

## АНОТАЦІЯ

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

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

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

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

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

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

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

Пацієнти, що входили до групи досліджуваних залежно від даних аналізів крові на гомоцистеїн та вітамін D (25 ОН), були розподілені на три групи:

1-а група – 25 хворих з нормальним рівнем ГЦ (до 10 мкмоль/л) та нормальним рівнем вітаміну D (більше 30 нг/мл): середній вік –  $(58,16 \pm 7,32)$  років. Чоловіків – 22 (88 %), жінок – 3 (12 %).

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

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

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

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

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

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

Вивчена морфологічна картина фрагментів аорти та великої підшкірної вени в пацієнтів з різними показниками рівня гомоцистеїну та вітаміну D

плазми крові. Зразки були отримані під час проведення операції аортокоронарного шунтування. У кожному спостереженні досліджувався внутрішній шар (інтима), при цьому приділяли увагу ендотелію, субендотеліальному шару та середньому шару (медії). Пацієнти з 1-ї групи дослідження мали у 78,5 % випадків гістологічну картину в межах норми зі збереженням структури венозної стінки, 2-ї групи – у 6 (22,2 %) пацієнтів та 3-ї групи – у 1 (7,69 %) випадку будова венозної стінки залишалася без змін. Також відзначено, що у пацієнтів 3-ї групи дослідження була більш виражена запальна інфільтрація стінки вени.

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

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

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

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

Цим дослідженням було встановлено позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією ГЦ ( $\gamma = 0,92$ ) та ступенем запальної реакції атеросклеротичної бляшки. Також виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D ( $\gamma = -0,81$ ) та ступенем запалення атеросклеротичної

бляшки. Пацієнти всіх груп дослідження мали хронічне запалення в атеросклеротичній бляшці, проте переважна кількість пацієнтів як 2-ї, так 3-ї груп дослідження мали загострення запального процесу атеросклеротичної бляшки, яке підтверджувалося наявністю сегментоядерних нейтрофілів (7-10 сегментів у 2 мм<sup>2</sup> бляшки), що відповідало 3 ступеню запальної реакції.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Доведений вплив дефіциту вітаміну D та ГГЦ на поширеність атеросклерозу.

Удосконалений діагностичний протокол передопераційного обстеження хворих на ішемічну хворобу серця.

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

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

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

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

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

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

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

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ  
ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Первый опыт аортокоронарного шунтирования на основании данных мультисрезовой компьютерной томографии сердца в сочетании с симультанными операциями (анализ непосредственных результатов) / А.С. Никоненко, А.А. Никоненко, К.О.Чмуль та ін. *Вісник серцево-судинний*. 2017. № 1(27). С. 29–33. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

2. Никоненко А.С., Никоненко А. О., Чмуль К.О., Осауленко В.В. Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis before directre vascularization myocard. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 1(106). С. 31–35. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

3. Сократительная функция миокарда ЛЖ при нарушении метаболизма гомоцистеина у больных ИБС / А. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль, В.В. Осауленко та ін. *Вісник серцево-судинний*. 2018. №3 (32). С. 17–23. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

4. Стимулирующий фактор роста (ST2), как предиктор развития сердечной недостаточности, у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования / А. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль та ін. *Sciences of Europe*. 2019. VOL 2, No 38. С. 58 – 62. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та

лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

5. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Вивчення функціонального стану міокарда лівого шлуночка у пацієнтів ішемічною хворобою серця із порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. №1(38). С. 62–69. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, здійснювала статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

6. Nikonenko O.S., Nikonenko A.O., Chmul K.O., Osaulenko V.V. The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance. *Запорозьки й медицинский журнал*. 2020. Т22, № 3(120). С. 303 – 308. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

7. Никоненко О.С., Никоненко А.О., Чмуль К.О., Осауленко В.В. Алгоритм диференційованого лікування пацієнтів ІХС до- та після аортокоронарного шунтування з порушенням метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. №2 (39). С. 22 – 28. (Дисертант проводила відбір пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

8. Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуль К. О., Осауленко В. В. Вивчення впливу порушення метаболізму гомоцистеїну та вітаміну D на розвиток деструктивних процесів судинної стінки. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2020. №3(40). С. 22–27. (Дисертант проводила відбір



*пацієнтів, брала участь у клінічному, інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

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

10. Оцінка якості життя пацієнтів на ІХС з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну, після аортокоронарного шунтування у віддаленому післяопераційному періоді / О. С. Никоненко, А. О. Никоненко, К. О. Чмуль, В. В. Осауленко. *Український медичний часопис*. 2020. Т.2, №6 (14). С.25–27.*(Дисертант проводила збір клінічного матеріалу та його статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*

11. Исследование уровней ГЦ и витамина D у больных ИБС и мультифокальным атеросклерозом и их прогностическое значение/ А.С. Никоненко, А.О. Никоненко, К.О. Чмуль та ін.XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О.О. Шалімова : зб. наук. робіт XXIV з'їзду хірургів України, м. Київ, 26 – 28 вер. 2018 р. Київ, 2018. С.403–404. *(Дисертант провела відбір пацієнтів, клінічне обстеження, брала участь у інструментальному обстеженні та лікуванні, дослідила лабораторно-інструментальні показники після проведеного лікування у динаміці, провела статистичний аналіз отриманих результатів, оформлення тез).*

12. Чмуль К.О. Вивчення нових маркерів ураження міокарду у пацієнтів з порушенням метаболізму вітаміну D та гомоцистеїну. *Травневі наукові*

*читання : XXX міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Луцьк, 12 травня 2020 р. Ч.4. Дніпро: ГО «НОК», 2020. С.41–45.*

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