

DOI: 10.21802/gmj.2019.2.5

УДК: 616.12-009.72+616.132.2+616.127

Купновицька І.Г., Романишин Н.М.

Погляд на стабільну стенокардію через призму кількості уражених коронарних артерій і структурно-функціональних змін міокарда

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра клінічної фармакології і фармакотерапії, Україна

Резюме. Метою роботи було дослідити особливості гемодинаміки та скоротливої здатності міокарда і особливостей продукції NT-pro-BNP у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від кількості уражених коронарних артерій (КА) за даними коронароангіографії (КАГ).

Матеріали та методи. В обстеженні взяли участь 62 пацієнти із стабільною ІХС: стенокардією напруги функціонального класу (ФК) III із серцевою недостатністю (СН) ІА ФК III із збереженою фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ). Серед обстежених переважали чоловіки – 52 особи (83,9%). Середній вік хворих становив 61,2±1,2 року Групу контролю норми склали 15 практично здорових осіб із збереженням гендерних і вікових пропорцій. Згідно з даними КАГ обстежували рандомізовані за кількістю уражених КА та розділені на дві підгрупи. До першої підгрупи ввійшло 16 (25,8%) хворих з ураженням одної КА, а до другої – 46 (74,2%) пацієнтів з ураженням двох та більше КА.

Результати дослідження та їх обговорення. Доведено, що за даними холтерівського моніторування (ХМ) середня та максимальна частота серцевих скорочень (ЧСС), екстрасистолії та епізоди депресії/елевації ST частіше реєструвалися у хворих при багатосудинному ураженні ($p < 0,05$). Гемодинамічні показники за даними ехокардіоскопії (ЕхоКС), перевищували показники здорових незалежно від кількості уражених КА ($p < 0,001$), проте ФВ ЛШ була нижчою у разі багатосудинного ураження ($p < 0,001$). Вміст NT-pro-BNP у сироватці крові перевищував нормативне значення як при одно-, так і при кількасудинному ураженні ($p < 0,001$), проте продукція цього пептиду переважала у випадках ураження двох та більше КА ($p < 0,05$). Дослідження кореляційного зв'язку між ФВ ЛШ та NT-pro-BNP показало сильну зворотну кореляційну залежність у хворих із ураженням кількох КА та середньої сили зв'язку у хворих з ураженням одної КА.

Висновки. Характер та важкість перебігу ІХС асоціюється з кількістю уражених КА атеросклеротичними бляшками. У випадку кількасудинного ураження за даними клінічного, функціонального та лабораторного дослідження відмічене вперте прогресування ІХС та як наслідок хронічної СН (ХСН), що нашоухує на удосконалення схем лікування цього захворювання.

Ключові слова: стабільна ІХС, КА, ХМ, ЕхоКС, NT-pro-BNP.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Дослідження загальної захворюваності показує, що хвороби системи кровообігу в усьому світі займають провідне місце і складають близько 30,6% [3]. За останні роки спостерігається тенденція до зростання практично вдвічі частоти захворюваності серця і судин, а їх поширеності – утричі [5, 9]. Захворювання серця і судин є лідерами серед причин первинної інвалідності та смертності серед дорослого населення. Лідером серед захворювань дорослого населення є ІХС, яка веде до структурно-функціональних змін серця [8].

Дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), яка виникає внаслідок періодичної чи тривалої ішемії, часто передуює зниженню його фракції викиду (ФВ), порушенню системної гемодинаміки, впливає на частоту серцевих скорочень (ЧСС) та провокує позачергові скорочення, які проявляються екстрасистоліями різної локалізації [2, 4]. Зміна геометрії ЛШ протягом серцевого циклу від еліпсоїдної форми у систолу

до сферичної в діастолу є нормальним компонентом систолічної і діастолічної функцій [6]. Незначне подовження ЛШ протягом систоли є механізмом, за рахунок якого шлуночок виштовхує більший об'єм крові у випадку меншого міокардіального стресу. Протягом діастолічної сферизація ЛШ супроводжується збільшенням об'єму порожнини і доповнює процес раннього діастолічного наповнення [7].

Об'ємне перевантаження серця та ішемія призводить до напруження стінки міокарда, що зумовлює виникнення біомеханічного стресу, який індукує вивільнення кардіо-міоцитами мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП, NT-pro-BNP) [1]. Механізм дії вищевказаного пептиду полягає у модуляції судинного тону, підвищенні натрійурезу й активності симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем, він володіє міотичними, проліферативними та проапоптотичними властивостями [10, 11]. Вміст МНУП змінюється не тільки у разі серцевої недостатності (СН) та у хворих із гострим коронарним синдромом, але й у випадку стабільної коронарної хвороби серця. Висока концентрація NT-pro-BNP є незалежним предиктором погіршення стану хворого та виникнення повторних ішемічних подій.

Мета: проаналізувати залежність показників холтерівського моніторування (ХМ), ехокардіоскопії (ЕхоКС), NT-pro-BNP від кількості уражених коронарних артерій (КА) у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом дослідження обрано 62 хворих на стабільну ІХС: стенокардію напруги функціонального класу (ФК) III з СН ІА ФК III із збереженою ФВ ЛШ, які підлягають стентуванню КА. Дослідження проводили на базі КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, диспансерне спостереження здійснювали в міських поліклініках. Серед обстежених переважали чоловіки – 52 особи (83,9%). Середній вік хворих становив 61,2±1,2 року. Групу контролю норми склали 15 практично здорових осіб з середнім віком 60±0,8 роки. Згідно з даними коронароангіографії (КАГ), обстежували рандомізовані за кількістю уражених КА та розділені на дві підгрупи. До першої підгрупи ввійшло 16 (25,8%) хворих з ураженням одної КА, а до другої – 46 (74,2%) пацієнтів з ураженням двох та більше КА.

Хворим проводили клініко-лабораторне обстеження згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (2016), рекомендацій Європейського кардіологічного товариства «ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012» та настанови Української асоціації фахівців із СН (2017).

ХМ проводили за допомогою системи «Кардіолаб» виробництва фірми «ХАІ-МЕДИКА» (м. Харків, Україна).

Для оцінки внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда проводили ЕхоКС обстеження за допомогою апарата «Philips, HD11 XE» (Німеччина), засто-совуючи датчик у 2,5 МГц та використовуючи М- і В- режими

Таблиця 1. Показники цілодобового ХМ у хворих на стабільну ІХС: стенокардію напруги ФК ІІІ з СН ІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШІ в залежності від кількості уражених КА, (М±м)

Показники	Здорові, n=15	Обстежувані, n = 62	
		Ураження 1 КА, n = 16	Ураження 2 і більше КА, n=46
		1	2
Середня ЧСС/хв	66,5±2,17	82,4±2,96 p1-2<0,001	89,6±1,62 p1-3<0,001 p2-3<0,05
Максимальна ЧСС/хв	102,2±6,18	131,7±10,31 p1-2<0,05	151,1±6,41 p1-3<0,001 p2-3<0,05
Мінімальна ЧСС/хв	45,2±0,13	49,8±1,27 p1-2<0,001	54,1±1,68 p1-3<0,001 p2-3<0,05
Тахікардії, число епізодів/24 год	9,4±0,16	69,4±0,47 p1-2<0,001	73,0±1,17 p1-3<0,001 p2-3<0,05
Екстрасистоли надшлуночкові/24 год	369,2±16,17	3120,31±190,93 p1-2<0,001	3623,15±121,25 p1-3<0,001 p2-3<0,05
Екстрасистоли шлуночкові/24 год	373,1±23,15	3358,12±206,69 p1-2<0,001	3994,24±201,27 p1-3<0,001 p2-3<0,05
ST-епізоди, число	0	45,6±0,59	48,1±1,08 p2-3<0,05
Тривалість депресії/елевації ST/хв/добу	0	326,2±6,86	360,5±11,62 p2-3<0,01

сканування. Визначали кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систоличний (КСР) розміри ЛШІ, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систоличний (КСО) об'єми ЛШІ і ФВ ЛШІ.

КАГ проводили всім хворим. Для цього дослідження використовували рентгенографічну ангіографічну систему InfinitiCCS-і/FPD (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія). Доступ до КА здійснювали через а. radialis. Для контрастування судин використовували контрасти Ultravist 370 мг/мл, Omnipaque 350 мг/мл або Visipaque 320 мг/мл.

Визначення в крові рівня NT-про-BNP проводили на імунохемілюмінесцентному аналізаторі «Immolute 2000» фірми Siemens (США) з використанням наборів «Biomedica» (GmbH&Co Австрія), згідно з методикою виробника.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакета статистичних програм «Statistica 8.0» і пакета статистичних функцій «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

За показниками цілодобового ХМ у пацієнтів із стенокардією напруги ФК ІІІ (табл.1) середня ЧСС у хворих з одно- та багатосудинним ураженням КА була більшою, ніж у здорових на 19,3% та 25,8% (p<0,001), відповідно. Середня ЧСС при односудинному ураженні на 8,03% менша, ніж у хворих з ураженням кількох КА (p<0,05). Показник максимальної ЧСС в обох досліджуваних групах перевищував на 22,4% та на 32,4%, відповідно, аналогічний показник у групі здорових (p<0,05 та p<0,001), відповідно. Максимальна ЧСС у хворих з однією ураженою КА була меншою на 12,8% від відповідного показника хворих з ураженням двох і більше КА (p<0,05). За мінімальною ЧСС різниця між групою здорових та хворих з одно- та багатосудинним ураженням скла-

дала 9,2% та 16,5% (p<0,001).

Ішемізований міокард реагував, крім болю, збільшенням епізодів тахікардії, що було в 8 разів більше, ніж у здорових при багатосудинному ураженні (p<0,05). Змінювалась електрична нестабільність ішемізованого міокарда – кількість шлуночкових і надшлуночкових екстрасистол збільшилась у 10 разів при багато- і в 9 разів при односудинному ураженні КА (p<0,05).

Кількість ST-епізодів у хворих з односудинним ураженням КА на 5,2% менше реєструвалися, ніж у хворих з ураженням двох і більше КА (p<0,05). Тривалість епізодів ST у хворих з однією ураженою КА на 9,5% була меншою, ніж у хворих з ураженням двох і більше КА (p<0,01).

Тривалі епізоди ішемії протягом багатьох років не могли не змінити структуру ЛШІ. Структурно-функціональні показники серця у хворих на стенокардію залежно від кількості уражених КА представлені у таблиці 2. Видно, що показники ЕхоКС залежать від кількості уражених КА, особливо об'ємні показники ЛШІ: збільшення КДО в 1,3 і 1,4 раза та КСО в 1,7 і 1,9 раза, відповідно, до кількості уражених артерій (p<0,05 та p<0,01), розмір ЛП – на 7,7% і 14,3% більший, відповідно, ніж у здорових (p<0,001). Хронічна тривала ішемія міокарда призвела до зниження скоротливої здатності його на 8,4% і 12,5%, відповідно, до кількості уражених КА (p<0,001).

Про зниження скоротливої здатності ЛШІ свідчить і маркер розвитку та прогресування ХСН – вміст NT-про-BNP у сироватці крові (рис. 1), що вказує на об'ємне перевантаження кардіоміоцитів.

У пацієнтів з ураженням однією КА вміст NT-про-BNP складав 689,3±10,59 фмоль/мл та перевищував показник здорових у 3,9 раза, а в разі ураження двох і більше КА перевищував норму в 4,2 раза (p<0,001). У пацієнтів з багато-

Таблиця 2. Показники ЕхоКС у пацієнтів із стабільною ІХС: стенокардією напруги ФК ІІІ з СН ІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШІ, залежно від кількості уражених КА, (М±м)

Показники	Здорові n = 15	Обстежувані, n = 62	
		Ураження однієї КА, n=16	Ураження 2 і більше КА, n = 46
		1	2
ЛП, см	3,6±0,02	3,9±0,01 p1-2<0,001	4,2±0,05 p1-3<0,001 p2-3<0,001
КДР ЛШІ, см	3,5±0,03	5,7±0,08 p1-2<0,001	6,1±0,08 p1-3<0,001 p2-3<0,001
КСР ЛШІ, см	2,6±0,06	4,3±0,07 p1-2<0,001	4,6±0,08 p1-3<0,001 p2-3<0,01
КДО ЛШІ, мл	138,0±0,71	173,4±2,70 p1-2<0,001	187,2±5,53 p1-3<0,001 p2-3<0,05
КСО ЛШІ, мл	50,5±1,67	84,4±2,89 p1-2<0,001	95,6±2,94 p1-3<0,001 p2-3<0,01
ФВ ЛШІ, %	55,9±0,68	51,2±0,74 p1-2<0,001	48,9±0,54 p1-3<0,001 p2-3<0,05

NT-pro-BNP,

ф моль/мл

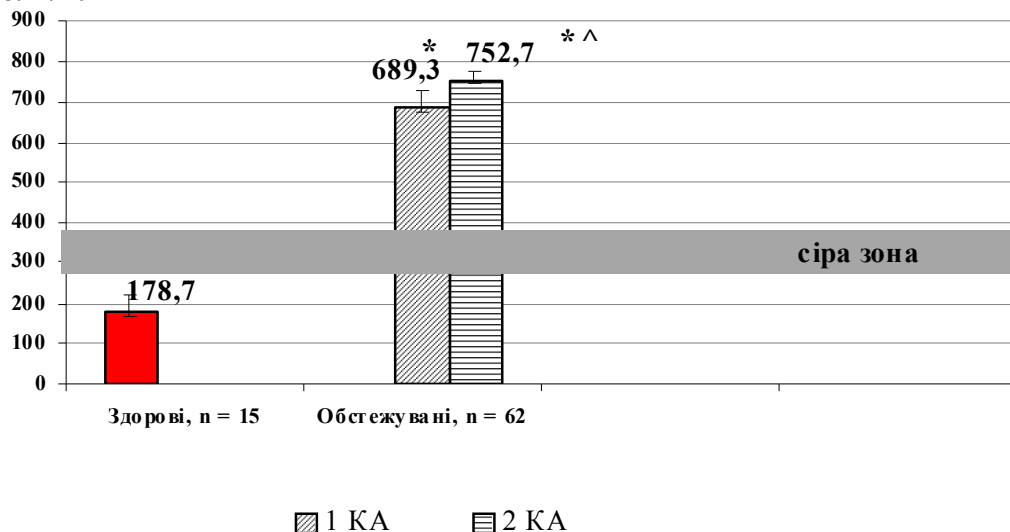


Рис.1. Рівень NT-pro-BNP у плазмі хворих на стабільну ІХС: стенокардію напруги ФК III з СН ПА ФК III із збереженою ФВ ЛШ залежно від кількості уражених КА

Примітки: * – достовірність різниці показника між групою здорових та пацієнтів з ураженням однієї та двох і більше КА ($p < 0,001$);

^ – достовірність різниці показника між групою пацієнтів з ураженням однієї КА та групою пацієнтів з ураженням двох і більше КА ($p < 0,05$)

судинним ураженням вміст NT-pro-BNP на 8,4% був вищим порівняно з хворими з ураженою одною КА ($p < 0,05$).

При вивченні взаємозв'язку між об'ємними параметрами серця та рівнем NT-pro-BNP залежно від кількості уражених КА встановлено (рис. 2 і 3), що існує сильний зворотний кореляційний взаємозв'язок між ФВ ЛШ та NT-pro-BNP у сироватці крові ($r = -0,89$, $p < 0,001$ та $r = -0,86$, $p < 0,001$).

Тривалий ангіоспазм та, як наслідок, ішемія міокарда, що виникає при стенокардії напруги, призводить до ремоделювання ЛШ, що відображається зниженням його ФВ. Такі структурно-функціональні зміни в міокарді зумовлюють зниження функціональних резервів серця та порушення його скоротливої здатності.

Актуальним залишається питання оптимізації схем

лікування ІХС, комбінуючи малоінвазивні втручання на КА в поєднанні з стандартною фармакотерапією, додаючи в лікувальний комплекс інгібітор f-каналів синусового вузла провідної системи серця, що спонукає до вивчення його впливу на структурно-функціональні особливості міокарда та його коронарний резерв. Важливим є встановлення клініко-патогенетичних предикторів розвитку та прогресування ХСН у хворих на ІХС на різних етапах та в різні терміни відновного лікування у хворих, що перенесли ревазуляризацію міокарда; встановлення взаємозв'язку між рівнем МНУП плазми крові, даних загальноклінічних проявів ХСН, функціональною здатністю ЛШ та давністю ендovasкулярних втручань на фоні оптимізованої антиішемічної фармакотерапії.

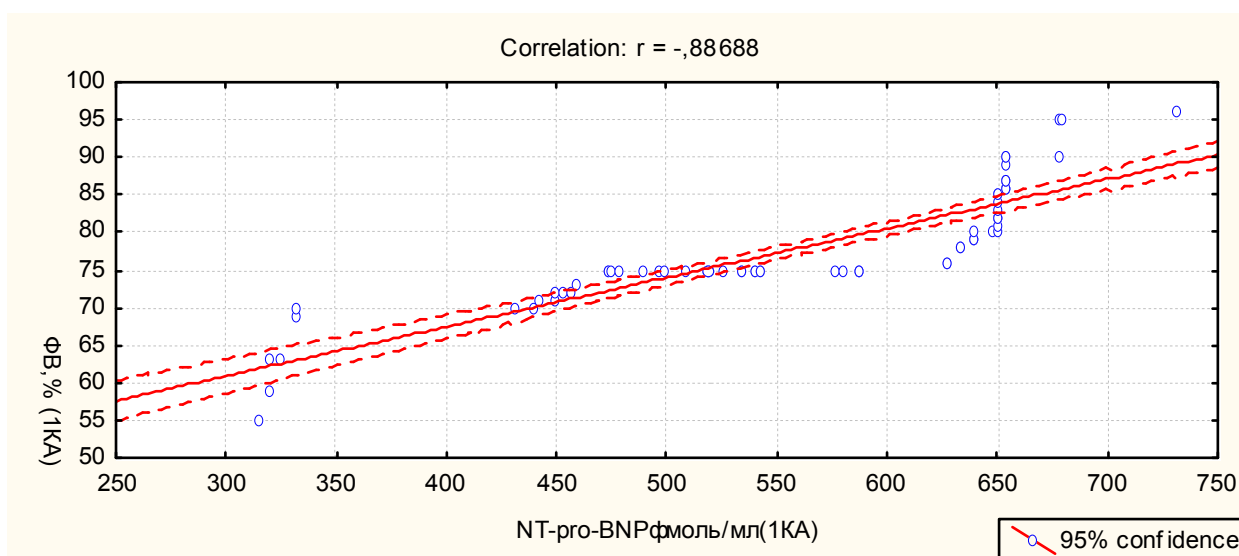


Рис.2. Кореляційна залежність між ФВ та NT-pro-BNP у хворих на стабільну ІХС: стенокардію напруги ФК III з СН ПА ФК III із збереженою ФВ ЛШ з ураженою одною КА

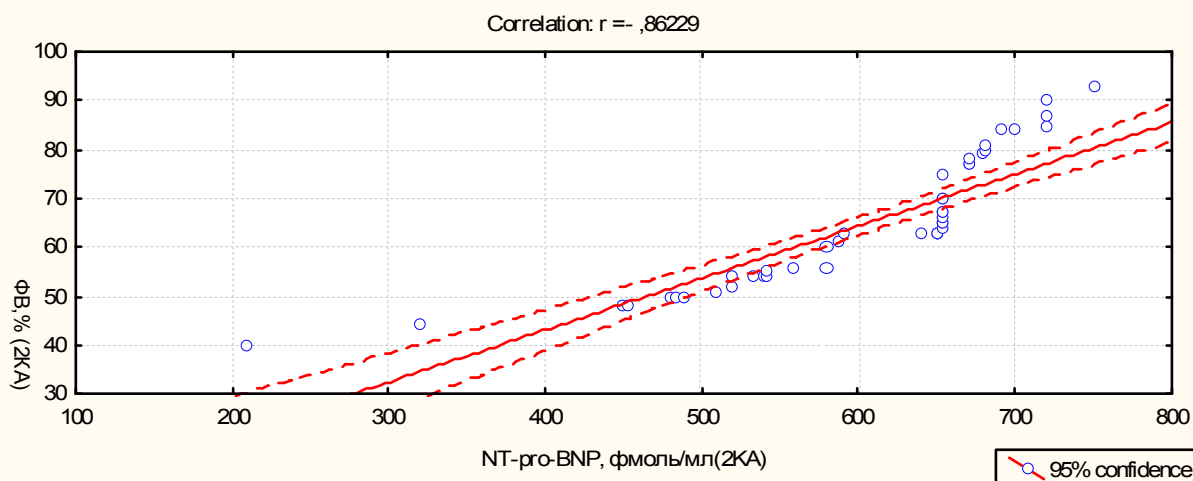


Рис.3. Кореляційна залежність між ФВ та NT-pro-BNP у хворих на стабільну ІХС: стенокардію напруги ФК ІІІ з СН ІІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШІ з ураженням двох і більше КА

Висновки

Отже, ХМ та ЕхоКС є важливими діагностичними методами обстеження пацієнтів із стенокардією на тлі збереженої скоротливої функції ЛШІ. За даними показників цілодобового моніторингу ЕКГ у хворих на стабільну ІХС: стенокардію напруги ФК ІІІ з СН ІІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШІ залежно від кількості уражених КА, можна встановити, що середня та максимальна ЧСС були більшими в осіб з ураженням двох і більше КА, мінімальну ЧСС частіше реєстрували в пацієнтів з односудинним ураженням. Кількість епізодів тахікардій була аналогічно вище при багатосудинному ураженні, а надшлуночкові та шлуночкові екстрасистоли фіксували з однаковою частотою у пацієнтів обох підгруп. Кількість ST-епізодів і тривалість депресії/елевації ST у переважній більшості випадків фіксували у пацієнтів з ураженням двох і більше КА ($p < 0,05$).

Відповідно до ступеня ішемізації міокарда, змінювались структурно-функціональні параметри ЛШІ. Так, у пацієнтів з ураженням двох і більше КА показники КДР, КСР, КД та КСО ЛШІ перевищували показники пацієнтів з односудинним ураженням. ФВ ЛШІ у пацієнтів з ураженням кількох КА була достовірно меншою, ніж у хворих при односудинному ураженні ($p < 0,05$). Сумарна скоротливість міокарда у хворих з багатосудинним ураженням була також значно меншою, ніж у разі ураження однієї КА ($p < 0,001$). Тому виявлено в десяток разів збільшену кількість NT-pro-BNP у пацієнтів з багатосудинним ураженням ($p < 0,001$), який є маркером ХСН. Дослідження кореляційних зв'язків показало сильну зворотну взаємозалежність між параметрами ФВ ЛШІ і показником NT-pro-BNP у пацієнтів з ураженням двох і більше КА та середньої сили кореляційну залежність у пацієнтів з ураженням однієї КА.

Література

1. Berezin OYe, Samura TO. Brain natriuretic peptide as early marker of remodeling after myocardial infarction: outcomes of a cohort study. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2012;3:65-71. [published in Ukrainian]
2. Vytryhovskyy AI. Heart rate variability features in patients with coronary heart disease and presence of cardiovascular disease risk factors by the SCORE scale. *Galician Medical Journal*. 2017;24(2):8-12. [published in Ukrainian]
3. Gandzyuk VA. Analysis of ischemic heart disease morbidity in

Ukraine. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2014;3:45-52. [published in Ukrainian]

4. Hrytsenko SM, Potapenko MS. Osoblyvosti struktumo-heometrychnykh, funktsionalnykh pokaznykiv sertsia, variabelnosti sertsevoho rytmu, elektrychnoi aktyvnosti miokarda, dyspersii intervalu QT u khvorykh na IKhS z ishemichnym poshkodzhenniam miokarda pid chas neкардіального оперативного втручання. *Zaporozhye Medical Journal*. 2010;12(2):11-16.
5. Kirichenko AA. Stabilnaya stenokardiya napryazheniya: otsenka prognoza i lecheniye. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;2:106-110.
6. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Pushkarev GS et al. Right ventricular dilatation in patients with coronary heart disease without myocardial infarction: According to the data of the Coronary Angiography Surgery Registry. *Therapeutic archive*. 2015;87(9):34-38. [published in Russian] DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587934-38> [PMid:26591550]
7. Netyazhenko VZ, Bidzilya PP. Structural myocardial changes in chronic heart failure of II functional class based on overweight and abdominal obesity. *Zaporozhye Medical Journal*. 2014;2(83):22-25. [published in Ukrainian] DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25234>
8. Tseluyko VY, Kreyndel KL. Clinical instrumental and genetic factors affecting the long-term prognosis in patients with coronary artery disease who underwent coronary artery stenting. *International Medical Journal*. 2013;19(4):12-15. [published in Russian]
9. Tsiganenko IV, Ovcharenko LK. Peculiarities of the clinical picture of microvascular angina, angina pectoris in pathologically entangled vessels and Prinzmetal angina. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2018;3(1 (10)):194-198. [published in Ukrainian] DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs03.01.194>
10. Shatkovska BV, Denina RV, Soloviy RD. Natriuretic peptide and acute coronary syndromes. *Molodyi vchenyi*. 2015;9(24):99-101. [published in Ukrainian]
11. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopolou V et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):510-518. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.1325> [PMid:27434402]

I.G. Kupnovytska, N.M. Romanyshyn

Focus on Stable Angina from the Perspective of Affected Coronary Artery Number and Structural and Functional Myocardial Changes

Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Abstract. The objective of the research was to study myocardial

hemodynamics and contractility, as well as N-terminal pro-brain natriuretic peptide secretion in the patients with chronic coronary artery disease depending on affected coronary artery number according to coronary angiography.

Materials and methods. The study included 62 patients with chronic coronary artery disease, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Among the examined patients, males prevailed – 52 (83.9%) individuals. The average age was 61.2 ± 1.2 years. The control group included 15 apparently healthy individuals with preserved gender and age proportions. The patients were randomized by the number of the affected coronary arteries and divided into 2 subgroups according to the results of coronary angiography. Subgroup I included 16 (25.8%) patients with single-vessel coronary artery disease; subgroup II comprised 46 (74.2%) patients with multivessel coronary artery disease.

Results and discussion. According to Holter monitoring, average and maximum heart rate, extrasystoles and episodes of ST-segment depression/elevation were more often found in the patients with multivessel coronary artery disease ($p < 0.05$). According to echocardiography, in the patients with coronary artery disease regardless of affected coronary artery number, hemodynamic indicators were higher as compared to healthy individuals ($p < 0.001$), while left ventricular ejection fraction was lower in the patients with multivessel

coronary artery disease ($p < 0.001$). Serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide exceeded reference value in both single-vessel coronary artery disease and multivessel coronary artery disease ($p < 0.001$); however, the secretion of this peptide increased in multivessel coronary artery disease ($p < 0.05$). There was observed a strong inverse correlation between left ventricular ejection fraction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the patients with multivessel coronary artery disease and a moderate correlation in the patients with single-vessel coronary artery disease.

Conclusions. The nature and severity of coronary artery disease clinical course are associated with the number of the coronary arteries affected by atherosclerotic plaques. In multivessel coronary artery disease, according to the results of clinical, functional and laboratory studies, there was observed persistent progression of coronary artery disease and, consequently, chronic heart failure that is the reason for the improvement of schemata for successful treatment of the disease.

Keywords: *chronic coronary artery disease; coronary arteries; Holter monitoring; echocardiography; N-terminal pro-brain natriuretic peptide*

Надійшла: 06.05.2019

Завершено рецензування: 13.05.2019

Прийнята до друку: 10.06.2019