

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. ШУПИКА

ПОНИЧ НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА



УДК: 616.124.2-008:616.135-007.271-089.28

**ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА
У ПАЦІЄНТІВ З АОРТАЛЬНИМ СТЕНОЗОМ І ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ
ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПІСЛЯ ПРОТЕЗУВАННЯ АОРТАЛЬНОГО
КЛАПАНА**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Міністерство охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, професор **Тодуров Борис Михайлович**, Державна установа «Інститут серця МОЗ України», генеральний директор.

Офіційні опоненти:

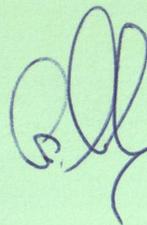
доктор медичних наук, професор **Батушкін Валерій Володимирович**, Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», завідувач кафедри внутрішніх і професійних хвороб;

доктор медичних наук, професор **Воронков Леонід Георгійович**, Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», НАМН України, завідувач відділу серцевої недостатності.

Захист відбудеться «7» червня 2018 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.10 в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, за адресою: вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112.

Автореферат розісланий «5» травня 2018 року.



Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

С. І. Мохначов

Підписано до друку 04.05.2018 р. Формат 60×90¹/₁₆. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9. Наклад 130 прим. Зам. № 1639

Друк: «Карат Лтд», 03194, м. Київ, вул. Литвиненко-Вольгемут, 2-а.
Тел.: +380 (44) 229-11-40, (50) 355-72-92, e-mail: karat@karat.in.ua
Свідоцтво ДК № 163 від 01.09.2000 р.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Клапанні вади серця – одна з найважливіших причин інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів із серцево-судинними хворобами. Величезною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства є стеноз гирла аорти (аортальний стеноз, АС) (Lung B. et al., 2007; Nishimura R. et al., 2014; Dweck M. et al., 2011; Nystrom-Rosander C. et al., 2004). Частота АС збільшується від 20 % випадків у популяції віком 65-75 років до 35 % у віці 75-85 років і 48 % – старше 85 років. В Україні серед усіх вад серця у популяції віком понад 40 років АС виявляється найчастіше (43,1 %) (Коваленко В. М. та інш., 2017).

Протезування аортального клапана (ПАК) є методом вибору в лікуванні АС, що, на відміну від медикаментозного лікування, асоціюється зі збільшенням довготермінового виживання хворих (Levy F. et al., 2008; Monin J. et al., 2003; Osnabrugger H. et al., 2013; Baumgartner H. et al., 2017; Brennan J. et al., 2013). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і кардіоторакальних хірургів 2017 року всім пацієнтам із критичним АС при середньому градієнті тиску (Δp) на аортальному клапані (АК) ≥ 40 мм рт. ст. або піковій швидкості ≥ 4 м/с показано хірургічне втручання (клас показань I, рівень доказів B) (Baumgartner H. et al., 2017). Особливу групу складають пацієнти з ускладненим критичним АС, в яких вже виникла систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) з функціональною мітральною недостатністю (Broyd C. et al., 2013).

Питання щодо показань для хірургічної корекції АС із низькою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) та прогнозування перебігу захворювання в післяопераційному періоді дотепер залишається відкритим, особливо для пацієнтів із низькопотоким низькоградієнтним АС. Незважаючи на існуючу можливість оцінювання контрактильного резерву за допомогою стрес-ехокардіографії з добутамином (Baumgartner H. et al., 2017), лікування цих пацієнтів є найбільш проблематичним, а його ефективність недостатньо вивчена з позицій доказової медицини.

Для неінвазивного оцінювання та подальшого контролю морфо-функціонального стану ЛШ у пацієнтів із важким АС із систолічною дисфункцією ЛШ важливе місце займає доплерехокардіографія, що вважається “золотим стандартом” у діагностиці АС (Lung B. et al., 2007). Завдяки новітнім діагностичним технологіям трансторакальної (ТТЕ) і черезстравохідної дво- чи тривимірної доплерехокардіографії, тканинної доплерографії (кольорової, спектральної, strain, strain rate, speckle tracking), стрес-ехокардіографії з добутамином з’явилася можливість правильно визначати функцію та геометрію ЛШ та інших камер серця, досліджувати деформацію міокарда та оцінювати його життєздатність (Sugeng L. et al., 2008; Mor-Avi V. et al., 2009; Nakai H. et al., 2010; de la Morena et al., 2014; Baumgartner H. et al., 2017). Втім, до цього часу недостатньо встановлено, які саме ехокардіографічні показники придатні для неінвазивного оцінювання та подальшого контролю морфо-функціонального стану ЛШ у пацієнтів із важким АС із систолічною дисфункцією ЛШ та прогнозування зворотного ремоделювання ЛШ після хірургічної корекції вади серця.

Встановлення предикторів відновлення функції ЛШ у пацієнтів із важким АС після ПАК є актуальним насамперед для порівняння потенційної користі та ризику кардіохірургічного втручання (Sharma U. et al., 2004). За обмеженої доказової бази у багатьох клінічних ситуаціях рішення щодо доцільності ПАК у пацієнтів із критичним АС зі зниженою ФВ ЛШ приймаються індивідуалізовано, в тому числі з урахуванням їх впливу на симптоми у різні терміни спостереження (Baumgartner H. et al., 2017). Залишається також нез'ясованим питання щодо доцільності визначення нижнього порогу ФВ ЛШ для виконання ПАК.

Вказані аспекти визначили актуальність обраної теми та доцільність проведення цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П. Л. Шупика «Оцінка ризику рецидивуючого перебігу та розробка шляхів профілактики пароксизмальних тахіаритмій при тривалому спостереженні» (номер державної реєстрації 0114U002466).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи — підвищення ефективності хірургічної корекції аортального стенозу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на підставі врахування вихідних клінічних характеристик, оцінювання змін структурно-функціонального стану міокарда та прогнозування результатів протезування аортального клапана.

Для досягнення поставленої в дисертаційній роботі мети передбачалось вирішити такі **завдання**:

1. Порівняти клінічні характеристики та супутні захворювання у пацієнтів із АС з і без супутнього атеросклеротичного ураження коронарних артерій.
2. Встановити клініко-ехокардіографічні предиктори поліпшення систолічної функції серця у пацієнтів із АС і зниженою ФВ ЛШ у ранній період після ПАК.
3. Оцінити можливості подальшого відновлення скоротливої функції ЛШ у пацієнтів із АС і зниженою ФВ ЛШ через 6-12 місяців після ПАК.
4. Порівняти глобальний поздовжній стрейн (ГПС) та його динаміку після ПАК у пацієнтів із важким АС зі збереженою та зниженою ФВ ЛШ.
5. Оцінити вираженість та визначальні фактори регресу гіпертрофії ЛШ у пацієнтів із критичним АС через 6-12 місяців після ПАК.

Об'єкт дослідження: важкий АС зі зниженою ФВ ЛШ.

Предмет дослідження: клінічні характеристики пацієнтів із АС з і без супутнього атеросклеротичного ураження вінцевих артерій, показники структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у пацієнтів із важким АС зі зниженою ФВ ЛШ до і після ПАК з або без хірургічної реваскуляризації міокарда.

Методи дослідження: загальноклінічні та лабораторні; інструментальні: електрокардіографія (ЕКГ), одно-, дво- та тривимірні ТТЕ з імпульснохвильовою, постійнохвильовою, тканинною доплерографією, технологія speckle tracking, коронароангіографія; проспективне спостереження. Для оброблення матеріалів досліджень застосовували: статистичні методи (варіаційної та альтернативної

статистики, кореляційний і регресійний аналіз, факторний аналіз, аналіз інформативності клінічних ознак), математичний аналіз трендів для аналізу змінення показників експериментального дослідження; обчислення діагностичних коефіцієнтів за Вальдом – Гублером - Генкіним для прогнозування динаміки іММ ЛШ; методи системного аналізу – для прогнозування ефективності ПАК. Кластеризація здійснювалася за принципом типологічного групування по окремих контингентах пацієнтів і клінічної симптоматики. Стратегія аналізу матеріалів дослідження повністю узгоджувалася з класичними твердженнями доказової медицини.

Дослідження виконували на базі консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України» та кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П. Л. Шупика протягом 2015-2018 рр.

Оброблення інформації здійснювалось із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм, зокрема Statistica v. 5.0.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у вирішенні завдання покращення прогнозування результатів хірургічної корекції АС зі зниженою ФВ ЛШ за рахунок визначення як на доопераційному, так і післяопераційному етапах незалежних предикторів динаміки ФВ ЛШ. Це відриває принципово нові шляхи в індивідуалізації лікувальної тактики у хворих на АС.

Дисертантом вперше:

- вивчено особливості клініко-анамнестичних та ехокардіографічних характеристик пацієнтів із АС з і без супутнього стенозуючого атеросклерозу вінцевих артерій, відібраних для ПАК за умов клінічної практики;

- встановлено, що у пацієнтів із АС і супутнім коронарним атеросклерозом вада здебільшого виявляється і, відтак, коригується раніше, що зумовлено появою клінічних проявів ішемічної хвороби серця (насамперед, стенокардії) та частішим виявленням супутньої патології, зокрема, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету II типу та дисфункції нирок;

- визначено клініко-ехокардіографічні предиктори покращення систолічної функції ЛШ у пацієнтів із АС і зниженою ФВ ЛШ у ранньому післяопераційному періоді (протягом одного тижня) та через 6-12 місяців після ПАК. Зокрема, відносний приріст ФВ ЛШ більше 30 % від вихідного рівня досягається у пацієнтів із більшою вихідною частотою серцевих скорочень, нижчим початковим рівнем ФВ ЛШ, більш вираженою діастолічною дисфункцією ЛШ, більшим значенням індексу Tei та нижчим показником MAPSE, а також меншим індексом маси тіла. Натомість, предикторами меншого приросту ФВ ЛШ є фібриляція передсердь та аортальна регургітація. У пацієнтів із вихідною низькою ФВ ЛШ спостерігається подальша сприятлива динаміка систолічної функції ЛШ через 6-12 місяців після ПАК. Іншими предикторами приросту ФВ ЛШ були високий середній Δr на АК, наявність супутньої мітральної та трикуспідальної регургітації;

- показано, що дисфункція ЛШ у пацієнтів із АС і зниженою ФВ ЛШ часто поєднується з більш вираженими вихідними змінами ГПС та його сприятливою динамікою після ПАК, порівняно з пацієнтами зі збереженою ФВ ЛШ. Динаміка

ГПС у післяопераційному періоді істотно залежить від вихідного функціонального класу серцевої недостатності, стадії артеріальної гіпертензії, наявності трикуспідальної недостатності, показника ФВ ЛШ, вихідного індексу об'єму лівого передсердя (ЛП);

– доведено, що наслідком ПАК у пацієнтів із АС і зниженою ФВ ЛШ при тривалому спостереженні є регрес гіпертрофії ЛШ.

Набуло подальшого розвитку:

– виявлення прогностичних факторів, асоційованих із зменшенням індексу маси міокарда (іММ) ЛШ більш ніж на 30 % у пацієнтів із критичним АС після ПАК, є іММ ЛШ > 160 г/м², рівень вихідної ФВ ЛШ < 60 %, наявність супутньої мітральної недостатності, тривалість коригованого інтервалу QTc > 0,45 с, а також відсутність супутнього багатосудинного ураження коронарних артерій.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено, що знижена ФВ ЛШ у пацієнтів із критичним АС не повинна розглядатися як протипоказання для ПАК. Водночас, надто пізнє виявлення вади серця у багатьох пацієнтів із ізольованим АС свідчить про необхідність ретельного та регулярного контролю показників функціонального стану ЛШ, незалежно від наявних клінічних симптомів.

Показано, що у пацієнтів із важким АС і систолічною дисфункцією ЛШ можна сподіватися на приріст ФВ ЛШ у ранньому післяопераційному періоді більш ніж на 30 %, а при тривалому спостереженні – на повернення ФВ ЛШ до нормального діапазону. При цьому факторами, що обмежують приріст ФВ ЛШ у післяопераційному періоді, є наявність фібриляції передсердь, аортальної регургітації та збільшений індекс маси тіла.

Для оцінювання структури та функції ЛШ, зокрема, у пацієнтів із АС зі зниженою ФВ ЛШ, а також прогнозування покращення систолічної функції ЛШ після операції ПАК обґрунтовано можливість рутинного використання показників деформації міокарда, зокрема, ГПС.

На підставі оцінювання вихідних показників іММ ЛШ, ФВ ЛШ, супутньої мітральної недостатності, тривалості коригованого інтервалу QTc, а також кількості уражених коронарних артерій удосконалено процеси прогнозування регресу гіпертрофії ЛШ.

Результати досліджень впроваджено в клінічну практику відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», відділень кардіології КЗ «Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» і КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8».

Основні положення та результати дисертаційної роботи, зокрема методика визначення предикторів відновлення ФВ ЛШ у пацієнтів із АС до та після операції ПАК, впроваджено в навчальний процес кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П. Л. Шупика на циклах спеціалізації, тематичного вдосконалення тощо.

Розробки та впровадження підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Всі положення, що виносяться на захист, отримано автором особисто. Дисертантом визначено актуальність роботи, виконано пошук та аналіз проведено літературних джерел, сформульовано мету та завдання

досліджень, проведено збір матеріалу й обрано методи досліджень, особисто здійснено курацію всіх пацієнтів, які брали участь у дослідженні, сформовано групи відповідно до мети та завдань дослідження, здійснено аналіз одержаних результатів. Автором особисто виконано ехокардіографічні дослідження.

Дисертантом проведено аналіз і статистичне оброблення одержаних результатів, узагальнення даних, обґрунтування наукових висновків, розроблення положень для практичного впровадження результатів, а також написано всі розділи та висновки дисертаційної роботи.

У наукових працях, опублікованих за темою дисертації у співавторстві, роль автора визначальна та полягає в зборі матеріалу, формуванні бази даних, аналізі отриманих результатів, їх інтерпретація, підготовці публікацій до друку. Здобувачем не використовувалися ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на конференціях і форумах: VII Міжнародному медичному форумі (Київ, 2016), II Науково-практичній конференції «Актуальні питання кардіології і кардіохірургії» (Київ, 2016), XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016), III Науково-практичній конференції «Актуальні питання кардіології і кардіохірургії» (Київ, 2017), XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017). Автор взяла участь у конкурсі молодих учених, що проводився в рамках XVII Національного конгресу кардіологів (Київ, 2016).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, у тому числі, 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 6 у наукометричних виданнях), 2 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 2 статті в інших виданнях, розділ у підручнику.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів із висвітленням результатів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 4 додатків. Дисертаційна робота викладена на 150 сторінках (основний текст подано на 108 сторінках), містить 12 рисунків, 20 таблиць. Список використаних джерел включає 176 найменування, в тому числі 159 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми; визначено мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження; викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та особистий внесок здобувача. Подано відомості про апробацію отриманих результатів роботи та структуру дисертації.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячено опису клініко-функціональних особливостей у пацієнтів із критичним АС, відібраних для операції ПАК.

Робота базується на результатах комплексного обстеження 120 пацієнтів із критичним АС, відібраних для операції ПАК. За період спостереження одна пацієнтка померла від некардіальної патології приблизно через 6 місяців після

оперативного втручання, тому в аналіз було включено 119 пацієнтів. Серед них було 74 (62,2 %) чоловіків і 45 (37,8 %) жінок. Медіана віку становила 63 роки (від 39 до 79, нижній-верхній квартилі 56,5-72 pp.).

У дослідження не включали пацієнтів з наявністю іншої значущої патології клапанів серця, в тому числі аортальної та мітральної недостатності помірного та важкого ступеня.

Медіана ФВ ЛШ за даними ТТЕ становила 40 % (від 12 % до 79 %, нижній-верхній квартилі 26–61 %). У 31 (26 %) пацієнта була наявна стабільна стенокардія напруги II функціонального класу (ФК), 39 (32,8 %) – III ФК, у 1 (0,8 %) – IV ФК за класифікацією Канадського кардіоваскулярного товариства. У 10 (8,4 %) – післяінфарктний кардіосклероз. У 4 (3,36 %) хворих зареєстрували підвищення артеріального тиску I ступеня, у 67 (56,3 %) – II ступеня, у 11 (9,2 %) – III ступеня за класифікацією Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (2013).

Ознаки серцевої недостатності виявили у всіх 119 пацієнтів, серед них у 87 (73,1 %) – ПА і 32 (26,9 %) – ПБ стадії за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка. Функціональний стан хворих відповідав першому ФК за NYHA – у 1 (1,49 %), другому ФК – у 75 (63 %) пацієнтів, третьому ФК – у 43 (36 %). Чотири хворих (3,3 %) перенесли раніше гостре порушення мозкового кровообігу, один хворий (0,8 %) – транзиторну ішемічну атаку. Цукровий діабет 2-го типу діагностували у 16 пацієнтів (13,4 %). Анамнестичні дані про ревматизм були наявні у 21 (17,6 %) пацієнтів, двостулковий АК – у 14 (11,7 %). У 33 (27,7 %) обстежених зареєстрували фібриляцію передсердь.

Критичний АС із середнім Δp на $AK \geq 40$ мм рт. ст. спостерігався у 110 пацієнтів (92,4 %), тоді як низькопотоковий низькоградієнтний АС із середнім Δp на $AK < 40$ мм рт. ст. на фоні зниженої ФВ ЛШ – у 9 пацієнтів (7,6 %). 103 пацієнти (86,5 %) мали супутню невелику аортальну регургітацію, 116 (97,5 %) – невелику мітральну регургітацію. У 87 (73,1 %) пацієнтів спостерігалася невелика, у двох (1,68 %) – помірна недостатність трикуспідального клапана. Визначали такі типи діастолічної дисфункції ЛШ: I тип (порушення розслаблення) - у 40 (33,6 %), II тип (псевдонормалізація) - у 40 (33,6 %), III тип (рестриктивне наповнення ЛШ) - у 24 (20,1 %) пацієнтів.

Передопераційне обстеження у всіх пацієнтів включало загальноклінічні та лабораторні обстеження, ЕКГ, одно-, дво- і тривимірну ТТЕ з імпульснохвильовою, постійнохвильовою, тканинною доплерографією, технологію speckle tracking, коронароангіографію.

Для рутинної реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях використовувався електрокардіограф «HS80G-L». Лабораторні методи дослідження здійснювали за допомогою гематологічного автоматичного аналізатора «Systex XS 500», біохімічного автоматичного аналізатора «Cobas Integra 400» та аналізатора газів крові та електролітів «ABL 800 Flex».

ТТЕ виконували на ультразвуковій системі «iE33». При ТТЕ з використанням загальноприйнятих позицій та підходів для візуалізації структур серця досліджували показники структури і функції міокарда. Кількісну оцінку важкості АС виконували

за допомогою дво-, тривимірної ТТЕ відповідно до рекомендацій Європейського ехокардіографічного товариства (2017).

Коронароангіографію здійснювали двоплановою рентгенівською ангіографічною системою з плоскими детекторами «Axiom Artis dBC».

Пацієнтам переважно імплантували механічний протез St. Jude, у 10 випадках – біологічний протез Edwards Perimount. У 40 пацієнтів ПАК поєднувалося з АКШ. Шістьом пацієнтам зроблено пластику трикуспідального клапана за de Vega з приводу супутньої трикуспідальної недостатності. Летальність під час операції та перебування пацієнта в клініці після операції становила 0 %. Протягом тижня та через 6-12 місяців після хірургічного втручання пацієнтам виконували ТТЕ.

Статистичну обробку результатів досліджень виконували за допомогою пакету прикладних програм Statistica for Windows 5.0 (StatSoft, USA, 1998). Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав нормальному розподілу (відповідно до критерію Шапіро-Вілкса), то їх описували за медіаною (нижній-верхній кuartилі), й порівнювали за допомогою критерію Манна-Вітні, в окремих випадках застосовували односторонній критерій Фішера. При порівнянні якісних характеристик (таблиці частот) застосовували критерій χ^2 . Багатофакторний аналіз проводили методом дискримінантного аналізу. Використовували також множинні регресії. Відмінності вважали статистично значущими при значеннях $p < 0,05$. Проводили обчислення прогностичних коефіцієнтів за методом Вальда-Гублера-Генкіна. Визначали порогові точки для можливих предикторів вираженості динаміки іММ ЛШ, перевищення яких забезпечувало прогнозування динаміки іММ ЛШ. Відношення шансів (ВШ) вираженої динаміки іММ ЛШ і 95 % довірчий інтервал (ДІ) для нього розраховували з допомогою програми NCSS-PASS.

При проведенні оцінювання вихідних клінічних характеристик у 82 пацієнтів із АС з і без ішемічної хвороби серця, відібраних для операції ПАК, група пацієнтів із супутнім атеросклерозом коронарних артерій характеризувалася більш старшим віком: медіана віку 69 (кuartилі 63-77) проти 60 (55-68) років ($p < 0,01$). Водночас, не було виявлено відмінностей між порівнюваними групами за гендерною структурою, площею поверхні та індексом маси тіла. У пацієнтів із супутнім стенозуючим коронарним атеросклерозом частіше спостерігали клінічні прояви ішемічної хвороби серця (насамперед, стенокардію) та супутню патологію, зокрема, спостерігали артеріальну гіпертензію II-III ступеня (88,9 % проти 65,4%, $p < 0,01$), а також супутній цукровий діабет (25,9 % проти 9,1 %, $p < 0,05$). Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за частотою перенесеного ревматизму, інсульту, випадків легеневої гіпертензії ($p > 0,05$) (табл. 1).

У пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця спостерігали також нижчі показники швидкості клубочкової фільтрації за формулою MDRD (медіана 56 мл/хв/1,73 м² проти 63 мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$), що свідчило про більш виражене погіршення функції нирок. Водночас, відмінності вмісту калію, креатиніну та загального білірубину у порівнюваних групах не були значущими.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики порівнюваних груп (n, %)

Клінічні характеристики	АС з супутнім коронарним атеросклерозом (n=27)	Ізольований АС (n=55)	p
Вік, років (медіана, квартилі)	69 (63-77)	60 (55-68)	<0,01
Чоловіки	15 (55,6 %)	35 (63,6 %)	>0,05
Жінки	12 (44,4 %)	20 (36,4 %)	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ² (медіана, квартилі)	28,1 (25-32,3)	27,2 (25-32,9)	>0,05
Артеріальна гіпертензія	24 (88,9%)	36 (65,4%)	<0,01
СН ІА стадії	18 (66,7 %)	43 (78,2 %)	>0,05
СН ІБ стадії	9 (33,3 %)	12 (21,8 %)	
Кількість хворих без перенесеного ІМ	25 (92,6 %)	53 (96,4 %)	>0,05
Кількість хворих із перенесеним ІМ із зубцем Q	2 (7,4 %)	2 (3,6 %)	
Стенокардія напруги (ФК)	26 (96,3%)	23 (41,8%)	<0,01
Кількість хворих із цукровим діабетом	7 (25,9%)	5 (9,1%)	<0,05
Кількість хворих із легеневою гіпертензією	26 (96,3 %)	52 (95 %)	>0,05
ГПМК / ТІА	2 (7,4 %)	3 (5,4 %)	>0,05
Швидкість клубочкової фільтрації (MDRD), мл/хв/1,73м ² (медіана, квартилі)	56 (49-68)	63 (52-77)	0,049

При порівнянні досліджуваних груп за структурно-функціональними особливостями міокарда у пацієнтів з ізольованим АС більшими ($p < 0,05$) виявилися кінцеводіастолічний розмір та об'єм ЛШ (КДР, КДО), а також індекс КДО. Привертало увагу те, що медіана ФВ ЛШ була нижчою в групі хворих з ізольованим АС, ніж у пацієнтів із супутнім коронарним атеросклерозом (41 % проти 58 %). Водночас за показниками частоти серцевих скорочень, тривалості інтервалів PQ, QT, комплексу QRS, товщини стінок ЛШ, iMM ЛШ, розмірів ЛП, параметрами діастолічної дисфункції ЛШ та систолічним тиском у легеневій артерії (СТЛА) не було виявлено значущих відмінностей (табл. 2).

**Показники передопераційного ехокардіографічного обстеження
у порівнюваних групах (медіана, квартилі)**

Показники	АС з супутнім коронарним атеросклерозом (n=27)	Ізольований АС (n=55)	p
КДР, см	5,0 (4,3-5,4)	5,2 (4,9-5,8)	<0,05
КСР, см	3,4 (3,0-4,3)	4,1 (3,2-4,9)	>0,05
КДО, мл	118 (86-143)	132(112-165)	<0,05
КСО, мл	47 (35-83)	73 (40-116)	>0,05
ФВ, %	58 (32-63)	41 (30-63)	>0,05
Індекс КДО мл/м ²	60 (50-72)	71 (58-83)	<0,05
Індекс КСО, мл/м ²	25 (18-46)	36 (21-58)	>0,05
Індекс ОЛП, мл/м ²	42 (36-47)	43 (36-56)	>0,05
iММЛШ, г/м ²	137 (123-176)	156 (124-199)	>0,05
Δр _{сер} АК, мм рт. ст.	54 (43-70)	59 (46-74)	>0,05
Індекс ПАО, см ² /м ²	0,37 (0,3-0,45)	0,38 (0,26-0,45)	>0,05
E/e', од.	17 (14-20)	18 (15-20)	>0,05
індекс Tei, од.	0,5 (0,43-0,59)	0,55 (0,4-0,66)	>0,05
СТЛА, мм рт. ст.	45 (41-60)	48 (40-60)	>0,05

У другому розділі дисертаційної роботи була проведена оцінка клініко-ехокардіографічних предикторів покращення систолічної функції серця у 72 пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ у ранньому післяопераційному періоді (протягом одного тижня) після ПАК. Медіана ФВ ЛШ зросла з 29 % до 43 %, медіана відносного зростання становила 37,5 %. Залежно від динаміки ФВ ЛШ пацієнтів ретроспективно поділили на дві підгрупи: у 48 (66,7 %) пацієнтів ФВ ЛШ після операції підвищилася більш ніж на 30 %, а в 24 (33,3 %) – менше ніж на 30 %.

Підгрупа пацієнтів, у яких ФВ ЛШ після операції зросла більше ніж на 30 %, характеризувалася меншим індексом маси тіла (медіана 26,5 кг/м² проти 30,9 кг/м², p<0,05). Значущих вікових та гендерних відмінностей у порівнюваних групах не виявили. У пацієнтів із більшим приростом ФВ ЛШ значнішими були вихідні прояви серцевої недостатності, дещо рідше спостерігали артеріальну гіпертензію (41,7 % проти 20,8 % хворих без АГ у пацієнтів з меншим приростом ФВ ЛШ), а також значуще рідше - фібриляцію передсердь (20,8 % проти 45,8 %, p<0,05), гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі та наявність супутньої невеликої аортальної регургітації (77,1 %, проти 96,7 %, p<0,05). Натомість, порівнювані підгрупи суттєво не відрізнялися за частотою стенокардії напруги, судинних хвороб, ревматизму в анамнезі, випадків цукрового діабету та легеневої гіпертензії.

При порівнянні досліджуваних підгруп за структурно-функціональними особливостями міокарда у пацієнтів з приростом ФВ ЛШ≥30 % більшими виявилися вихідні кінцево-сistolічний розмір та об'єм ЛШ (КСР, КСО), а також індекс КСО. Група пацієнтів з більшим приростом ФВ ЛШ характеризувалася більшою частотою

серцевих скорочень (медіана 85 проти 74 за хвилину, $p < 0,01$), нижчим вихідним рівнем ФВ ЛШ (25 % проти 37 %, $p < 0,01$), більш частим виявленням діастолічної дисфункції ЛШ за рестриктивним типом (48,7 % проти 15%, $p < 0,05$), дещо меншою площею аортального отвору (ПАО), вищим рівнем індексу Te_i та нижчим показником MAPSE ($p < 0,01$). Водночас, порівнювані групи не відрізнялися за показниками тривалості інтервалів PQ, QT, комплексу QRS, товщини стінок ЛШ, іММ ЛШ, розміру ЛП, середнім Δr на АК, показниками систолічної хвилі s. У порівнюваних групах не виявили також значущих відмінностей основних лабораторних показників при передопераційному обстеженні.

Отримані дані свідчать, що більш відчутна позитивна динаміка ФВ ЛШ досягалася у пацієнтів з гіршими вихідними показниками структурно-функціонального стану міокарда, у тому числі в пацієнтів із низькопотоким низькоградієнтним АС із середнім Δr на АК < 40 мм рт. ст. Позитивна динаміка насосної функції серця після ПАК у пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ спостерігалася також у хворих на ішемічну хворобу серця, яким одночасно з заміною АК виконували аортокоронарне шунтування.

Третій розділ присвячено оцінюванню здатності до подальшого відновлення насосної функції ЛШ у пацієнтів із ізольованим АС і зниженою ФВ ЛШ через 6-12 місяців після ПАК. В одноцентрове проспективне дослідження включили 49 пацієнтів. Серед них було 36 (73,5 %) чоловіків і 13 (26,5 %) жінок. Медіана віку становила 60 (від 34 до 79, квартилі 53-65) років.

При проведенні повторних обстежень у всіх пацієнтів із критичним АС та низькою вихідною ФВ ЛШ, у тому числі з низькопотоким низькоградієнтним АС, спостерігалася позитивна динаміка показників структурно-функціонального стану ЛШ порівняно з такими у ранньому післяопераційному періоді. Зокрема, зменшилися об'єми лівих камер серця, товщина стінок та іММ ЛШ ($p < 0,01$). Відмічалася подальше підвищення ФВ ЛШ та покращення інших показників скоротливості ЛШ (MAPSE, індексу Te_i , хвилі s), регрес діастолічної дисфункції від рестриктивного наповнення (III тип) до псевдонормалізації (II тип) чи порушення процесів розслаблення (I тип), а також зменшення тиску наповнення ЛШ.

Аналіз отриманих даних передбачав визначення предикторів підвищення ФВ ЛШ через 6-12 місяців після операції. З цією метою спочатку були виділені клінічні та ехокардіографічні показники, для яких було встановлено значущий кореляційний зв'язок із відносним підвищенням ФВ ЛШ.

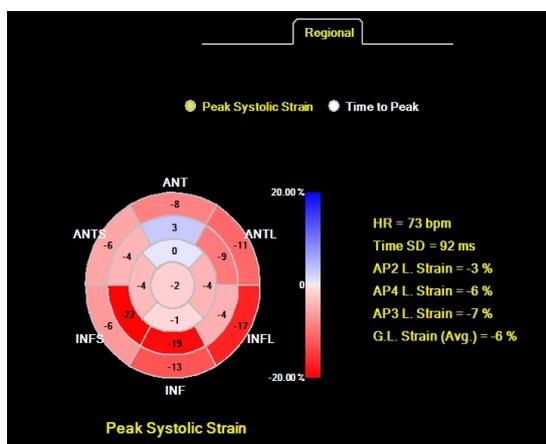
Найпотужнішим предиктором сприятливої динаміки систолічної функції ЛШ у післяопераційному періоді виявилася власне вихідна ФВ ЛШ: найнижчі її показники асоціювалися у нашому дослідженні з найсприятливішими змінами ФВ ЛШ після ПАК ($\beta = -0,87$; $p < 0,01$). Іншими значущими предикторами приросту ФВ ЛШ у нашому дослідженні виявилися середній Δr на АК, наявність мітральної та трикуспідальної недостатності у доопераційному періоді. Про менше очікуване підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів з вихідною дилатацією ЛШ і незначно вираженою діастолічною дисфункцією може свідчити негативне предиктивне значення індексу КДО ЛШ і амплітуди піку e'.

Дисфункція ФВ ЛШ у багатьох випадках відображає етап вичерпання компенсаторних можливостей ЛШ, що може швидко призвести до декомпенсації серцевої недостатності та раптової серцевої смерті. Отримані результати свідчать, що в цій ситуації виконання ПАК забезпечує реальну можливість корекції насосної дисфункції ЛШ, хоча й може асоціюватися з певними ризиками ускладнень. У свою чергу, поліпшення функціональних показників дозволяє передбачити сприятливіший довготерміновий прогноз виживання хворих.

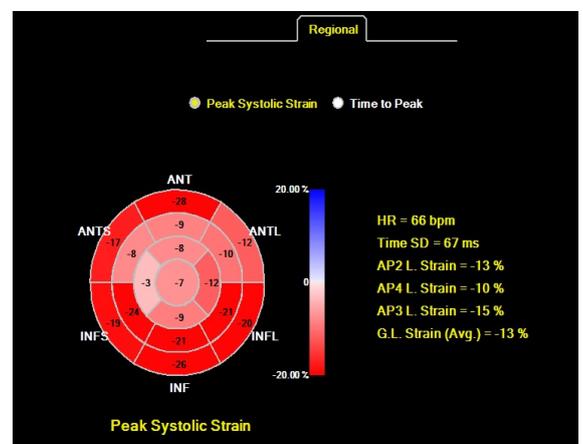
У четвертому розділі представлено післяопераційний аналіз динаміки ГПС у пацієнтів із АС і зниженою або збереженою ФВ ЛШ. Цей показник краще відображає поліпшення скоротливої функції міокарда ЛШ після ПАК, ніж ФВ ЛШ і показники діастолічної функції (Elkhalder V. et al., 2014; Nieh C. et al., 2015). Зважаючи на це, були визначені фактори, від яких може залежати ГПС та його динаміка після ПАК у пацієнтів з важким АС.

В одноцентрове проспективне дослідження включили 30 пацієнтів із важким АС, послідовно обстежених перед операцією ПАК. Серед них було 16 (53,3 %) чоловіків і 14 (46,7 %) жінок. Медіана віку становила 63 (діапазон від 46 до 77, квартилі 57-69) роки.

У пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ медіана доопераційного ГПС становила -12 % (міжквартильний проміжок від -15 % до -11 %), післяопераційного ГПС — -11 % (міжквартильний проміжок від -11 % до -9 %). Істотної динаміки показника не виявлено ($p > 0,1$; парний критерій Вілкоксона). В свою чергу, в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ медіана доопераційного ГПС становила -6 % (міжквартильний проміжок від -8,5 % до -4 %), післяопераційного ГПС — -8,5 % (міжквартильний проміжок від -10 % до -6 %), динаміка близька до істотної ($p = 0,05$). Різниця між групами значуща як для вихідних показників ($p < 0,01$), так і після операції ($p < 0,05$). Отже, у пацієнтів із зниженою ФВ ЛШ спостерігали значуще більш виражені зміни ГПС до операції та його сприятливу динаміку після ПАК (недостатню значущість динаміки можна пояснити малою чисельністю групи) (рис. 1). Натомість, у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ операція ПАК практично не вплинула на рівень ГПС.



а



б

Рис. 1. Динаміка ГПС з використанням 17-сегментної моделі (система координат “бичаче око”) у пацієнта із зниженою ФВ ЛШ до (а) і після (б) операції ПАК

В обстежених пацієнтів виявили низку слабких, але значущих кореляційних зв'язків вихідного показника ГПС з ФК серцевої недостатності ($\tau_k=0,3$; $p<0,05$), супутньою трикуспідальною регургітацією, фібриляцією передсердь ($\tau_k=0,27$; $p<0,05$), тривалістю комплексу QRS, ФВ ЛШ ($\tau_k=0,47$; $p<0,01$), індексами КДО, КСО та об'єму ЛП, iMM ЛШ ($\tau_k=0,4$; $p<0,01$), індексом ПАО, співвідношенням E/A та індексом Tei ($\tau_k=0,43$; $p<0,01$). Це свідчить, що ГПС, в певній мірі, залежить від після- та переднавантаження ЛШ та вираженості його ремоделювання. Зокрема, негативне значення коефіцієнта кореляції щодо показників ФВ ЛШ та індексу ПАО свідчить про зв'язок зниження цих показників з погіршенням ГПС.

Наступним етапом дослідження став аналіз факторів, які асоціювались зі сприятливою відносною динамікою ГПС після операції ПАК, яка в свою чергу може бути чутливим відображенням зворотнього ремоделювання камер серця та зменшення відносної коронарної недостатності. Динаміка ГПС істотно залежала від вихідного ФК серцевої недостатності ($\tau_k=-0,33$; $p<0,01$), стадії артеріальної гіпертензії ($\tau_k=0,28$; $p<0,05$), наявності трикуспідальної регургітації ($\tau_k=-0,36$; $p<0,01$), ФВ ЛШ ($\tau_k=0,25$; $p<0,05$), індексу об'єму ЛП у доопераційному періоді ($\tau_k=-0,38$; $p<0,01$).

Особливість проведеного дослідження визначається оцінкою не лише предикторів стрейну при критичному АС, а й факторів, від яких може залежати його динаміка. Такий підхід може бути особливо доцільним у декількох категорій пацієнтів, традиційно проблемних із позиції визначення показань для ПАК, зокрема, при низькопотоківому низькоградієнтному АС, а також при критичному АС із збереженою ФВ ЛШ, особливо за відсутності виражених клінічних симптомів. Аналіз результатів продемонстрував різноспрямовану динаміку функціонального стану ЛШ у пацієнтів з різними вихідними рівнями ФВ ЛШ. Отримані результати переконливо свідчать на користь найбільш сприятливої динаміки ГПС у пацієнтів із більш вираженими ознаками систолічної дисфункції ЛШ і серцевої недостатності, а відтак – доцільності виконання ПАК у багатьох пацієнтів із такими характеристиками.

У п'ятому розділі дисертаційного дослідження визначено предиктори регресу гіпертрофії ЛШ у пацієнтів із критичним АС після ПАК. В одноцентрове проспективне дослідження включили 119 пацієнтів з АС, послідовно обстежених перед операцією ПАК. Серед них було 74 (62,2%) чоловіків і 45 (37,8%) жінок. Медіана віку становила 63 роки (від 39 до 79, нижній-верхній кuartилі 56,5-72 pp.).

У доопераційному періоді медіана iMM ЛШ становила 156 (кuartилі 130,5-192) г/м², через 6-12 місяців - 109 (95-121) г/м². У 8 (5,8 %) пацієнтів спостерігалось зменшення iMM ЛШ до 10 %, у 12 (10,92 %) – на 11-20 %, у 32 (26,05 %) – 21-30 %, у 37 (31,09 %) – 31-40 %, у 18 (15,13 %) – 41-50 % та у 12 (10,92 %) – 51-63 %.

Залежно від динаміки iMM ЛШ через 6-12 місяців після ПАК усіх пацієнтів ретроспективно поділили на дві групи: у 52 (43,7 %) пацієнтів відносне зменшення показника iMM ЛШ після операції становило від 0 до 30 % порівняно з початковим показником, а у 67 (56,3 %) – більше 30 % (максимально – на 63 %).

Пацієнти з меншою динамікою iMM ЛШ відрізнялися більшою частотою супутньої артеріальної гіпертензії, стенокардії напруги та більшою кількістю

гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій ($p < 0,01$). Порівнювані групи суттєво не відрізнялися за вихідними проявами серцевої недостатності, наявністю перенесеного інфаркту міокарда, судинних хвороб, ревматизму в анамнезі, випадків цукрового діабету, легеневої гіпертензії, наявності двостулкового АК, типу діастолічної дисфункції ЛШ ($p > 0,05$).

При порівнянні структурно-функціональних особливостей міокарда пацієнти з більшою динамікою іММ ЛШ характеризувалися більшими вихідними розмірами лівих відділів серця, більшим іММ ЛШ ($p < 0,01$), нижчим вихідним рівнем ФВ ЛШ ($p < 0,05$), вищим рівнем індексу T_{ei} , нижчими показниками MAPSE та систолічної хвилі s. Крім того, у цих пацієнтів спостерігали більшу тривалість коригованого інтервалу QTc ($p < 0,01$).

Здійснено багатофакторний аналіз методом множинної регресії, де залежною змінною слугувала відносна «дельта» ІММ. У кінцеву модель увійшло 6 характеристик, із них 3 – зі значенням p нижче порогу значущості. Така модель описує 76,2 % дисперсії «дельти» ІММ (табл. 3).

Таблиця 3

**Асоціація клінічних характеристики із зниженням іММЛШ після ПАК
(багатофакторний аналіз методом множинної регресії)**

	b	b	b	b	t(97)	P
Незалежний член			0,56	0,18	3,07	<0,01
іММ ЛШ д/о	-0,73	0,08	-0,002	0,0002	-8,66	<0,01
Гемодинамічно значимі стенози коронарних артерій	0,13	0,06	0,01	0,0074	1,97	>0,05
ФВ ЛШ д/о	-0,26	0,09	-0,002	0,0007	-2,89	<0,01
QTкор д/о	-0,19	0,07	-0,95	0,36	-2,58	<0,05
МНд д/о	-0,12	0,06	-0,08	0,04	-1,78	>0,05
Стадія ГХ д/о	0,11	0,07	0,01	0,0088	1,61	>0,05

Далі були проаналізовані фактори, які асоціювалися з вираженістю зменшення іММ ЛШ, яке своєю чергу є чутливим відображенням зворотного ремоделювання камер серця після операції ПАК.

Для параметричних предикторів були визначені порогові значення, перевищення яких дозволяло передбачати більш виражений регрес гіпертрофії ЛШ (табл. 4).

Отже, коригований $QTc > 0,45$ асоціювався із збільшенням у 4,4 рази ймовірності вираженої динаміки іММ ЛШ. Доопераційний індекс КДО > 70 мл/м² та іММ ЛШ > 160 г/м² майже у 7 разів збільшували шанси вираженого регресу гіпертрофії ЛШ після ПАК, тоді як ФВ ЛШ ≤ 60 % та індекс об'єму ЛП > 40 мл/м² – майже у 3 рази.

Порогові значення факторів, асоційованих із зменшенням іММ ЛШ після ПАК

Показники та їх порогові значення	Зменшення іММ ЛШ $\leq 30\%$ (n=52)	Зменшення іММ ЛШ $> 30\%$ (n=67)	Бали	P	ВШ (95 % ДІ)
QTc					
>0,45	44	18	-2,5	<0,01	4,4 (1,8-9,7)
0,42 - 0,45	15	27	3,5		
ФВ ЛШ (%)					
≤ 60	54	32	-1	<0,05	2,6 (1,1-5,7)
>60	13	20	3		
іММ ЛШ (г/м²)					
>160	45	12	-4.5	<0,01	6,9 (2,9-14,7)
≤ 160	22	40	3.5		
Індекс об'єму ЛП (мл/м²)					
>40	51	27	-1.5	<0,01	2,9 (1.3-6,2)
≤ 40	16	25	3		
Індекс КДО (мл/м²)					
>70	48	14	-4	<0,01	6,8 (2,9-14,7)
≤ 70	19	38	4		
ФК стенокардії напруги					
0-2	52	27	-1.5	<0,01	3,2- (1,4-6,8)
3-4	15	25	3.5		
Стадія артеріальної гіпертензії					
0-II	64	40	-1	<0,01	6,4 (1,6-19,8)
III	3	12	7		
Мітральна регургітація (ступінь)					
1	67	48	-0.5	<0,05	12,5 (0,6-23,1)
0	0	4	3		
Кількість вінцевих артерій із стенозами $\geq 50\%$					
<3	60	33	-1.5	<0,01	4,9 (1,8-12,0)
3 і більше	7	19	5.5		

Іншими факторами на користь більш вираженого зниження іММ ЛШ після ПАК були стенокардія напруги 0-II ФК (порівняно з III-IV ФК), артеріальна гіпертензія 0-II стадій (порівняно з III стадією), а також невелика мітральна недостатність (порівняно з її відсутністю) і гемодинамічно вагомі стенози менше ніж трьох коронарних артерій (порівняно зі стенозами 3 і більше судин).

На основі діагностичних коефіцієнтів за Вальдом – Гублером - Генкіним запропоновано спосіб прогнозування динаміки іММ ЛШ. Сума балів <10 свідчить про високу ймовірність вираженої динаміки, а >10 — низьку ймовірність. Діапазон

між – 10 і 10 становить зону невизначеності. Якщо ж поріг становить 0 балів, то точність передбачення вираженої динаміки іММ ЛШ становить 80,8 %, а слабо вираженої – 73,1 %. Якщо обмежитися лише 5 незалежними предикторами (вихідний іММ ЛШ, наявність гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій, невеликої мітральної регургітації, QTс і ФВ ЛШ до операції), ці показники становили відповідно 76,9 % і 65,7 %.

Розділ **узагальнення результатів дослідження** присвячено висвітленню важливості обраної теми та опису запропонованих шляхів покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із аортальним стенозом і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Відомо, що клапанні вади серця – одна з найважливіших причин інвалідизації та передчасної смерті пацієнтів із серцево-судинними хворобами. Послідовний відбір пацієнтів протягом певного періоду забезпечує можливість повноцінного порівняння клінічних характеристик пацієнтів із АС, відібраних для ПАК. Пацієнти з більшою динамікою іММ ЛШ відрізнялися меншою частотою супутніх захворювань та більшими вихідними змінами структурно-функціонального стану ЛШ. Предикторами більш вираженого регресу ГЛШ виявилися вихідний іММ ЛШ, ФВ ЛШ, МНд, тривалість коригованого інтервалу QT, а також відсутність супутнього багатосудинного ураження коронарних артерій. А це, своєю чергою, свідчить про доцільність виконання ПАК у пацієнтів із критичним АС, навіть зі зниженою ФВ ЛШ, для кардіохірургічного втручання за умов урахування встановлених порогових значень показників, асоційованих із найбільшим регресом ГЛШ.

У додатках представлено акти впровадження.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладено нове вирішення актуального науково-практичного завдання сучасної кардіології – підвищення ефективності хірургічної корекції аортального стенозу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на підставі урахування вихідних клінічних характеристик, оцінювання змін структурно-функціонального стану міокарда та прогнозування результатів протезування аортального клапана.

1. Показано більшу вираженість вихідних порушень систолічної та діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ізольованим АС, порівняно з пацієнтами з АС у поєднанні зі стенозуючим коронарним атеросклерозом. Водночас, пацієнти з АС і супутньою ішемічною хворобою серця були майже на 10 років старшими: медіана віку 69 (квартилі 63-77) проти 60 (55-68) років ($p < 0,01$). Виявлення та корекція вади серця на більш ранніх етапах її еволюції у цих пацієнтів були зумовлені клінічними проявами ішемічної хвороби серця (насамперед, стенокардією) та частішим виявленням супутньої патології, зокрема, артеріальної гіпертензії (88,9 % проти 65,4 %, $p < 0,01$), цукрового діабету (25,9 % проти 9,1 %, $p < 0,05$), а також зниження швидкості клубочкової фільтрації за MDRD (56 мл/хв/1,73 м² проти 63 мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$).

2. Встановлено, що після хірургічної корекції АС ФВ ЛШ підвищувалася незалежно від наявності супутнього коронарного атеросклерозу. Медіана ФВ ЛШ у пацієнтів з АС і систолічною дисфункцією ЛШ у ранньому післяопераційному періоді (протягом тижня) збільшилася з 29 % до 43 %. Вихідними особливостями групи пацієнтів з відносним приростом ФВ ЛШ більше 30 %, порівняно з приростом менше 30 %, були більша вихідна частота серцевих скорочень (85 проти 74 за хвилину, $p < 0,01$), нижчий рівень ФВ ЛШ (25 % проти 37 %, $p < 0,01$), більша частота діастолічної дисфункції ЛШ за рестриктивним типом (48,7 % проти 15 %, $p < 0,05$), а також менший індекс маси тіла ($26,5 \text{ кг/м}^2$ проти $30,9 \text{ кг/м}^2$, $p < 0,05$). Натомість, менший приріст ФВ ЛШ асоціювався з більшою вихідною частотою фібриляції передсердь (45,8 % проти 20,8 %, $p < 0,05$) і аортальної регургітації (96,7 % проти 77,1 %, $p < 0,05$).

3. Порівняно з раннім післяопераційним періодом, медіана ФВ ЛШ у пацієнтів з ізольованим АС і зниженою ФВ ЛШ через 6-12 місяців після ПАК збільшилася з 44 % (квартилі 39-48) до 60 % (квартилі 52,5-63) ($p < 0,01$). Головним предиктором ефективності ПАК у хворих з АС з систолічною дисфункцією ЛШ є вихідна ФВ ЛШ. У таких пацієнтів спостерігалася подальша сприятлива динаміка систолічної функції ЛШ через 6-12 місяців після ПАК ($b = -0,87$, $p < 0,01$). Іншими предикторами приросту ФВ ЛШ виявилися середній Δr на АК, наявність супутньої мітральної та трикуспідальної регургітації.

4. Дослідження стану ГПС ЛШ виявило його виражені вихідні зміни і більшу сприятливу динаміку у пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ, порівняно з пацієнтами із збереженою ФВ ЛШ. У пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ медіана ГПС покращилася з -6 % до -8,5 % ($p = 0,05$), а у пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ значущої динаміки ГПС не спостерігали (відповідно, -12 % і -11 %).

5. Важливим наслідком ПАК був регрес гіпертрофії міокарда ЛШ протягом усього терміну спостереження. Медіана відносного зниження показника іММ ЛШ через 6-12 місяців після операції ПАК становила 32,3 %. Факторами, асоційованими з більшим (на 30 % і вище) регресом гіпертрофії ЛШ через 6-12 місяців після ПАК були вихідний іММ ЛШ $> 160 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,01$), рівень вихідної ФВ ЛШ < 60 % ($p < 0,05$), наявність супутньої мітральної регургітації ($p < 0,05$), тривалість коригованого інтервалу QTc $> 0,45$ ($p < 0,01$), а також відсутність супутнього багатосудинного стенозуючого ураження коронарних артерій ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Знижена ФВ ЛШ у пацієнтів із критичним АС не повинна розглядатися як протипоказання для ПАК. Оперативне втручання у таких хворих дозволяє сподіватися на суттєве покращення показників структурно-функціонального стану ЛШ вже у ранньому післяопераційному періоді та при спостереженні через 6-12 місяців.

2. Передумовою для своєчасного скерування пацієнтів із ізольованим АС для ПАК є ретельний і регулярний контроль показників структурно-функціонального стану ЛШ, незалежно від наявних клінічних симптомів.

3. При обстеженні пацієнтів із критичним АС і зниженою ФВ ЛШ протокол ТТЕ слід доповнити параметрами деформації міокарда, а саме глобального поздовжнього стрейну.

4. Відновлення показників систолічної функції серця та регрес гіпертрофії ЛШ можуть використовуватися як критерії ефективності ПАК у пацієнтів із критичним АС і систолічною дисфункцією ЛШ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Понич Н. В. Регрес гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з критичним аортальним стенозом після протезування аортального клапана / Понич Н. В. // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 6. – С. 69–78. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

2. Понич Н. В. Відновлення систолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з аортальним стенозом після протезування аортального клапана / Понич Н. В., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М. // Український кардіологічний журнал. – 2017. – № 3. – С. 58–64. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

3. Понич Н. В. Глобальна поздовжня деформація та її динаміка після протезування аортального клапана в пацієнтів з тяжким аортальним стенозом / Понич Н. В., Немчина О. О., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М. // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2017. – № 3. – С. 14–22. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

4. Понич Н. В. Оцінювання предикторів поліпшення систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з критичним аортальним стенозом після протезування аортального клапана / Понич Н. В., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М. // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2017. – № 1. – С. 22–29. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, клініко-лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз і статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

5. Іванюк А. В. Дослідження показників якості життя у хворих після хірургічної корекції вад аортального клапана з використанням мінімально інвазивного доступу / Іванюк А. В., Руденко А. В., Понич Н. В., Сагура С. М., Тодуров Б. М. // Вісник серцево – судинної хірургії. – 2017. – № 2. – С. 36–39. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

6. Понич Н. В. Клінічна та ехокардіографічна характеристика пацієнтів з аортальним стенозом залежно від наявності атеросклерозу вінцевих артерій / Понич Н. В., Жарінов О. Й., Єпанчінцева О. А., Тодуров Б. М. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 3. – С. 22–28. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, клініко–лабораторного та інструментального обстеження хворих, аналіз і статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

7. Тодуров Б. М. Сучасні методи діагностики та прогнозування результатів хірургічної корекції аортального стенозу / Тодуров Б. М., Понич Н. В., Єпанчінцева О. А., Жарінов О. Й. // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2015. – № 3. – С. 29–38. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, статистичну обробку матеріалу, підготовку статті до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Понич Н. В. Пошук предикторів відновлення систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з аортальним стенозом після протезування аортального клапана / Понич Н. В., Єпанчінцева О. А., Жарінов О. Й., Тодуров Б. М. // Український кардіологічний журнал: матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України, 20–22 вересня 2017 р., м. Київ. – 2017. – С. 124. *(Дисертантом проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистична обробка, написання тез).*

9. Понич Н. В. Зміни систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з аортальним стенозом після протезування аортального клапана / Понич Н. В. // Український кардіологічний журнал: матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України, 21–23 вересня 2016 р., м. Київ. – 2016. – С. 159. *(Дисертантом проведено збір і опрацювання первинного матеріалу, статистична обробка, написання тез).*

Опубліковані праці, що додатково відображають наукові результати дослідження:

10. Павлюк В. І. Аортальний стеноз / Павлюк В. І., Жарінов О. Й., Понич Н. В. // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2014. – № 2. – С. 9–16. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, підготовку статті до друку).*

11. Логвінов Я. М. Оцінювання структури і функції лівого шлуночка при серцево–судинних захворюваннях методом тривимірної ехокардіографії / Логвінов Я. М., Понич Н. В., Єпанчінцева О. А., Жарінов О. Й., Тодуров Б. М. // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 2. – С. 81–88. *(Здобувачем проведено аналіз закордонних та вітчизняних джерел літератури, підготовку статті до друку).*

12. Іванів Ю. А., Орищин Н. Д., Понич Н. В. Розділ 28. Ехокардіографія клапанного апарату серця. Функціональна діагностика: підручник; за ред. О. Й. Жарінова, Ю. А. Іваніва, В. О. Куця. – К.: Четверта хвиля, 2017. – С. 506–563. *(Здобувачем проведено аналіз та узагальнення закордонних та вітчизняних джерел літератури).*

АНОТАЦІЯ

Понич Н. В. Зміни структурно-функціонального стану міокарда у пацієнтів з аортальним стенозом і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка після протезування аортального клапана. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2018.

У дисертаційній роботі міститься узагальнення та нове вирішення наукової задачі – підвищення ефективності хірургічної корекції аортального стенозу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка на підставі врахування вихідних клінічних характеристик, оцінювання змін структурно-функціонального стану міокарда та прогнозування результатів протезування аортального клапана.

На основі отриманих результатів вивчення особливостей клініко-анамнестичних і ехокардіографічних характеристик пацієнтів із критичним АС, відібраних для ПАК, встановлено, що оцінка об'ємів і ФВ ЛШ свідчить про більшу вираженість ураження серця у пацієнтів з ізольованим АС. Менший приріст ФВ ЛШ після ПАК асоціювався з більшою вихідною частотою фібриляції передсердь і аортальної регургітації. Найпотужнішим предиктором сприятливої динаміки систолічної функції ЛШ на фоні критичного АС у післяопераційному періоді через 6–12 місяців була вихідна ФВ ЛШ. Проаналізовані показники глобального поздовжнього стрейна свідчать про більш виражені його вихідні зміни і більшу сприятливу динаміку у пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ, порівняно з пацієнтами із збереженою ФВ ЛШ. Виявлено фактори, що дозволяють передбачати суттєве зменшення індексу маси міокарда ЛШ пацієнтів з АС після операції.

Ключові слова: аортальний стеноз, протезування аортального клапана, фракція викиду лівого шлуночка, глобальний поздовжній стрейн, індекс маси міокарда.

ANNOTATION

Ponych N. V. The changes in the structural and functional state of the myocardium in patients with aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction after aortic valve replacement. – Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of the Candydat of medical sciences (PhD) in specialty 14.01.11 – Cardiology. – The Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv, 2018.

The dissertation presents a new solution of the scientific problem of proving of the efficiency of surgical correction of aortic stenosis (AS) with reduced left ventricular ejection fraction (LV EF) based on the output of clinical characteristics, the evaluation of changes in the structural and functional state of the myocardium and prognosis of the results of aortic valve replacement (AVR).

The results obtained from the study of clinical anamnestic and echocardiographic characteristics of patients with critical AS, selected for the AVR, indicate that LV volumes

and LV EF show greater severity of heart disease in patients with isolated AS, who were referred for surgery at late stages of heart disease. Instead, in patients with AS and concomitant coronary atherosclerosis, who were on average about 10 years older, the problem was mostly diagnosed and corrected earlier, which was due to more pronounced clinical symptoms (primarily angina pectoris) and a more frequent detection of concomitant pathology, in particular, arterial hypertension, diabetes mellitus and renal dysfunction.

One of the most important early indicators of the AVR outcome in patients with critical AS was the dynamics of LV EF. An increase in LV EF might be achieved rapidly in most patients with AS and LV systolic dysfunction within one week after the surgery: the median LV EF increased from 29 % to 43 %. A group of patients with an increase of LV EF by more than 30 % had a higher heart rate, lower LV EF level, more severe LV diastolic dysfunction (mainly type II or III), slightly smaller aortic valve area, higher Tei index and lower MAPSE. A smaller increase in LV EF was associated with a higher initial rate of atrial fibrillation and aortic regurgitation.

The most powerful predictor of the favourable dynamics of the systolic function of LV in patients with critical AS in the postoperative period after 6–12 months was the initial LV EF. Other significant predictors of the growth of systolic function were the mean gradient of pressure on the aortic valve, the presence of mitral and tricuspid insufficiency in the preoperative period.

The evaluation of the global longitudinal strain indicators shows more pronounced original changes and more favourable dynamics in the patients with AS and reduced EF LV compared with patients with preserved LV EF.

Also, there have been identified the main factors of LV hypertrophy regression in patients with critical AS after AVR with 6 to 12 month observation period. The main factors that allowed to predict a significant decrease of the LV mass index of patients with AS after surgery were a larger LV myocardial mass index, low LV EF level, a small mitral regurgitation, an interval $QTc > 0,45$ as well as the absence of concomitant multivessel coronary artery disease.

Key words: aortic stenosis, aortic valve replacement, left ventricular ejection fraction, global longitudinal strain, myocardial mass index.

АННОТАЦИЯ

Понич Н. В. Изменения структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с аортальным стенозом и сниженной фракцией выброса левого желудочка после протезирования аортального клапана. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2018.

В диссертационной работе содержится обобщение и новое решение научной задачи – повышение эффективности хирургической коррекции аортального стеноза со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основании учета выходных

клінічних характеристик, оцінки змін структурно-функціонального стану міокарда і прогнозування результатів протезування аортального клапана. На основі отриманих результатів дослідження особливостей клініко-анамнестических і ехокардіографічних характеристик пацієнтів з критичним АС, обраних для ПАК, встановлено, що оцінка об'ємів і ФВ ЛЖ свідчить про більшу вираженість ураження серця у пацієнтів з ізольованим АС. Менший приріст ФВ ЛЖ асоціювався з більшою вихідною частотою фібриляції передсердь і аортальною регургітацией. Найпотужнішим фактором сприятливої динаміки систолічної функції ЛЖ на фоні критичного АС в післяопераційному періоді через 6–12 місяців була вихідна ФВ ЛЖ. Проаналізовані показники глобального продольного стрейну свідчать про більш виражені його вихідні зміни і більш сприятливу динаміку у пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛЖ порівняно з пацієнтами з збереженою ФВ ЛЖ. Виявлені фактори, що дозволяють передбачувати суттєве зменшення індексу маси міокарда ЛЖ пацієнтів з АС після операції.

Ключеві слова: аортальний стеноз, протезування аортального клапана, фракція викиду лівого шлуночка, глобальний продольний стрейн, індекс маси міокарда.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК – аортальний клапан
АС – аортальний стеноз
ВШ – відношення шансів
ГПС – глобальний поздовжній стрейн
ДІ – довірчий інтервал
ЕКГ – електрокардіографія
іММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
КДО – кінцево-діастолічний об'єм
КДР – кінцево-діастолічний розмір
КСО – кінцево-систолічний об'єм
КСР – кінцево-систолічний розмір
ЛП – ліве передсердя
ЛШ – лівий шлуночок
ПАК – протезування аортального клапана
ПАО – площа аортального отвору
СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії
ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія
ФК – функціональний клас
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка