

Є. Ю. Марушко <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>
Г. Б. Маньковський <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>
І. В. Zubovych <https://orcid.org/0009-0006-5762-588X>

МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

УДК 612.12-009.72:616-071

Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Zubovych

МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення залишаються важливими причинами смертності. Хоча черезшкірне коронарне втручання значно покращує лікування, резидуальні ішемічні скарги можуть зберігатися через коронарну мікрovasкулярну дисфункцію. Дослідження 65 пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання показало, що у 35,4% випадків персистує мікрovasкулярна дисфункція, асоційована з генералізованим тривожним розладом, що вказує на важливість комплексного підходу до лікування, включаючи контроль тривожності для зниження ішемічних симптомів.

Ключові слова: мікрovasкулярна стенокардія, черезшкірне коронарне втручання, тривожний розлад.

UDC 612.12-009.72:616-071

Ye. Yu. Marushko, G. B. Mankovskiy, I. V. Zubovych

MICROVASCULAR ANGINA IN PATIENTS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Coronary heart disease (CHD) remains a leading cause of mortality and disability among adults worldwide. Percutaneous coronary intervention (PCI) significantly improves the treatment of CHD, reducing disability and mortality. However, some patients continue to experience ischemic symptoms after successful PCI, which may be due to coronary microvascular dysfunction (MVD) – a key mechanism of microvascular angina.

The aim of the study – to assess coronary blood flow reserve and overall anxiety levels in patients with persistent myocardial ischemia after PCI.

Materials and methods. The study included 65 patients diagnosed with stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, who were treated at the National Institute of Cardiovascular Surgery in Ukraine in 2023. Despite successful PCI, some patients continued to exhibit ischemic symptoms post-procedure. Additional examinations, including exercise testing, stress echocardiography, and dipyridamole-enhanced echocardiography, were performed to evaluate coronary blood flow reserve (CFR). Anxiety levels were assessed using the “anxiety” subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results. All patients in the clinical group had a CFR below 2, confirming the presence of coronary MVD. The average HADS score in the clinical group was 10.5±1.1, indicating higher anxiety levels compared to the control group, where the average score was 6.9±0.6 ($p<0.05$). Clinically significant anxiety (≥ 11 points) was significantly more common in patients with microvascular angina than in the control group ($\chi^2 = 13.1$, $p<0.05$).

Conclusions. Residual myocardial ischemia in patients with CHD and stenosing coronary atherosclerosis after PCI is often due to microvascular angina. Clinically significant anxiety was observed in 35.4% of patients with microvascular angina, significantly higher than in the control group, highlighting the importance of addressing anxiety in the comprehensive management of these patients.

Key words: microvascular angina, percutaneous coronary intervention, anxiety.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) та ускладнення її нестабільного перебігу залишаються важливими епідеміологічними причинами смертності та непрацездатності дорослого населення у світі. Широке впровадження черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), як планового у разі стабільної стенокардії, так і ургентного у разі гострого коронарного синдрому, хоча і не вплинуло на захворю-

ваність ІХС, проте дозволило значно оптимізувати її лікування, зменшити інвалідизуючий вплив та смертність. Проте в клінічній практиці кожного лікаря-кардіолога є низка випадків успішної інтервенційної реваскуляризації міокарду при стенозуючому атеросклерозі коронарних артерій, але це не попереджує подальшу персистенцію ішемічних скарг пацієнта та об'єктивних даних за індуковану ішемію міокарда під час функціонального дослідження (тест з фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографія). Такий сценарій може мати місце навіть у разі ідеального ангиографічного результату ЧКВ, а причиною може бути коронарна мікро-

© Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Zubovych, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



васкулярна дисфункція – патогенетичний механізм мікроваскулярної стенокардії [1; 2].

Хоча провідним патогенетичним механізмом ішемії міокарда є обмеження кровотоку у серцевому м'язі внаслідок стенозу просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (що може бути усунуто шляхом хірургічної або інтервенційної реvascularизації), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому коронарному атеросклерозі досі є викликом для діагностичних та лікувальних можливостей сучасної медицини [3]. З 2020 року провідними кардіологічними товариствами Північної Америки та Європи виділена окрема група ішемічних станів – INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries) [1]. Основним її підкласом є мікроваскулярна стенокардія внаслідок коронарної мікроваскулярної дисфункції – парадоксальним спазмом або недостатньою вазодилатацією коронарних артерій у періоди підвищеної потреби міокарду в кровопостачанні та як наслідок – ішемією міокарда. Хоча в класичному варіанті мікроваскулярна стенокардія має місце у хворих без гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій, з'являється все більше даних, що стенозуючий вінцевий атеросклероз та коронарна мікроваскулярна дисфункція можуть співіснувати [4]. У таких випадках ІХС має поєднаний патогенетичний механізм ішемії, а усування лише стенозів епікардіальних коронарних артерій полегшує симптоми, проте нелікована коронарна мікроваскулярна дисфункція продовжує викликати резидуальні ішемічні скарги. Максимального ефекту в плані лікування ІХС такої поєднаної природи можна досягти тільки таким комплексним підходом, як: інтервенційна або хірургічна реvascularизація міокарда та призначення в комплексній терапії препаратів, що усувають коронарну мікроваскулярну дисфункцію [5; 6; 7]. При цьому пошук факторів, які можуть погіршувати перебіг мікроваскулярної стенокардії, є важливим компонентом комплексного підходу до таких пацієнтів. Підвищений рівень загальної тривожності внаслідок провокування вищого рівня катехоламінів крові може посилювати неадекватну реакцію коронарних артерій на вазодилатуючі стимули та теоретично – погіршувати перебіг мікроваскулярної стенокардії [8; 9].

Зважаючи на перераховані вище дані, **метою** нашої роботи було вивчення резерву коронарного кровотоку та рівня загальної тривожності у хворих з персистуючою ішемією міокарда після ЧКВ.

Матеріали та методи. Ці дослідження проводилися із дотриманням положень і принципів Гельсінської декларації щодо досліджень, до яких залучають людей (протокол засідання Комісії з питань біоетики № 12 від 15.05.2021 року). У дослідження були включені 65 пацієнтів, які проходили обстеження в Державній установі «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України» з 01.01.2023 по 31.12.2023 з приводу ІХС, яким було діагностовано стенозуючий атеросклероз

коронарних артерій, проведено успішне ЧКВ та у яких в післяпроцедуральний період продовжували персистувати ознаки ішемії міокарда. Серед учасників дослідження чоловіків було 23 (35,4%), жінок – 42 (64,6%). Середній вік хворих становив 58,9±4,1 року. Клінічна характеристика учасників під час поступлення представлена в таблиці 1.

Таблиця 1
Характеристика хворих на ішемічну хворобу серця

Характеристика пацієнтів	Хворі на ІХС (n=65)
Артеріальна гіпертензія	57 (87,7%)
Функціональний клас стенокардії I	15 (23,1%)
Функціональний клас стенокардії II	34 (52,3%)
Функціональний клас стенокардії III	16 (24,6%)
Середні значення NT pro-BNP, пг/мл	154,6±11,2
Цукровий діабет 2 типу	18 (27,7%)
Середня тривалість цукрового діабету, роки	3,8±0,3
Середні значення ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	58,9±4,1
Хронічне захворювання нирок	21 (32,3%)
Середнє значення ФВ ЛШ, %	61,2±4,1

Примітка. NT pro-BNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Як видно із даних таблиці 1, більшість хворих мали артеріальну гіпертензію. Трохи більше половини пацієнтів мали II функціональний клас стенокардії, тоді як I та III – по чверті учасників. Більш ніж ¼ пацієнтів хворіли на цукровий діабет 2 типу та хронічну хворобу нирок (ХХН).

Наведені пацієнти були відібрані за такими критеріями, як: клінічний діагноз ІХС під час поступлення, стенозуючий атеросклероз коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, повна реvascularизація міокарда шляхом ЧКВ із гарним ангіографічним результатом, подальша персистенція скарг, які відповідають стенокардії напруги, із доведеною індукованою ішемією міокарда.

Інвазивна коронарографія була проведена всім хворим та дозволила виявити одне судинне гемодинамічно значиме ураження коронарних артерій у 39 (60,0%) пацієнтів, двохсудинне – у 23 (35,4%) пацієнтів та трьохсудинне – у 3 пацієнтів. Було проведено повну інтервенційну реvascularизацію міокарда шляхом імплантації коронарних стентів з медикаментозним покриттям. При цьому 37 (56,9%) пацієнтам із 65 перед імплантацією коронарних стентів було проведено балонну коронарну ангіопластику для модифікації атеросклеротичних бляшок внаслідок їх вираженого кальцинозу. Ангіографічний результат у всіх випадках був гарним. Згідно з дизайном дослідження відібрані пацієнти мали в післяпроцедуральному періоді резидуальні скарги, що відповідали стенокардії напруги, проте в усіх випадках – суб'єктивно менш виражені, ніж перед ЧКВ. Оскільки включені у дослідження пацієнти повинні були мати доведену об'єктивними методами ішемію міокарда, їм проводився тест із

фізичним навантаженням (у 49 (75,4%) із 65 пацієнтів) або стрес-ехокардіографія (у 16 (24,6%) пацієнтів). Критерієм позитивного на ішемію міокарда результату у випадку стрес-тесту вважалося поєднання типових ішемічних скарг (біль/дискомфорт у ділянці серця або неадекватна навантаженню задишка) та зміни на електрокардіограмі у вигляді косонизхідної або горизонтальної депресії сегменту ST понад 1 мм або поява інверсії зубця T у мінімум 2 сусідніх відведеннях. Щодо стрес-ехокардіографії, то пробу проводили під час внутрішньовенного введення добутаміну в зростаючих дозах (10–20–30–40 мг/кг/хв), а критеріями індукції ішемії вважали появу зон розладів сегментарної скоротливості лівого шлуночка або зниження його скоротливості на фоні інфузії препарату. Тести на індуковану ішемію міокарда були позитивними у всіх випадках, що знову-таки було зумовлене дизайном дослідження.

Зважаючи на підтверджену ішемію міокарда у хворих із гарним результатом стентування коронарних артерій, ми запідозрили поєднання у таких пацієнтів стенозуючого коронарного атеросклерозу та коронарної мікрovasкулярної дисфункції. Для підтвердження учасникам проводилася ехокардіографія із в/в введенням дипіридамолу.

Ехокардіографія із внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Тест проводився в умовах моніторингу артеріального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. У лежачому положенні на лівому боці проводилися вихідні заміри показників strain, оцінювалась сегментарна скоротливість лівого шлуночка та проводилися виміри резерву коронарного кровотоку (описано нижче). Дипіридадол вводився внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвилини, надалі інфузію зупиняли на 4 хвилини і повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини, після чого проводили повторні заміри вказаних вище величин. У разі розвитку побічних ефектів від дипіридамолу в/в вводився амінофілін у дозі 120–240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначався доплерографічно під час ехокардіографії із в/в введенням дипіридамолу. Проводилася візуалізація передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двохкамерної позиції та вимірювалися максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамолу.

Коронарний резерв кровотоку визначали як:

$$iPKK = V_{max1} / V_{max0},$$

де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на фоні введення дипіридамолу, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу, $iPKK$ – індекс резерву коронарного кровотоку.

Показник $iPKK$ вважався нормальним у разі значення ≥ 2 (відсутність коронарної мікрovasкулярної дисфункції) та зниженим у разі < 2 (коронарна мікрovasкулярна дисфункція). Останній варіант у хворих із встановленою раніше ішемією міокарда та відсутністю значимих уражень коронарних артерій підтверджував діагноз мікрovasкулярна стенокардія (INOCA).

Наявність тривожного розладу визначали під час консультації клінічного психолога. В тому числі використовували субшкалу «Тривога» опитувальника госпітальної шкали тривоги та депресії HADS [10]. Інтерпретували за сумарним бальним показником (0–7 балів – відсутність достовірно виражених симптомів тривоги; 8–10 балів – субклінічно виражена тривога; 11 балів і вище – клінічно виражена тривога). Також використовували шкалу тривоги Бека [11]. Інтерпретували за сумою балів з відповідей на 21 питання таким чином: 0–5 балів – норма; 6–8 – легкий рівень тривоги; 9–18 – середній рівень тривоги; більше 19 балів – високий рівень тривоги.

Як група порівняння були відібрані 60 пацієнтів клініки, які проходили обстеження та були визнані умовно здоровими (без ІХС, кардіальної патології та артеріальної гіпертензії). Чоловіків серед них було 24 (40,0%), жінок – 36 (60,0%). Середній вік становив $55,3 \pm 0,4$ року.

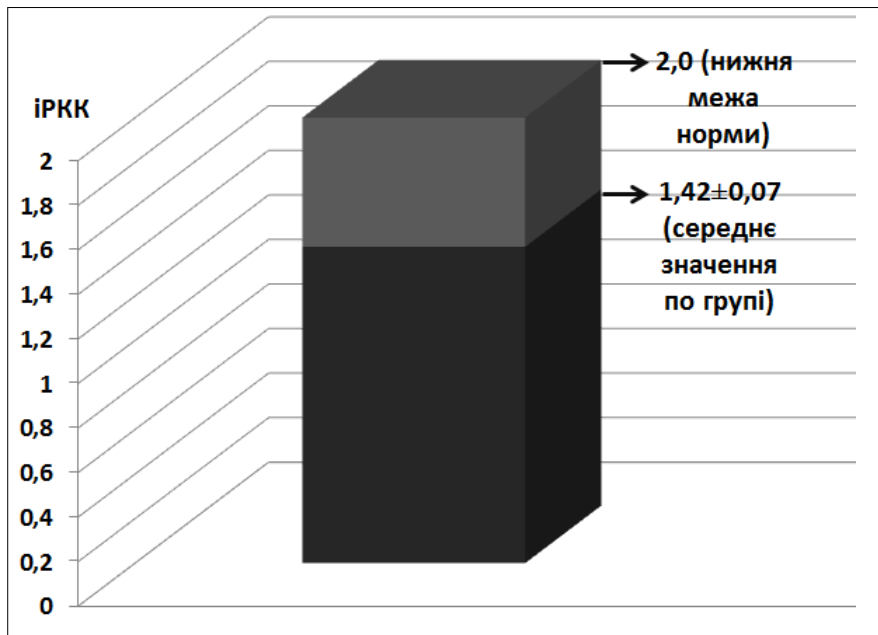
Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Stata 12. Для описової статистики кількісних параметрів визначали середню арифметичну (M) та стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD). Порівняння показників проведено за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. У всіх пацієнтів клінічної групи $iPKK$ був менше 2, середні значення цього показника представлені на діаграмі 1. Зважаючи на клінічно виразну та об'єктивно доведену ішемію міокарда після ЧКВ, гарний результат стентування коронарних артерій та знижений резерв коронарного кровотоку, пацієнтам клінічної групи було констатовано наявність мікрovasкулярної стенокардії, незважаючи на попередньо діагностований та в подальшому усунений стенозуючий вінцевий атеросклероз.

Окремо було проведено порівняння середніх показників індексу резерву коронарного кровотоку серед пацієнтів клінічної групи, яким було проведено балонну ангіопластику перед імплантацією коронарного стенту (37 (56,9%) із 65) та тим, яким було проведено пряме стентування (28 (43,1%) із 65). Середні показники індексу резерву коронарного кровотоку становили $1,39 \pm 0,08$ та $1,45 \pm 0,09$ відповідно. Таким чином, не було виявлено достовірної різниці між $iPKK$ при ЧКВ з предилатацією та без неї ($p > 0,05$).

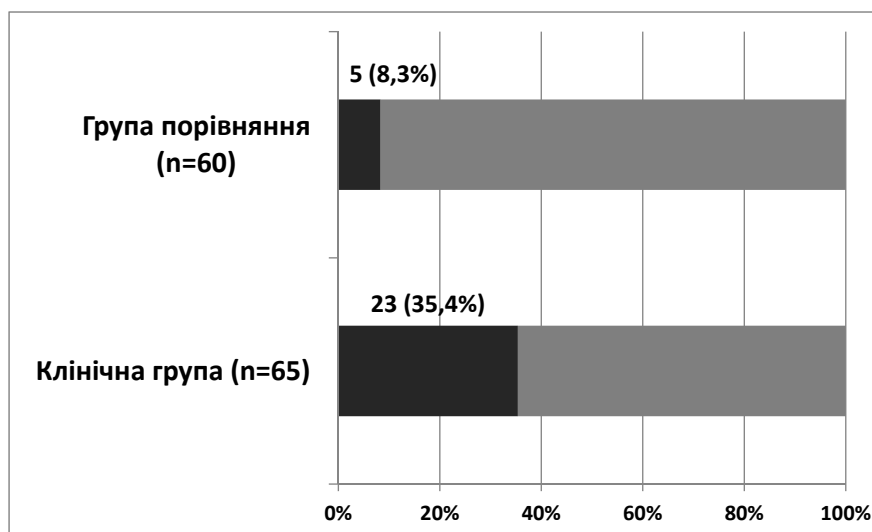
Проведене опитування з використанням субшкали «Тривога» опитувальника HADS показало середній бал $10,5 \pm 1,1$ у клінічній групі та $6,9 \pm 0,6$ у групі порівняння, що вказувало на статистично достовірну різницю між групами ($p < 0,05$, t-test). Схожі результати отримали щодо показників шкали тривоги Бека: середній бал – $15,3 \pm 1,3$ у клінічній групі та $6,8 \pm 0,7$ – в групі порівняння, що також вказувало на статистично достовірну різницю між групами ($p < 0,05$, t-test).

Комплексна оцінка за допомогою представлених шкал та консультації клінічного психолога дозволила виявити частоту генералізованого тривожного розладу в групах учасників (більшою мірою спиралися на діагноз клінічного психолога, який у тому числі враховував показники HADS та шкали тривоги Бека). Частота



Діаграма 1. Середнє значення індексу резерву коронарного кровотоку в клінічній групі порівняно з нижньою межею норми

Примітка: іРКК – індекс резерву коронарного кровотоку.



Діаграма 2. Частота генералізованого тривожного розладу у пацієнтів з мікровазулярною стенокардією (клінічна група) та умовно здорових (група порівняння)

випадків генералізованого тривожного розладу в клінічній групі та групі порівняння показана на діаграмі 2.

Як видно із даних діаграми 2, в групі пацієнтів з мікровазулярною стенокардією достовірно частіше трапляється генералізований тривожний розлад порівняно з умовно здоровими учасниками (χ^2 -square – 13,1, $p < 0,05$). Це може вказувати на зв'язок між підвищеним рівнем тривожності та розвитком мікровазулярної стенокардії. З теоретичної точки зору підвищена тривожність може призводити до більш високого базового рівня катехоламінів у крові та, як наслідок, до схиль-

ності коронарних артеріол до спазму або недостатньої дилатації в період підвищення потреби міокарда в кисні.

Висновки. Причиною резидуальної ішемії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та стенозуючий атеросклероз вінцевих судин після черезшкірного коронарного втручання є мікровазулярна стенокардія. У 35,4% хворих на мікровазулярну стенокардію спостерігається генералізований тривожний розлад, що достовірно вище за таку саму частоту серед умовно здорових людей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020; 41(37): 3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>.
2. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>.
3. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012; 33(6): 734–744. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>.
4. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018; 41(2): 185–193. <https://doi.org/10.1002/clc.22894>.
5. Tjoe B, Barsky L, Wei J, et al. Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2021; 88(10): 561–571. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20140>.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
7. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(4): 856–870. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa006>.
8. Sucato V, Madaudo C, Galassi AR. Classification, Diagnosis, and Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2022 Aug 8; 11(15): 4610. <https://doi.org/10.3390/jcm11154610>.
9. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018; 39(10): 840–849. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>.
10. Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C, Christodoulou C, Michalopoulou et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Ann Gen Psychiatry*. 2008; 7: 4. doi: 10.1186/1744-859X-7-4.
11. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988; 56, 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>.

Надійшла до редакції 28.08.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування ievgen.marushko@gmail.com