дослідженні також після реваскуляризації кількість хворих з дисинхронією міокарду зменшилась на 18%. Показник часу передвигнання в аорту достовірно зменшився після реваскуляризації в групі з ДМ (зі $145,1 \pm 25,2$ мс до $131,8 \pm 22,7$ мс, $p=0,03$), проте зменшення міжшлуночкової механічної затримки не досягло достовірності. LVFT в групі хворих з ДМ достовірно збільшився (зі $45,2 \pm 8,2\%$ до $51,6 \pm 6,1\%$, $p=0,03$), так само, як і час вигнання з лівого шлуночка LVET, в той час, як в групі з ішемічною хворобою серця без дисинхронії міокарду на момент включення в дослідження зміни цих показників після реваскуляризації були недостовірними.

Важливим є те, що в дослідженні Tanaka Y et al. (2024) показано що у пацієнтів з аномальним SPBW була значно нижчою кількістю великих серцево-судинних подій у тих, хто пройшов ранню реваскуляризацію із покращенням показників дисинхронії міокарду [194]. Прогноз пацієнтів, в яких нормалізували показники дисинхронії міокарду після реваскуляризації, був подібним до прогнозу пацієнтів без ДМ до реваскуляризації, тоді як пацієнти, які не нормалізувалися після реваскуляризації, мали найгірший прогноз. На завершення, нормалізація диссинхронії ЛШ після реваскуляризації може допомогти передбачити майбутні

значні серцево-судинні події і, отже, бути корисним показником для прогнозування покращеного прогнозу у пацієнтів з ІХС [19]. Аналогічні результати були отримані у хворих з необструктивною ішемічною хворобою серця [116].

Практично відсутні дані по впливу оптимальної фармакотерапії на показники дисинхронії міокарду у хворих з ІХС. В одному дослідженні вивчали вплив бета-блокаторів на механічну дисинхронію за допомогою нових параметрів фази радіонуклідної вентрикулографії. вимірювали Через шість місяців після бета-блокади як для ішемічної, так і для неішемічної груп виявили покращення дисинхронії, чим автори дослідження і пояснюють збільшення фракції викиду лівого шлуночка [195].

Проте у хворих, включених в наше дослідження не вдалось виявити достовірних зв'язків наявності у хворих дисинхронії міокарду та прийому різних класів оптимальної фармакотерапії на момент включення в дослідження: статинів, антиагрегантів, антиангінальних препаратів та препаратів, які хворі приймали для лікування супутньої патології.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі аналізу даних проведеного дослідження наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано вирішення актуальних проблем кардіології – підвищенню ефективності прогнозування несприятливих подій та розвитку хронічної серцевої недостатності, індивідуалізації прийняття рішення щодо проведення процедури реваскуляризації у хворих з ішемічною хворобою серця на підставі вивчення механічної дисинхронії міокарду.

1. Виявлено збільшення проявів ДМ у хворих з ІХС в порівнянні з хворими без ІХС (39,6% проти 6,2% відповідно, $p < 0,01$) за рахунок міжшлуночкової та внутрішньо-шлуночкової дисинхронії міокарду ЛШ. Механічна ДМ мала тісний зв'язок з морфо-функціональними показниками ЛШ: з ФВ, КДО та КСО лівого шлуночка. Розмір ЛП мав достовірний зв'язок з часом наповнення лівого шлуночка. У хворих ІХС з ГЛШ достовірно частіше виявлялись ознаки міжшлуночкової та внутрішньо-шлуночкової дисинхронії в порівнянні з хворими без ГЛШ.

2. Доведено зв'язок проявів ДМ у хворих з ІХС з кількістю уражених коронарних артерій та ступенем їх оклюзії. У хворих з повною оклюзією КА ДМ, проявлялась затримкою активації заднь-бічної стінки лівого шлуночка, яка достовірно збільшувалася (до $64,8 \pm 43,2$ мс, $p = 0,02$), збільшенням часу передізгнання в аорту (до $125,1 \pm 35,4$ мс, $p = 0,01$), достовірним збільшенням інтравентрикулярної механічної затримки та збільшення часу до піку систолічної швидкості. Також виявлені ознаки ДМ пов'язані з діастолічною дисфункцією ЛШ в групі хворих з повною оклюзією КА. Хворі з ІХС та ураженням 3-х коронарних артерій, мали значно більшу частоту виявлення ДМ (52%) в порівнянні з хворими без ураження КА та ураженням 1-ї або 2-х КА. Показники внутрішньо-шлуночкової, міжшлуночкової та атріо-вентрикулярної ДМ мали достовірний зв'язок з ураженням 3-х КА та SYNTAX SCORE.

3. Показано збільшення у жінок в порівнянні з чоловіками показників ДМ, пов'язаної з діастолічною дисфункцією міокарду ЛШ: часу ізовольомічного

розслаблення ЛШ та часу уповільнення потоку раннього наповнення шлуночків. Не було виявлено зв'язку показників механічної ДМ з віком хворих включених в дослідження.

4. Доведено, що ДМ у хворих з ІХС мала достовірний зв'язок з супутньою дисліпідемією ($r=0,203$, $p=0,031$), ХСН ($r=0,476$, $p<0,001$), фібриляцією передсердь та ХХН, проте зв'язок з АГ, ожирінням та ЦД2 типу не досяг рівня достовірності. Співвідношення шансів наявності ДМ у хворих з ХСН збільшувалось у 23 рази ($OR= 23.3$ (95% ДІ 3.6 - 151.4) для ФП становило 9.3 (95% ДІ 1.9 - 45.3), при цьому ДМ мала достовірну кореляцію середньої сили з рівнем NT-proBNP ($r=0,441$, $p<0,001$). У хворих ІХС із супутньою ХХН виявлено достовірні зміни показників міжшлуночкової дисинхронії міокарду, які мали слабку, проте достовірну кореляцію з рШКФ ($r=0,128$, $p<0,05$).

5. Проспективне спостереження на протязі в середньому 3-х років показало тенденцію до більшої кількості несприятливих значних серцево-судинних подій (смерть, ІМ, інсульт, повторна реваскуляризація, госпіталізація з приводу СН, порушення серцевого ритму) у хворих ІХС з ДМ за рахунок збільшення кількості госпіталізації з приводу СН.

6. Після проведення реваскуляризації (ЧКВ) кількість хворих ІХС з ДМ зменшилась на 18%. Виявлено достовірне зменшення після реваскуляризації в групі з ДМ часу передвигнання в аорту та зменшення міжшлуночкової механічної затримки, проте, час наповнення ЛШ достовірно збільшився, так само, як і час вигнання з лівого шлуночка. У хворих ІХС, в яких після проведення реваскуляризації зникли прояви ДМ, спостерігалась тенденція до меншої кількості несприятливих серцево-судинних подій за рахунок зменшення частоти госпіталізації в приводу СН на протязі 3-х років спостереження в порівнянні з хворими у яких після проведення ЧКВ залишались ознаки ДМ. Не було виявлено достовірних зв'язків прийому різних класів препаратів оптимальної фармакотерапії у хворих з ІХС на момент включення в дослідження з наявністю та окремими показниками дисинхронії міокарду.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки ризику та прогнозування ураження 3-х коронарних артерій у хворих з ІХС рекомендовано використання комбінації факторів, а саме, наявності дисинхронії міокарду, ФВЛШ ($< 50\%$), показників IVMD (≥ 40 мс), Ts-SD (> 215 мс) та E/A ($< 1,0$) для прогнозування ураження 3-х коронарних артерій. Згідно проведеного ROC аналізу предикторних можливостей комбінації показників дисинхронії міокарду у відношенні прогнозування 3-х судинного ураження КА чутливість становила ($Se=0,89\%$) та специфічність ($Sp=0,87\%$).
2. Для стратифікації ризику розвитку та перебігу серцевої недостатності (госпіталізацій з приводу декомпенсації СН) на протязі 3-х років рекомендується визначати у хворих з ІХС наявність механічної дисинхронії міокарду та окремих показників внутрішньо-шлуночкової, міжшлуночкової та атріо-вентрикулярної механічної ДМ.
3. Для оптимізації лікування хворих зі стабільною ішемічною хворобою серця рекомендовано визначення наявності у них механічної дисинхронії міокарду та відхилення від нормальних значень окремих показників, а саме: внутрішньо-шлуночкової ($APPI \geq 140$ мс, LVFT менше 40% та LVET, мс) та міжшлуночкової ($IVMD \geq 40$ мс) з метою проведення відбору хворих високого ризику, у яких реваскуляризація коронарних артерій дає кращий результат.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Корнацький ВМ, Талаєва ТВ, Сіренко ЮМ, Міщенко ЛА, Ревенько ІЛ, Мітченко ОІ, Пархоменко ОМ, Соколов ЮМ, Коваленко ВМ. Стрес і серцево-судинні захворювання в умовах воєнного часу. Київ, 2022. 267 с.
2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. ESC Scientific Document Group. / Visseren FLJ, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2022. Vol.29. №1. P. 5-115. doi: 10.1093/eurjpc/zwab154.
3. Burden of cardiovascular disease attributed to air pollution: a systematic review. / Khoshakhlagh AH, et al. *Global Health.* 2024. №20(1). P. 37. doi: 10.1186/s12992-024-01040-0.
4. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. / Perera D, et al. *N Engl J Med.* 2022. Vol. 387. P. 1351–1360. doi: 10.1056/NEJMoa2206606
5. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. / Byrne RA, et al. *Eur Heart J.* 2023. Vol. 44(38). P. 3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
6. Chronic Myocardial Ischemic Syndromes Task Force. Evolving Management Paradigm for Stable Ischemic Heart Disease Patients: JACC Review Topic of the Week. / Boden WE, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2023. Vol. 81(5). P. 505-514. doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.814.
7. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease: The ISCHEMIA Trial and Its Clinical Implications. / Hennessey B, et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021. Vol. 35(11). P. 3151-3153. doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.055.
8. Kirtane AJ. REVIVE-ing a Weak Heart — Details Matter. *N Engl J Med.* 2022. Vol. 387. P. 1426–1427. doi: 10.1056/NEJMe2210183
9. Sutelman P, Radike M, Vilahur G. Seeing is believing: pathway strategies for a personalised non-invasive diagnosis of coronary artery disease. *Intern Emerg Med.* 2024. Feb 5. doi: 10.1007/s11739-023-03526-y. Online ahead of print.

10. Measurement of Hyperemic Pullback Pressure Gradients to Characterize Patterns of Coronary Atherosclerosis. / Collet C., et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74. P. 1772–1784. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.072.
11. Preventive PCI or medical therapy alone for vulnerable atherosclerotic coronary plaque: Rationale and design of the randomized, controlled PREVENT trial. / Ahn J.-M., et al. *Am. Heart J.* 2023. Vol. 264. P. 83–96. doi: 10.1016/j.ahj.2023.05.017.
12. Mechanical dyssynchrony: How do we measure it, what it means, and what we can do about it. / Fudim M, et al. *J Nucl Cardiol.* 2021. Vol. 28(5). P. 2174-2184. doi: 10.1007/s12350-019-01758-0.
13. The Prognostic Value of Diastolic and Systolic Mechanical Left Ventricular Dyssynchrony Among Patients With Coronary Heart Disease. / Fudim M, et al. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Jul;12(7 Pt 1):1215-1226. doi:10.1016/j.jcmg.2018.05.018
14. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. / McDonagh TA, et al. *European Heart Journal.* 2021. Vol. 00. P. 1-128, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
15. Understanding the Application of Mechanical Dyssynchrony in Patients with Heart Failure Considered for CRT. Dutta A, et al. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024. Vol. 11(2). P. 64. doi: 10.3390/jcdd11020064.
16. Jalkh K, AlJaroudi W. Left ventricular mechanical dyssynchrony: A potential new marker for 3-vessel CAD. *J Nucl Cardiol.* 2023. Vol. 30(3). P. 1230-1234. doi: 10.1007/s12350-023-03232-4.
17. A Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony-Based Nomogram for Predicting Major Adverse Cardiac Events Risk in Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease. / Zhang H, et al. *Front Cardiovasc Med.* 2022. 9:827231. doi: 10.3389/fcvm.2022.827231. eCollection 2022.
18. Myocardial ischemia and previous infarction contribute to left ventricular dyssynchrony in patients with coronary artery disease. / Hämäläinen H, et al. *J Nucl Cardiol.* 2021. Vol. 28. P. 3010–3020. doi: 10.1007/s12350-020-02316-9.

19. Prognostic value of the normalization of left ventricular mechanical dyssynchrony after revascularization in patients with coronary artery disease. / Fujito H, et al. *Heart Vessels*. 2022. № 37(8). P. 1395-1410. doi: 10.1007/s00380-022-02045-8
20. Держстат України, 1998-2022.
https://ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2021/ds/kpops/arh_kpops2021_u.html
21. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. / Timmis A., et al. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022. №8(4). P. 377-382. doi: 10.1093/ehjqcco/qcac014.
22. Optional Revascularization Strategies for Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease. / Zhong PY, et al. *Rev Cardiovasc Med*. 2024. №25(6). P. 209. doi: 10.31083/j.rcm2506209. eCollection 2024
23. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). / Neumann FJ, et al. *European Heart Journal*. 2019. №40. P. 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
24. 2022 Joint ESC/EACTS review of the 2018 guideline recommendations on the revascularization of left main coronary artery disease in patients at low surgical risk and anatomy suitable for PCI or CABG. / Byrne RA, et al. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023. № 64(2):ezad286. doi: 10.1093/ejcts/ezad286.
25. The Current State of Coronary Revascularization: Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Interventions. / Krittanawong C, et al. *Curr Cardiol Rep*. 2024. doi: 10.1007/s11886-024-02090-x. Online ahead of print.
26. Left Main Coronary Artery Disease: A Contemporary Review of Diagnosis and Management. / Khawaja M, et al. *Rev Cardiovasc Med*. 2024. № 25(2). P. 66. doi: 10.31083/j.rcm2502066. eCollection 2024.
27. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. / Mesnier J., et al. *Circulation*. 2021. Vol. 144. P. 512–523. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054567.

28. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. / Knuuti J., et al. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
29. A Narrative Review of Revascularization in Chronic Coronary Syndrome/Disease: Concepts and Misconceptions. / Nogueira-Garcia B, et al. *Pers Med.* 2024. Vol. 14(5). P. 506. doi: 10.3390/jpm14050506
30. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. / Virani S.S., et al. *Circulation.* 2023. Vol. 148. P. E9–E119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168.,
31. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. / Lawton J.S., et al. *Circulation.* 2022. Vol. 145. P.E18–E114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001038.
32. A systematic review and meta-analysis of percutaneous coronary intervention compared to coronary artery bypass grafting in non–ST-elevation acute coronary syndrome. / Kirov H, et al. *Sci Rep.* 2022. Vol. 12:5138. doi: 10.1038/s41598-022-09158-0
33. Non-ST-elevation acute coronary syndromes with previous coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of invasive vs. conservative management. / Kelham M, et al. *Eur Heart J.* 2024. Vol. 45(27). P. 2380-2391. doi: 10.1093/eurheartj/ehae245.
34. Insights to advance our management of myocardial ischemia: From obstructive epicardial disease to functional coronary alterations. / Merz CNB, et al. *Am Heart J Plus.* 2021. Vol. 11:100060. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100060. eCollection 2021.
35. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review. / Mehta PK, et al. *Atherosclerosis.* 2022. Vol. 363. P. 8-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009.
36. "The INOCA-IT: Rationale and design of a multicenter registry investigating ischemia in patients with non-obstructive coronary artery (INOCA) disease in Italy". /

- Ghizzoni G, et al. *Int J Cardiol.* 2024. Vol.402:131859. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131859.
37. Ischemia but no obstructive coronary artery disease: more than meets the eye. / Patel N, et al. *Climacteric.* 2024. Vol. 27(1). P. 22-31. doi: 10.1080/13697137.2023.2281933.
38. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction. / Lee SH, et al. ILIAS Registry Investigators. *J Am Heart Assoc.* 2022. Vol. 11(9):e025171. doi: 10.1161/JAHA.121.025171.
39. A meta-analysis of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. / Shah R, et al. *Coron Artery Dis.* 2022. Vol. 33. P. 91–97. doi: 10.1097/MCA.0000000000001041.
40. An updated meta-analysis of optimal medical therapy with or without invasive therapy in patients with stable coronary artery disease. / Bi L, et al. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024. Vol. 24(1). P. 335. doi: 10.1186/s12872-024-03997-7.
41. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for stable coronary artery disease: An umbrella review. / Soriano-Moreno DR, et al. *Heliyon.* 2024. Vol. 10(5):e27210. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27210. eCollection 2024
42. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. / Boden W.E., et al. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 1503–1516. doi: 10.1056/nejmoa070829
43. Drug–Eluting or Bare–Metal Stents for Left Anterior Descending or Left Main Coronary Artery Revascularization. / Piccolo R., et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2021; vol.10:e018828. doi: 10.1161/JAHA.120.018828.
44. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. / Maron D.J., et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382. P.1395–1407. doi: 10.1056/nejmoa1915922.
45. Bolognese L., Reccia M.R., Sabini A. Long-term follow-up after invasive or conservative management of stable coronary disease: The ISCHEMIA-EXTEND study. *Eur. Heart J. Suppl.* 2023. Vol.25. P. B34–B36. doi: 10.1093/eurheartjsup/suad064.

46. Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients Presenting With Non–ST Elevation Myocardial Infarction Despite No Standard Modifiable Risk Factors: Results From the SWEDEHEART Registry. / Figtree G.A., et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2022. Vol. 11. P. e024818. doi: 10.1161/JAHA.121.024818.
47. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. / Bangalore S., et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. P. 1608–1618. doi: 10.1056/nejmoa1915925.
48. Definitions and Clinical Trial Design Principles for Coronary Artery Chronic Total Occlusion Therapies: CTO-ARC Consensus Recommendations. / Ybarra LF, et al. *Circulation.* 2021. Vol.143(5). P. 479–500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046754
49. Three-year outcomes of A Randomized Multicentre Trial Comparing Revascularization and Optimal Medical Therapy for Chronic Total Coronary Occlusions (EuroCTO). / Werner GS, et al. *EuroIntervention.* 2023. Vol. 19(7). P. 571-579. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00312
50. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion and multivessel disease. / Lin S, et al. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022. Vol.15(2):e011312. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011312.
51. Long-Term Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Among Medicare Beneficiaries. / Almarzooq ZI, et al. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions.* 2023. Vol. 2(2):100584. doi: 10.1016/j.jscvai.2023.100584. eCollection 2023
52. Chronic Total Occlusion is Not a Risk Factor for Mortality in Patients With Successful Percutaneous Coronary Intervention: A Cohort Study. / Holck EN, et al. *J Am Heart Assoc.* 2023. Vol. 12(20): e030989. doi: 10.1161/JAHA.123.030989
53. Outcomes of successful vs. failed contemporary chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. / Megaly M, et al. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022. Vol.37(3). P. 483–489. doi: 10.1007/s12928-021-00819-x

54. Long-term outcomes after revascularization in chronic total and non-total occluded coronary arteries: A regionwide cohort study. / Holck EN, et al. *PLoS One*. 2024. Vol.19(7):e0307264. doi: 10.1371/journal.pone.0307264. eCollection 2024.
55. Predictors of outcomes after PCI with incomplete revascularization: Impact of CTO and LAD vessel. / Kuno T, et al. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2024 Jul 15. doi: 10.1002/ccd.31142. Online ahead of print.
56. Nijjer SS. Using Physiology Pullback for Percutaneous Coronary Intervention Guidance: Is this the Future? *Cardiol Clin*. 2024 Feb;42(1):41-53. doi: 10.1016/j.ccl.2023.07.008.
57. Clinical Relevance of Impaired Physiological Assessment After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis. / Griffioen AM, et al. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022. Vol.1(6):100448. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100448. eCollection 2022
58. Angiography-derived physiological patterns of coronary artery disease: implications with post-stenting physiology and long-term clinical outcomes. / Fezzi S, et al. *Clin Res Cardiol*. 2024 Aug 5. doi: 10.1007/s00392-024-02500-8. Online ahead of print.
59. Effectiveness of directional coronary atherectomy in treating recurrent in-stent restenosis: a case report. / Naniwa S, et al. *Eur Heart J Case Rep*. 2024. Vol.8(8):ytae233. doi: 10.1093/ehjcr/ytae233. eCollection 2024
60. Highlights of Cardiovascular Disease Prevention Studies Presented at the 2024 American College of Cardiology Conference. / Gupta K, et al. *Curr Atheroscler Rep*. 2024. vol.26(8). P. 367-381. doi: 10.1007/s11883-024-01218-2.
61. Prophylactic stenting of vulnerable plaques: pros and cons. / Park DW, et al. *EuroIntervention*. 2024. Vol. 20(5). P. e278-e280. doi: 10.4244/EIJ-E-24-00004.
62. Differential predictability for high-risk plaque characteristics between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. / Lee JM, et al. *Sci Rep*. 2023. Vol.13(1):16005. doi: 10.1038/s41598-023-43352-y.

63. Impact of cardiac history and myocardial scar on increase of myocardial perfusion after revascularization. / Jukema RA, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023. Vol.50(13). P. 3897-3909. doi: 10.1007/s00259-023-06356-4.
64. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis A Randomized Trial. / Bech G.J., et al. *Circulation*. 2001. Vol.103. P. 2928–2934. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2928.
65. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. / Tonino P.A.L., et al. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol.360. P. 213–224. doi: 10.1056/NEJMoa0807611.
66. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: An updated network meta-analysis. / Stone G.W., et al. *Lancet*. 2024. Vol. 403. P. 824–837. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02454-6.
67. Impact of Antiplatelet Therapy on 5-Year Outcomes After Fractional Flow Reserve-Guided Deferral of Revascularization in Nonsignificant Obstructive Coronary Artery Disease. / Kurita T, et al. J-CONFIRM Investigators. *Circ Rep*. 2024. Vol.6(8). P.313-321. doi: 10.1253/circrep.CR-24-0069. eCollection 2024.
68. Evolving concepts of the vulnerable atherosclerotic plaque and the vulnerable patient: Implications for patient care and future research. / Gaba P., et al. *Nat. Rev. Cardiol*. 2023. Vol.20. P. 181–196. doi: 10.1038/s41569-022-00769-8.
69. Management of Coronary Vulnerable Plaque With Medical Therapy or Local Preventive Percutaneous Coronary Intervention. / Kim H, et al. *JACC Asia*. 2024. Vol.4(6). P. 425-443. doi: 10.1016/j.jacasi.2024.04.001
70. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. / Park S.-J., et al. *Lancet*. 2024. Vol.403. P. 1753–1765. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00413-6.
71. Prognostic Significance of the Residual SYNTAX Score and Ischemic Reduction Detected with Nuclear Cardiology for Prediction of Major Cardiac Events after Revascularization. / Hayase M, et al. *Intern Med*. 2020. Vol.59(11). P. 1361-1371. doi: 10.2169/internalmedicine.3397-19

72. Revascularization or medical therapy for stable coronary artery disease patients with different degrees of ischemia: a systematic review and meta-analysis of the role of myocardial perfusion. / Yong J, et al. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022. Vol.13:20406223211056713. doi: 10.1177/20406223211056713
73. Death and Myocardial Infarction Following Initial Revascularization Versus Optimal Medical Therapy in Chronic Coronary Syndromes With Myocardial Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Contemporary Randomized Controlled Trials. Soares A, et al. *J Am Heart Assoc*. 2021. Vol.10(2):e019114. doi: 10.1161/JAHA.120.019114.
74. Prognostic Significance of the Residual SYNTAX Score and Ischemic Reduction Detected with Nuclear Cardiology for Prediction of Major Cardiac Events after Revascularization. / Hayase M, et al. *Intern Med*. 2020. Vol.59(11). P.1361-1371. doi: 10.2169/internalmedicine.3397-19.
75. Development and validation of a nomogram for major adverse cardiovascular events after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention for ischemic heart failure. / Du J, et al. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2024. Jul 20. doi: 10.1002/ccd.31139. Online ahead of print.
76. Cardiovascular event risk estimated after coronary revascularization and optimal medical therapy: J-ACCESS4 prognostic study. / Sakatani T, et al. *Ann Nucl Med*. 2021. Vol.35(2). P. 241-252. doi: 10.1007/s12149-020-01558-4.
77. Evolving concept of dyssynchrony and its utility. / Satish P, et al. *J Geriatr Cardiol*. 2022. Vol.19(1). P.44-51. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.01.010.
78. Concepts of Cardiac Dyssynchrony and Dynamic Approach. / Catrina BI, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol.14(9):937. doi: 10.3390/diagnostics14090937.
79. European Society of Cardiology quality indicators update for the care and outcomes of adults with heart failure. The Heart Failure Association of the ESC. / Abdin A, et al. *Eur J Heart Fail*. 2024. Jul 12. doi: 10.1002/ejhf.3376. Online ahead of print.

80. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. / Tsao CW, et al. *Circulation*. 2023. Vol.147. P.e93–621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
81. Vitale C, Spoletini I, Rosano GMC. The Dual Burden of Frailty and Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2024. Vol. 6(3). P. 107-116. doi: 10.36628/ijhf.2023.0057. eCollection 2024 Jul.
82. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. / Savarese G, et al. *Cardiovasc Res*. 2023. Vol. 118. P. 3272–3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
83. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. / Riccardi M, et al. *ESC Heart Fail*. 2022. Vol.9(6). P. 3667-3693. doi: 10.1002/ehf2.14257.
84. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. / Rosano GMC, et al. *ESC Hear Fail*. 2022. Vol. 9. P. 2767–2778. doi: 10.1002/ehf2.14076.
85. Impact of percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. / Parikh P.B., et al. *J Am Coll Cardiol*. 2021. Vol.77. P. 2432–2447. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.310.
86. Underutilization of coronary artery disease testing among patients hospitalized with new-onset heart failure. / Doshi D, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol.68. P. 450–458.
87. Association Between Coronary Artery Disease Testing in Patients with New-Onset Heart Failure and Heart Failure Readmission and Mortality. / Huang CW, et al. *J Gen Intern Med*. 2024. Vol. 39(5). P. 747-755. doi: 10.1007/s11606-023-08599-1.
88. Long-Term Outcomes of Early Coronary Artery Disease Testing After New-Onset Heart Failure. / Zheng J, et al. *Circ Heart Fail*. 2023. Vol.16(7):e010426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010426.
89. PCI in Patients With Heart Failure: Current Evidence, Impact of Complete Revascularization, and Contemporary Techniques to Improve Outcomes. / Ahmad Y., et

- al. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, Vol. 1, Issue 2, March–April 2022, P. 100020. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100020>
90. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. / Velazquez E.J., et al. *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374 (16), P. 1511-1520, 10.1056/NEJMoa1602001
91. SCAI position statement on optimal percutaneous coronary interventional therapy for complex coronary artery disease. / Riley R.F., et al. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020. Vol. 96. P.346–362. doi: 10.1002/ccd.28994.
92. Tehrani BN, Damluji AA, Batchelor WB. Percutaneous Coronary Intervention in Heart Failure: Knowledge Gaps and Opportunities. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022. Vol. 1(2):100032. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100032. eCollection 2022
93. Long-term mortality data from the balloon pump-assisted coronary intervention study (BCIS-1): a randomized, controlled trial of elective balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention. / D. Perera, et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127 (2). P. 207-212, 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.132209
94. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. / O'Neill W.W., et al. *Circulation*, 2012. Vol. 126 (14). P. 1717-1727, 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194
95. Change in left ventricular function and outcomes following high-risk percutaneous coronary intervention with Impella-guided hemodynamic support. / Farhan S, et al. *Front Cardiovasc Med*. 2024. Vol.11:1416613. doi: 10.3389/fcvm.2024.1416613. eCollection 2024.
96. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. / Wolff G, et al. *Circ Heart Fail*. 2017. Vol.10(1):e003255. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003255>
97. Predictors and outcomes of cardiac dyssynchrony among patients with heart failure attending Benjamin Mkapa Hospital in Dodoma, central Tanzania: A protocol of

- prospective-longitudinal study. / Bilikundi P, et al. *PLoS One*. 2023. Vol.18(11):e0287813. doi: 10.1371/journal.pone.0287813. eCollection 2023.
98. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure: Pathophysiology, diagnosis and treatment. / Bleeker GB, et al. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006. Vol.3:213-219. doi: 10.1038/ncpcardio0505
99. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony indices derived from gated myocardial perfusion SPECT in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. / Lee K, et al. *Ann Nucl Med*. 2024. Vol. 38(6). P.441-449. doi: 10.1007/s12149-024-01915-7
100. Simultaneous assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony using integrated ¹³N-ammonia PETMR system: direct comparison of PET phase analysis and MR feature tracking. / Fukushima K, et al. *J Nucl Cardiol*. 2023. Vol. 30(5). P.1947-1958. doi: 10.1007/s12350-023-03225-3.
101. Left ventricular systolic dyssynchrony: a novel imaging marker for early assessment of myocardial damage in Chinese type 2 diabetes mellitus patients with normal left ventricular ejection fraction and normal myocardial perfusion. / Wang Y, et al. *J Nucl Cardiol*. 2023. Vol. 30(5). P.1797-1809. doi: 10.1007/s12350-023-03215-5
102. Relationship between intraventricular mechanical dyssynchrony and left ventricular systolic and diastolic performance: An in vivo experimental study. / Monge García MI, et al. *Physiol Rep*. 2023. Vol. 11(4):e15607. doi: 10.14814/phy2.15607.
103. Cardiac remodelling in association with left ventricular dyssynchrony and systolic dysfunction in patients with coronary artery disease. / Hämäläinen H, et al. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2022. Vol.42(6). P. 413-421. doi: 10.1111/cpf.12780
104. Association between resting myocardial work indices and stress myocardial perfusion in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. / Pan JC, et al. *Quant Imaging Med Surg*. 2023. Vol.13(7). P.4563-4577. doi: 10.21037/qims-22-321.
105. Cardiac remodelling in association with left ventricular dyssynchrony and systolic dysfunction in patients with coronary artery disease. / Hämäläinen H, et al. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2022. Vol.42(6). P.413-421. doi: 10.1111/cpf.12780.

106. Accuracy of three-dimensional systolic dyssynchrony and sphericity indexes for identifying early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. / Karuzas A, et al. *Anatol J Cardiol.* 2019. Vol. 22. P. 13–20. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.02844
107. Ju-Hee Lee. Left Ventricular Diastolic Dyssynchrony in Post-Myocardial Infarction Patients: Does It Predict Future Left Ventricular Remodeling? *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016. Vol.24(3). P.193-194. doi: 10.4250/jcu.2016.24.3.193.
108. Diastolic dyssynchrony in acute ST segment elevation myocardial infarction and relationship with functional recovery of left ventricle. / Turan B, et al. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016. Vol.24. P.208–214. doi: 10.4250/jcu.2016.24.3.208.
109. Biventricular intraventricular mechanical and electrical dyssynchrony in pulmonary arterial hypertension. / Li W, et al. *Heliyon.* 2023. Vol. 10(1):e23352. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23352
110. Pressure overload is associated with right ventricular dyssynchrony in heart failure with reduced ejection fraction. / Monzo L, et al. *ESC Heart Fail.* 2024. Vol.11(2). P.1097-1109. doi: 10.1002/ehf2.14682.
111. Ventricular dyssynchrony late after the Fontan operation is associated with decreased survival. / Gearhart A, et al. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2023. Vol.25(1). P.66. doi: 10.1186/s12968-023-00984-3.
112. Zhang Q, Zhou Y, Yu CM. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol.* 2015. Vol.30(1). P. 40-49. doi:10.1097/HCO.000000000000140
113. Cardiac magnetic resonance defines mechanisms of sex-based differences in outcomes following cardiac resynchronization therapy. / Bivona DJ, et al. *Front Cardiovasc Med.* 2022. Vol.9. doi:10.3389/fcvm.2022.1007806
114. Prognostic significance of left ventricular dyssynchrony assessed with nuclear cardiology for the prediction of major cardiac events after revascularization. / Fujito H, et al. *Intern Med* 2021. Vol.60. P. 3679–3692. doi: 10.2169/internalmedicine.6995-20.
115. Predictive value of left ventricular dyssynchrony for short-term outcomes in three-vessel disease patients undergoing coronary artery bypass grafting with preserved

- or mildly reduced left ventricular ejection fraction. / Liu J, et al. *Front Cardiovasc Med*; 2022. vol. 9:1036780. doi: 10.3389/fcvm.2022.1036780. eCollection 2022.
116. A Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony-Based Nomogram for Predicting Major Adverse Cardiac Events Risk in Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease. / Zhang H, et al. *Front Cardiovasc Med*; 2022. Vol.9:827231. doi: 10.3389/fcvm.2022.827231
117. Interamerican Society of Cardiology (CIFACAH - ELECTROSIAC)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS): multidisciplinary review on the appropriate use of cardiac resynchronization therapy in heart failure. / Gómez-Mesa JE, et al. *Arch Cardiol Mex*. 2023. Vol.93(Supl). P.39-53. doi: 10.24875/ACM.23000061.
118. Galli E., Leclercq C., Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2017. vol. 110, № 1. P. 60–68. doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.002.
119. Cardiac Contractility Modulation for Heart Failure: Current and Future Directions. / Pipilas DC, et al. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2023. Vol.2(6Part B):101176. doi: 10.1016/j.jscai.2023.101176. eCollection 2023
120. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). / Brignole M., et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34, № 29. P. 2281–2329. doi: 10.1093/europace/eut206.
121. The Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Right Ventricular Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Sidiropoulos G, et al. *J Clin Med*. 2024. Vol.13(14):4173. doi: 10.3390/jcm13144173.
122. Response predictors to cardiac resynchronization therapy in chronic heart failure: a 10-year-cardiovascular center experience. / Plata-Corona JC, et al. *Arch Cardiol Mex*. 2024. Vol.94(1). P.15-24. doi: 10.24875/ACM.22000252.
123. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. / Bax JJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2004. Vol.44(9). P.1834-1840. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.016.

124. Galli E., Leclercq C., Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2017. vol. 110, № 1. P. 60–68. doi: 10.1016/j.acvd.2016.12.002.
125. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony to improve cardiac resynchronization therapy response in heart failure patients with dilated cardiomyopathy. / Wang C, et al. *J Nucl Cardiol*. 2021 vol.28(3). P.1023-1036. doi: 10.1007/s12350-020-02132-1.
126. Prognostic risk stratification based on left ventricular mechanical dyssynchrony in patients at low or intermediate risk of major cardiac events using the J-ACCESS risk model. / Miyagawa M, et al. *Heart Vessels*. 2023. Vol.38(2). P,195-206. doi: 10.1007/s00380-022-02155-3.
127. Beta-blockers and mechanical dyssynchrony in heart failure assessed by radionuclide ventriculography. / Jones K. et al. *J Nucl Cardiol*. 2023. Vol.30(1). P. 193-200. doi: 10.1007/s12350-022-03142-x
128. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). / Thygesen K, et al., on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF). *Circulation*. 2018. Vol. 138(20). P.e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
129. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). / Byrne RA et al. *European Heart Journal*, 2023. Vol. 44, Issue 38, P. 3720–3826, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
130. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. / Eknoyan G. et al. *Kidney Int*. 2024. Vol. 105(4S) P.S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
131. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995. Vol.854. P.1–452.

132. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». <https://www.dec.gov.ua/mtd/arterialna-gipertenziya/>
133. O.V. Bilchenko. Troponins. Clinical significance and interpretation of laboratory test results. *EMERGENCY MEDICINE*. 2020. №16(1). P.109-114 DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196938
134. Quality assessment and improvement in interventional cardiology: a position statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, part 1: standards for quality assessment and improvement in interventional cardiology. / Klein LW, et al. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011. Vol.77(7). P. 927-935. doi: 10.1002/ccd.22982.
135. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. / Davenport MS, et al. *Radiology*. 2020. Vol. 294(3). P.660-668. doi: 10.1148/radiol.2019192094.
136. SYNTAX Score II calculator. <http://www.syntaxscore.com>.
137. Non-invasive imaging in coronary syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. / Edvardsen T, et al. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022. Vol. 23. P. E6–E33. doi: 10.1093/ehjci/jeab244.
138. Ехокардіографічне кількісне оцінювання камер серця у дорослих. Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України. / Лазоришинець В. В та співавтори. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. №4 (41). С 96-117. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4112/096-117.16.12.22020>
139. Hamdy RM, Osama H, Fereig HM. Evaluation of Cardiac Mechanical Dyssynchrony in Heart Failure Patients Using Current Echo-Doppler Modalities. *J Cardiovasc Imaging*. 2022 Oct;30(4):307-319. doi: 10.4250/jcvi.2022.0061.

140. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. / Gorcsan J, et al. *Circulation*. 2010. Vol.122. P.1910–1918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954768.
141. Heart rate-corrected systolic ejection time: population-based reference values and differential prognostic utility in acute heart failure. / Morbach C, et al. *Eur Heart J Imaging Methods Pract*. 2023. Vol.1(2):qyad020. doi: 10.1093/ehjimp/qyad020.
142. Is the Corrected Carotid Flow Time a Clinically Acceptable Surrogate Hemodynamic Parameter for the Left Ventricular Ejection Time? / van Houte J, et al. *Ultrasound Med Biol*. 2024. Vol.50(4). P.528-535. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2023.12.013
143. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич Л.П. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях із застосуванням Excel. Київ, МОПІОН, 2000. 320 с.
144. Bonett, D. G., & Price, R. M. (2020). Confidence Intervals for Ratios of Means and Medians. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, vol. 45(6). P. 750-770. <https://doi.org/10.3102/1076998620934125>
145. Determinants of left ventricular mechanical dyssynchrony in patients submitted to myocardial perfusion imaging: A cardiac CZT study. / Gimelli A, et al. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016. Vol. 23(4). P.728-36. doi: 10.1007/s12350-015-0247-8.
146. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography after coronary artery bypass graft surgery: Reflection of late reverse remodeling in patients with patent grafts after coronary artery bypass graft surgery. / Park S, et al. *Nucl Med Commun*. 2016; vol. 37(11). P. 1139-47. doi: 10.1097/MNM.0000000000000565.
147. The prognostic value of mechanical left ventricular dyssynchrony defined by phase analysis from gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging among patients with coronary heart disease. / Hess PL, et al. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017. Vol.24(2). P. 482-490. doi: 10.1007/s12350-015-0388-9.
148. Prognostic Role of Diastolic Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony by Gated Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging

in Post-Myocardial Infarction. / Ha LN, et al. *World J Nucl Med.* 2023. Vol.22(2). P.108-113. doi: 10.1055/s-0043-1764304

149. State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement from the American Heart Association. Garcia MJ, et al. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020. Vol.13(7):e000053. doi: 10.1161/HCI.0000000000000053.

150. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. / Panza JA, et al. *New England Journal of Medicine.* 2019. Vol. 381(8). P. 739-748. doi: 10.1056/NEJMoa1807365.

151. Diagnosis, Treatment, and Management for Chronic Coronary Syndrome: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. / Jing T, et al. *Int J Clin Pract.* 2023. Vol.:9504108. doi: 10.1155/2023/9504108.

152. Vassiliki' Cousoumbas G, Casella G, Di Pasquale G. What is the role of coronary revascularization to recover the contractility of the dysfunctional heart? *Eur Hear J Suppl* 2023. Vol. 25. P. B75–B78 doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad072.

153. Diagnosis, performance and added value of assessing ventricular dyssynchrony by phase analysis in patients with three-vessel disease: A single-center cross-sectional study in Mexico. / Garcia-Cardenas M, et al. *J Nucl Cardiol.* 2023. Vol.30(3). P.1219-1229. doi: 10.1007/s12350-022-03136-9.

154. Мехтієва Ф.Б., Більченко О.В. Оцінка механічної дисинхронії міокарду у хворих з різними формами коронарної хвороби серця, яким проводилась реваскуляризація. *УЖМБС* 2022, Vol. 7, Випуск 5, С. 119-123. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.119>

155. Більченко О.В., Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О. Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця. *Медицина невідкладних станів.* 2023. Том. 19. №4 С. 39-46 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>

156. Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко О. В. Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка та кількості уражених коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. *Вісник*

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина».
2024; №48. с.40-48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-04>

157. López-Palop R, Carrillo P, Lozano Í. Impact of Sex in the Incidence of Heart Failure in Patients with Chronic Coronary Syndrome. *Curr Heart Fail Rep.* 2024. Vol.21(4). P.354-366. doi: 10.1007/s11897-024-00663-z.

158. Мехтієва Ф.Б., Більченко О.В. Зв'язок дисинхронії міокарду зі статтю у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development”, (December 16-18, 2022), Geneva, Switzerland. – p. 303-303. DOI: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

159. Мехтієва Ф.Б. Зв'язок дисинхронії міокарду з фібриляцією передсердь у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Матеріали Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України. Київ 15-17 травня 2024 року. *Аритмологія.* – 2024. - №2. – с. 37-38.

160. Mehtieva F., Bilchenko O.V. The relationship of myocardial dysynchronia with arterial hypertension in patients with ischemic heart disease. XXVIII International scientific and practical conference «Prospects of Innovative Development in Science and Technology» (June 19-21, 2024) Gothenburg, Sweden. International Scientific Unity, 2024. 233 p. - p. 136-138. ISBN 978-617-8427-20-7 <https://isu-conference.com/>

161. Mehtieva F., Bilchenko O.V. The relationship of myocardial dysynchronia with chronic kidney disease in patients with ischemic heart disease. XXIX International scientific and practical conference «Science and Technology of the Future: Advanced Views» (June 26-28, 2024) Madrid, Spain. International Scientific Unity, 2024. p. 102-104. ISBN 978-617-8427-21-4 <https://isu-conference.com/>

162. Фатма Мехтієва, Більченко О.В. Вплив реваскуляризації коронарних артерій на механічну дисинхронію міокарду лівого шлуночка у хворих з коронарною хворобою серця. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини.* 2024. № 1. С. 57–62. DOI <https://doi.org/10.15407/internalmed2024.01.057>.

163. Phase analysis in patients with reversible perfusion defects and normal coronary

arteries at angiography. / Karacalioglu AO, et al. *Ann Nucl Med*. 2013. Vol.27(5). P. 416-422. doi: 10.1007/s12149-013-0700-1

164. Association of subclinical atherosclerosis using carotid intima-media thickness, carotid plaque, and coronary calcium score with left ventricular dyssynchrony: The multi-ethnic Study of Atherosclerosis. / Sharma RK, et al. *Atherosclerosis*. 2015. Vol.239(2). P.412-418. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.041.

165. Clinical Outcomes of Left Bundle Branch Area Pacing in Comparison with Right Ventricular Septal Pacing in Patients with High Ventricular Pacing Ratio $\geq 40\%$. / Liu X, et al. *Int J Gen Med*. 2022. Vol.15. P.4175–4185. doi: 10.2147/IJGM.S360522.

166. Evaluation of clinical safety and efficacy of left bundle branch area pacing in comparison with right ventricular septal pacing. / Liu X, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol.101(11):e29071. doi: 10.1097/MD.00000000000029071.

167. Left bundle branch area pacing in patients with baseline narrow, left, or right bundle branch block QRS patterns: insights into electrocardiographic and echocardiographic features. / Mirolo A, et al. *Europace*. 2023. Vol.25. P. 526–535. doi: 10.1093/europace/euac223.

168. Cardiac resynchronization therapy by left bundle branch area pacing in patients with heart failure and left bundle branch block. / Zhang W, et al. *Heart Rhythm*. 2019. Vol.16. P.1783–1790. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.09.006.

169. Togashi I, Sato T. Conduction system pacing: Current status and prospects. *J Cardiol*. 2023. Vol.81. P.413–419. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.01.011.

170. A Comparative Assessment of Myocardial Work Performance during Spontaneous Rhythm, His Bundle Pacing, and Left Bundle Branch Area Pacing: Insights from the EMPATHY Study. / Azzolini G, et al. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023. Vol.10(11). P.444. doi: 10.3390/jcdd10110444.

171. Application of an echocardiographic scoring system of left ventricular filling pressure to diagnose acute heart failure in patients complaining dyspnea. / Tamaki Y, et al. *J Cardiol*. 2023. Vol.82(1). P.62-68. doi: 10.1016/j.jjcc.2023.04.016.

172. Simple Two-Dimensional Echocardiographic Scoring System for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. / Murayama M, et al. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021.

Vol.34(7). P. 723-734. doi: 10.1016/j.echo.2021.02.013.

173. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. / Aljaroudi W, et al. *J Nucl Cardiol*. 2011. Vol.18(1). P.36-42. doi: 10.1007/s12350-010-9296-1

174. Impact of early post-stress (99m)Tc sestamibi ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging on the detection of ischemic LV dyssynchrony: an early step in the stunning cascade. / Corte's CM, et al. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021. Vol.37. P.1789-98. DOI: 10.1007/s10554-020-02145-4

175. Machine Learning for Multi-Vessel Coronary Artery Disease Prediction on Electrocardiogram Gated Single-Photon Emission Computed Tomography. / Shimizu M, et al. *Ann Nucl Cardiol*. 2023. Vol.9(1). P.11-18. doi: 10.17996/anc.22-00155

176. Incremental Value of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony Assessment by Nitrogen-13 Ammonia ECG-Gated PET in Patients With Coronary Artery Disease. / Zheng D, et al. *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol.8: 719565. doi: 10.3389/fcvm.2021.719565. eCollection 2021.

177. Abnormal inter-ventricular diastolic mechanical delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. / Jin W, et al. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023. Vol.23(1):494. doi: 10.1186/s12872-023-03531-1.

178. Is there an association between hibernating myocardium and left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with myocardial infarction? / Zhang F, et al. *Hell J Nucl Med*. 2018. Vol.21(1). P. 28-34. doi: 10.1967/s002449910704.

179. Optimizing Management of Stable Angina. A Patient-Centered Approach Integrating Revascularization, Medical Therapy, and Lifestyle Interventions. / Montone RA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2024. Vol. 84(8). P.744–760. doi:10.1016/j.jacc.2024.06.015

180. Comparison of left ventricle mechanical dyssynchrony parameters in ischemic and non-ischemic patients using 13N-NH3 PET/CT. / Mazzoletti A, et al. *J Nucl Cardiol*. 2022. Vol.29(3). P.1248-1253. doi: 10.1007/s12350-020-02466-w.

181. Synergistic prognostication of left ventricular hypertrophy and three-dimensional

mechanical dyssynchrony in heart failure. / Takahiro Doi, et al. *ESC Heart Fail.* 2020. Vol. 7(1):361-370. doi: 10.1002/ehf2.12578.

182. Blood volume contributes to the mechanical synchrony of the myocardium during moderate and high intensity exercise in women. / Khor J, et al. *Eur J Appl Physiol.* 2024. Vol.124(4). P.1227-1237. doi: 10.1007/s00421-023-05355-5

183. Left ventricular systolic ejection time is an independent predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. / Alhakak AS et al. *Eur J Heart Fail.* 2021. Vol.23. P. 240-249. doi: 10.1002/ejhf.2022.

184. Association of Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Cardiac Magnetic Resonance-Measured Global and Regional Cardiac Function and Structure Over 10 Years: The MESA Study. / Rahsepar AA, et al. *J Am Heart Assoc.* 2021. Vol.10(8):e019243. doi: 10.1161/JAHA.120.019243.

185. Left ventricular dyssynchrony in diabetes mellitus. / Rochlani Y, et al. *J Nucl Cardiol.* 2020. Vol.27(5). P.1649-1651. doi: 10.1007/s12350-018-01519-5.

186. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony indices in long-standing type II diabetes mellitus with normal perfusion and left ventricular systolic functions on SPECT-MPI. / Malik D, et al. *J Nucl Cardiol.* 2020. Vol.27(5). P.1640-1648. doi: 10.1007/s12350-018-1436-z

187. Comparing left ventricular mechanical dyssynchrony between diabetic and non-diabetic patients with normal gated SPECT MPI. / Hosseinzadeh E, et al. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022. Vol.38(1). P.249-256. doi: 10.1007/s10554-021-02358-1

188. Association of epicardial fat volume with subclinical myocardial damage in patients with type 2 diabetes mellitus. / Hu Y, et al. *Quant Imaging Med Surg.* 2024. Vol.14(3). P.2627-2639. doi: 10.21037/qims-23-1413

189. Left atrial mechanics evaluated by two-dimensional strain analysis: alterations in essential hypertension. / Stefani LD, et al. *J Hypertens.* 2024. Vol.42(2). P. 274-282. doi: 10.1097/HJH.0000000000003615.

190. Left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with different stages of chronic kidney disease and the effects of hemodialysis. / Hayashi SY, et al. *Hemodial Int.* 2013. Vol.17(3). P. 346-58. doi: 10.1111/hdi.12017.

191. The effect of renal transplantation on left ventricular function, electrocardiography, and mechanical synchrony by gated myocardial perfusion imaging. / Crosland W, et al. *J Nucl Cardiol*. 2019. Vol.26(6). P.1962-1970. doi: 10.1007/s12350-018-1411-8.
192. Prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony indices derived from gated myocardial perfusion SPECT in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. / Lee K, et al. *Ann Nucl Med*. 2024. Vol.38(6). P. 441-449. doi: 10.1007/s12149-024-01915-7
193. Intraoperative assessment of transient and persistent regional left ventricular wall motion abnormalities in patients undergoing coronary revascularization surgery using real time three-dimensional transesophageal echocardiography: A prospective observational study. / Aggarwal N, et al. *Echocardiography*. 2017. Vol. 34(11). P. 1649-1659. doi: 10.1111/echo.13661.
194. Association between an early revascularization strategy and major cardiac events based on left ventricular dyssynchrony in patients at intermediate risk of major cardiac events using the J-ACCESS risk model. / Tanaka Y, et al. *Intern Med*. 2024 Mar 4. doi: 10.2169/internalmedicine.3039-23. Online ahead of print
195. Beta-blockers and mechanical dyssynchrony in heart failure assessed by radionuclide ventriculography. / Jones KA, et al. *J Nucl Cardiol*. 2023. Vol. 30(1). P. 193-200. doi: 10.1007/s12350-022-03142-x.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

- 1) Мехтієва Ф.Б., Більченко О.В. Оцінка механічної дисинхронії міокарду у хворих з різними формами коронарної хвороби серця, яким проводилась реваскуляризація.// УЖМБС 2022, Vol. 7, Випуск 5, С. 119-123. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.119>
(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, формування груп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка впливу анемії на частоту появи/прогресії ускладнень ішемічної хвороби серця; тривалість стаціонарного лікування)
- 2) Більченко О.В., Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О. Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця.// Медицина невідкладних станів. – 2023. Том. 19 - №4 С. 39-46 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
(Особистий внесок – планування дослідження, збір даних, аналіз клінічної картини пацієнтів, формування груп, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, оцінка впливу анемії на частоту появи/прогресії ускладнень ішемічної хвороби серця; тривалість стаціонарного лікування)
- 3) Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко О. В. Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка та кількості уражених коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2024;48: с.40-48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-04> *(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)*
- 4) Фатма Мехтієва, О.В. Більченко. Вплив реваскуляризації коронарних артерій на механічну дисинхронію міокарду лівого шлуночка у хворих з коронарною

хворобою серця. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2024. № 1. С. 57–62. DOI <https://doi.org/10.15407/internalmed2024.01.057>.

(Особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мехтієва Ф.Б., Більченко О.В. Зв'язок дисинхронії міокарду зі статтю у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference “Scientific Paradigm in the Context of Technologies and Society Development”, (December 16-18. 2022), Geneva, Switzerland. – p. 303-303. DOI: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>
(Виступ на конференції та публікація тез, особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)
2. Мехтієва Ф.Б. Зв'язок дисинхронії міокарду з фібриляцією передсердь у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація. Матеріали Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України. Київ 15-17 травня 2024 року. Аритмологія. – 2024. - №2. – с. 37-38.
(Виступ на конференції та публікація тез, особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті)
3. Мехтієва Фатма Барат Кизи, Більченко О.В., Каменська Е.П. «Зв'язок дисинхронії міокарду з хронічною серцевою недостатністю у хворих з коронарною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація» «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах воєнного часу»: Науково-практична конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки, 23-24 травня 2024 р.
(Виступ на конференції)
4. Mehtieva F., Bilchenko O.V. The relationship of myocardial dysynchronia with arterial hypertension in patients with ischemic heart disease. XXVIII International scientific and practical conference «Prospects of Innovative Development in Science and Technology» (June 19-21, 2024) Gothenburg,

Sweden. International Scientific Unity, 2024. 233 p. p. 136-138. ISBN 978-617-8427-20-7 <https://isu-conference.com/>

(Виступ на конференції та публікація тез, особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті).

5. Mehtieva F., Bilchenko O.V. The relationship of myocardial dysynchronia with chronic kidney disease in patients with ischemic heart disease. XXIX International scientific and practical conference «Science and Technology of the Future: Advanced Views» (June 26-28, 2024) Madrid, Spain. International Scientific Unity, 2024. p. 102-104. ISBN 978-617-8427-21-4 <https://isu-conference.com/> (Виступ на конференції та публікація тез, особистий внесок – концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті).

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР

О.О. Ковальова

2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра терапії №1 Харківського національного медичного університету (61000, проспект Науки, 4, Харків);
О.В. Більченко, Мехтієва Фатма Барат кизи, А.О. Більченко .
3. Джерело інформації: Більченко О.В, Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О ЗВ'ЯЗОК МЕХАНІЧНОЇ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗІ СТУПЕНЕМ ОКЛЮЗІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. "МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ" ТОМ 19, №4, 2023 (Червень 2023), 39-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
4. Де впроваджено: КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради
5. Термін впровадження: 01.09.23 – 20.03.24
6. Загальна кількість спостережень: 63.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 84%.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальна за впровадження:

Лікар, к.м.н., доцент

Олена ВЛАСЕНКО

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Директор КНП ЛОР «ЛОКЛДКЦ»
Павлик С.С.
2024 р. р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження : « Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця».
на вивчення пропозиції для впровадження
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці : кафедра терапії №1 Харківського національного медичного університету (61000, проспект Науки, 4, Харків); О.В. Більченко, Мехтісва Фатма Барат кизи, А.О. Більченко
установи, що розробила її початкова адреса, прізвища та ініціали авторів
3. Джерело інформації: Більченко О.В, Мехтісва Фатма Барат кизи, Більченко А.О. ЗВ'ЯЗОК МЕХАНІЧНОЇ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗІ СТУПЕНЕМ ОКЛЮЗІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. « МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ» ТОМ 19, №4, 2023 (Червень 2023р), 39-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
4. Впроваджено: у відділенні кардіохірургії КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»
5. Термін впровадження: з 11.01.2024 р. по 30.04.2024 р.
6. Загальна кількість спостережень: 49.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації : 85%.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

«05» червня 2024 р.

Відповідальні за впровадження:
В.о.завідувач кардіохірургічного відділення
КНП ЛОР «ЛОКЛДКЦ»



Кушпа О.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.О. директора ВСП «Університетська
лікарня» ДДМУ

Володимир ЯКОВЕНКО

« _____ 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра терапії №1 Харківського національного медичного університету (61000, проспект Науки, 4, Харків); О.В. Більченко, Мехтієва Фатма Барат кизи, А.О. Більченко
3. Джерело інформації: Більченко О.В, Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О ЗВ'ЯЗОК МЕХАНІЧНОЇ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗІ СТУПЕНЕМ ОКЛЮЗІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. "МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ" ТОМ 19, №4, 2023 (Червень 2023), 39-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
4. Де впроваджено: кардіологічне відділення стаціонару ВСП «Університетська лікарня» ДДМУ
5. Термін впровадження: 11.01.24 – 30.04.24
6. Загальна кількість спостережень: 53.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 84%.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічного відділення
стаціонару, лікар-кардіолог

Наталія ВИШНЕВА

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»

Ю.І. ГОЛИК
2024 р.р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: «Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця».
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: кафедра терапії №1 Харківського національного медичного університету (61000, проспект Науки, 4, Харків); О.В. Більченко, Мехтієва Фатма Барат кизи, А.О. Більченко
3. Джерело інформації: Більченко О.В, Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О ЗВ'ЯЗОК МЕХАНІЧНОЇ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗІ СТУПЕНЕМ ОКЛЮЗІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. "МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ" ТОМ 19, №4, 2023 (Червень 2023), 39-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
4. Де впроваджено: відділення кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».
5. Термін впровадження: 11.01.24 – 30.04.24
6. Загальна кількість спостережень: 49.
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 85%.
8. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач відділення кардіології та реперфузійної терапії
Центру серця та судин
ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»

В.В. ПРОЦЬКО

Завідувач кафедри
сімейної медицини ФПДО
ЛНМУ імені Данила Галицького,
д.мед.н., професор

Т.М. СОЛОМЕНЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор Харківської клінічної лікарні
на залізничному транспорті Філії ЦОЗ АТ

«Укрзалізниця»

к.мед.н. Попова К.І.



« »

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Зв'язок механічної дисинхронії міокарду лівого шлуночка зі ступенем оклюзії коронарних артерій у хворих з коронарною хворобою серця».
2. Установа розробник: кафедра терапії № 1 Харківського національного медичного університету (61000, проспект Науки, 4, Харків);
3. Розробники: д.м.н., професор О.В. Більченко, аспірантка Мехтієва Фатма Барат кизи,
4. Джерело інформації: Більченко О.В, Мехтієва Фатма Барат кизи, Більченко А.О ЗВ'ЯЗОК МЕХАНІЧНОЇ ДИСИНХРОНІЇ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЗІ СТУПЕНЕМ ОКЛЮЗІЇ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З КОРОНАРНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ. "МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ" ТОМ 19, №4, 2023 (Червень 2023), 39-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592>
5. Де впроваджено: відділення Центр інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії стаціонару ХКЛ ЗТ №1 філія «Центр охорони здоров'я» акціонерне товариство «Українська залізниця»
6. Термін впровадження: 11.01.24 - 30.04.24
7. Загальна кількість спостережень: 53.
8. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації: 84%.
9. Зауваження, пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач Центр ІКРТ

Крайз І.Г.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:32:04 29.10.2024

Назва файлу з підписом: Дисертація Мехтієва.pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 19.0 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Дисертація Мехтієва.pdf
Розмір файлу без підпису: 5.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Мехтієва Фатма Барат кизи
П.І.Б.: Мехтієва Фатма Барат кизи
Країна: Україна
РНОКПП: 2994421402
Організація (установа): ФІЛІЯ "ЦЕНТР ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я" АТ "УКРЗАЛІЗНИЦЯ"
Код ЄДРПОУ: 40081352
Посада: Лікар кардіолог
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:32:01 29.10.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП ЦСК Укрзалізниці
Серійний номер: 467148B64C8535F704000000863F030022720D00
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в окремих файлах (CAAdES detached)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.10.24 15:00