

заци и коррекции амбулаторного лечения пациентам было назначено три варианта терапии, в зависимости от которой и формировались основные клинические группы исследования: 1 группу составили 44 пациентов, получавших только оптимальную терапию ИБС, 2 группу - 50 больных, получавших L-аргинин L- глутамат в комплексной фармакотерапии, 3 группу - 48 больных, получавших препарат-тиотриазолин в дополнение к стандартной схеме лечения. Оценка функционального состояния печени у пациентов со стабильной ИБС в исследуемых группах показала превосходство группы с L-аргинином L-глутаматом по снижению цитолитического и холестатического синдромов: снижение АЛТ во 2-й группе было на 48,5 % ($p < 0,05$), а в группе 3 - на 31,1 % ($p < 0,05$); уровень АСТ снизился на 43,1 % ($p < 0,05$) и 28,6 %; уровень ГГТП снизился во 2 и 3 группе на 45,7 % ($p < 0,05$) и 29,6 % соответственно. Уровень ОХ у пациентов 2-й группы снизился на - 30,4 % ($p < 0,05$), а у пациентов 3-й группы - на 20,5 %. Средний уровень ТГ снизился на 46,8 % ($p < 0,05$) и 27,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Целевые уровни ЛПНП были достигнуты в 1-й группе в 41 % случаев, во 2-й группе - в 61 % пациентов и в 3-й группе - 49 %, ($p < 0,05$). Уровень ЛПВП у пациентов 2-й группы увеличился на 25,0 % ($p < 0,05$), а во 2-й группе - на 11,2 %. Антиишемический эффект двух метаболических препаратов был подтвержден 24-часовым мониторингом ЭКГ, но статистически не различался.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, L-аргинин L-глутамат, тиотриазолин, печень.

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE THERAPUTICAL EFFICACY OF L-ARGININE L-GLUTAMATE AND THIOTRIAZOLIN IN THE COMPLEX PHARMACOTHERAPY OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE

Yakovleva O. O., Semenchuk S. A.

Abstract. The optimal pharmacotherapy of ischemic heart disease (IHD) has been addressed from the perspective of cardiac hemodynamics improvement that is effective in preventing angina attacks but provide virtually no influence against pathogenetic links of the disease. That is why, the metabolic therapy has rightfully taken its leading place among the treatment plans for cardiovascular disease and has been included in the international guidelines. The purpose of the study was to compare effectiveness of L-arginine L-glutamate and thiotriazolol in the complex pharmacotherapy of stable IHD. In accordance with the objectives of the study, 142 subjects with stable IHD were screened. After the previous randomization and correction of outpatient treatment, patients were assigned three treatment options, depending on which the main clinical groups of the study were formed: the first clinical group consisted of 44 patients who received only optimal IHD therapy, the second group — 50 patients who received L-Arginine L-glutamate in the complex pharmacotherapy, the third group consisted of 48 patients who received the drug — thiotriazolol in addition to standart treatment regimen. The evaluation of the functional state of the liver in patients with stable IHD in the study groups showed superiority of the L-arginine L-glutamate group to decrease in cytolytic and cholestatic syndromes: reduction of ALT in group 2 was by 48,5 % ($p < 0,05$), while in group 3 — by 31,1 % ($p < 0,05$); the level of AST decreased by 43,1 % ($p < 0,05$) and 28,6 %; the level of GGP decreased in group 2 and 3 by 45,7% ($p < 0,05$) and 29,6% ($p < 0,05$) respectively. The level of TC in patients of the 2nd group decreased by — 30,4 % ($p < 0,05$), while in patients of group 3 - by 20,5 %. The mean TG level decreased by 46,8 % ($p < 0,05$) and 27,1 % respectively. Target levels of LDL-C were achieved in the 1st group in 41 % cases, in the 2nd group — in 61 % of patients and in group 3 — 49 %, ($p < 0,05$). The level of HDL-C in patients of group 2 increased by 25,0 % ($p < 0,05$), while in group 2 - by 11,2 % ($p < 0,05$). The anti-ischemic effect of both metabolic drugs was confirmed with 24-hour ECG monitoring, but did not statistically differ.

Key words: ischemic heart disease, L-arginine L-glutamate, thiotriazolol, liver.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 27.03.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-215-220

УДК 616.12-008.331.1-005.4-008.315-036.1:616.125-008.313-037:616.15-07

Яловенко М. І., Ханюков О. О.

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВИСОКОЧУТЛИВОГО С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПЛАЗМИ КРОВІ ТА СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України» (м. Дніпро)**

Y.marusia@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми кафедри «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця в поєднанні з коморбідними станами», № державної реєстрації 0117u004729, термін виконання 01.2017-12.2020.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою аритмією у клінічній практиці, що пов'язана із зростанням інвалідності і смертності. Кількість хво-

рих продовжує неспинно зростати та на даний час становить 3% населення європейської популяції [1]. Поширення ФП пов'язують не тільки зі збільшенням середнього віку населення, а й з коморбідністю захворювань та розповсюдженістю факторів ризику (ФР). У 2/3 пацієнтів виразність симптоматики, що пов'язана з ФП, значно впливає на якість життя та призводить до збільшення кількості госпіталізацій, проте у 1/3 випадків перебіг ФП має безсимптомний характер, що ускладнює своєчасну діагностику та початок лікування [2].

В літературних оглядах представлено все більше доказів того, що субстратом для розвитку ФП є супутні серцево-судинні захворювання та додаткові ФР, що підвищують імовірність розвитку ФП та її трансформацію до постійної форми. За даними British Heart Rhythm Society, фактори ризику ФП розподіляються на модифіковані та не модифіковані [3]. До не модифікованих відносяться: вік, чоловіча стать, етнічність, генетична схильність до розвитку ФП. Модифіковані ФР розподіляються на найбільш досліджені, найменш досліджені та нові ФР, що представлені на **рис. 1**.

За даними реєстру RecordAF, до якого увійшли 2137 пацієнтів з пароксизмальною та постійною формами ФП (тривалість спостереження складала 12 місяців), у

несприятливий прогноз у здорових осіб середнього та похилого віку, а також у хворих з серцево-судинними захворюваннями [6].

Основними маркерами хронічного запалення у пацієнтів з атеросклерозом є високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ) та цитокіни. При наявності хронічного запального процесу змінюється стан системи цитокінів, що проявляється в підвищенні рівня вч-СРБ та прозапальних цитокінів в плазмі крові: інтерлейкін – 1 (ІЛ-1), інтерлейкін – 6 (ІЛ-6).

Метою дослідження було оцінити прогностичний потенціал високочутливого С-реактивного білка та цитокінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10) як основних маркерів хронічного запалення

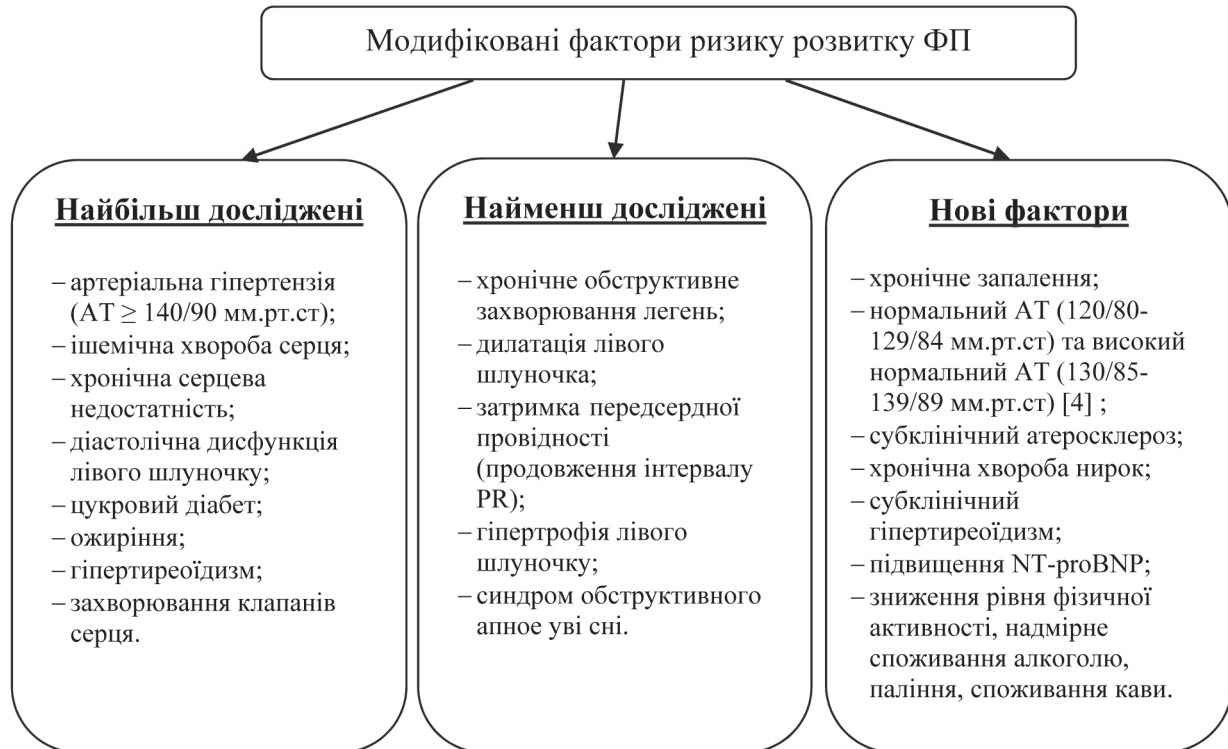


Рис. 1. Модифіковані фактори ризику розвитку ФП.

318 (15%) пацієнтів спостерігалось прогресування ФП, що було пов'язано зі збільшенням віку, частотою госпіталізацій через серцево-судинні причини, наявністю артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічної серцевої недостатності (ХСН), інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) в анамнезі. Багатофакторний аналіз продемонстрував, що наявність в анамнезі АГ (відношення шансів (ВШ) = 1,5; 95% ДІ 1,1-2,0, $p = 0,01$), ХСН (ВШ = 2,2; 95% ДІ 1,7-2,9, $p < 0,001$) і висока ЧШС (ВШ = 3,3; 95% ДІ 2,4-4,6, $p < 0,0001$) були незалежними предикторами прогресування ФП [5].

Запальні процеси відіграють істотну роль у процесі формування як самої атеросклеротичної бляшки, так і пошкодження стабільної атероми з подальшою атеросклеротичною оклюзією, що призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень. Все більше накопичується даних, що вказують на теорію хронічного запалення як основну причину прогресування серцево-судинних захворювань. Встановлено, що лабораторні ознаки активної запальної реакції свідчать про

для передбачення виникнення порушення ритму за типом постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС та ХСН.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 78 хворих з АГ, ІХС та ХСН. Хворі були шпиталізовані до кардіологічного та терапевтичного відділень КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11» Дніпропетровської міської ради. Середній вік обстежених становив $66,3 \pm 1,0$ років, серед них переважали чоловіки – 43 (55,1%) пацієнтів. Хворі були поділені на 2 групи. До 1 групи ($n=42$) увійшли хворі на АГ, ІХС, ХСН та постійну форму ФП (21 чоловік та 21 жінка, середній вік – $68,0 \pm 1,2$ роки). Групу 2 ($n=36$) склали хворі на АГ, ІХС та ХСН без ФП (22 чоловіки та 14 жінок, середній вік – $64,3 \pm 1,5$ років).

У дослідження не включали пацієнтів з хронічною СН II Б або III стадії/ IV ФК за NYHA; гострим коронарним синдром, перенесеним інфарктом міокарда за останні 6 місяців; кардіоміопатіями; гемодинамічно значущими вадами серця; гострим порушенням мозкового кровообігу; швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73м²; пацієнтів з онкологічними захворюваннями та осіб, що зловживали алкоголем та сильнодіючими психотропними речовинами.

На етапі включення до дослідження всім хворим проводили загальноклінічні обстеження: збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання АТ при надходженні до стаціонару, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, визначали лабораторні показники (загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові). Додатково методом імуноферментного аналізу визначали рівні високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ), інтерлейкіну – 1 (ІЛ-1), інтерлейкіну – 6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну – 10 (ІЛ-10). Реєстрували 12-канальну електрокардіографію (ЕКГ), проводили добуве моніторування ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію серця (Ехо-КГ).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів статистичних програм Statistica v.6.1 (серійний номер AGAR909E415822FA) і MedCalc Statistical Software v.11.5.0. (free trial). Гіпотезу щодо нормальності розподілу кількісних ознак перевіряли за критеріями Ліллієфорса і Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі даних використовували середню арифметичну (M), стандартну похибку (m), критерій Стюдента (t); при інших розподілах – медіану (Me), квартилі (25% – 75%), критерій Манна-Уїтні (U). Порівняння відносних величин проводили за критерієм Хі-квадрат Пирсона (χ^2) і точним критерієм Фішера (ТКФ). Наявність взаємозв'язків між досліджуваними даними встановлювали за результатами кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs). Для виявлення предикторів виникнення порушення ритму за типом постійної форми ФП використовували логістичну регресію з обчисленням показників відношення шансів (ВШ, англ. odds rates – OR) і ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) з побудовою характеристичних кривих і розрахунком площі під кривою (AUC), показників чутливості (ЧТ) і специфічності (СП) з 95% довірчими інтервалами (ДІ).

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) для всіх видів аналізу встановлювалось на рівні < 0,05 (5%) [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Для виконання завдання дослідження у обох групах пацієнтів був проведений детальний аналіз анамнезу, клінічного стану та параметрів гемодинаміки. Групи були статистично порівняними за статтю, віком, індексом маси тіла пацієнтів (1 група – 30,4±1,1 кг/м², 2 група – 29,9±0,8 кг/м²), функціональним класом стабільної стенокардії (p > 0,05). Водночас, обидві групи достовірно відрізнялися за тривалістю АГ: у 1 групі показник сягав 13,1±0,7 року у порівнянні з 2 групою – 9,1±0,8 року відповідно (p < 0,001).

Перебіг постійної форми ФП характеризувався тривалим анамнезом: 10 і більше років – 22/42 (52,4%) пацієнтів, 5-9 років – 17/42 (40,5%), до 5 років – 3/42 (7,1%); в середньому – 10,2±0,6 років. Виразність симптомів аритмії за шкалою EHRA, що відповідали I класу, визначено у 14/42 (33,3%) пацієнтів, II класу – у 15/42 (35,7%) та III класу – у 13/42 (31,0%) хворих відповідно.

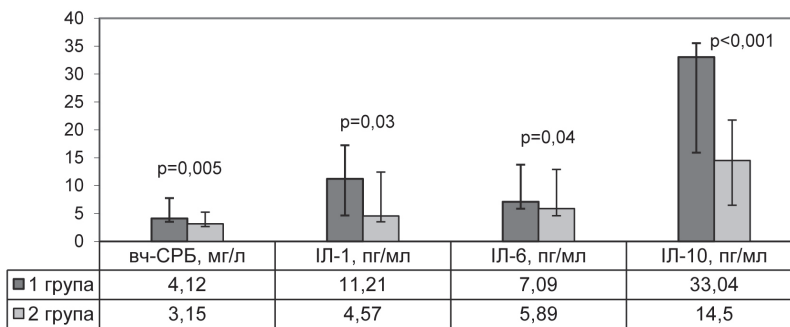


Рис. 2. Середні рівні вч-СРБ та цитокінів (медіана, квартилі) у пацієнтів груп дослідження.

Аналіз показників високочутливого С-реактивного білка та цитокінів у групах дослідження показав наявність прямого зв'язку між вираженістю хронічного запалення і постійною формою ФП: для вч-СРБ ($r_s = +0,32$; p = 0,005), ІЛ-1 ($r_s = +0,24$; p = 0,03), ІЛ-6 ($r_s = +0,23$; p = 0,04), ІЛ-10 ($r_s = +0,42$; p < 0,001). Середні рівні зазначених показників у пацієнтів, які мали порушення ритму за типом постійної форми ФП, були достовірно вищими порівняно з 2 групою хворих: вч-СРБ (4,12 мг/л [3,51; 6,77] проти 3,15 мг/л [2,67; 5,24], p=0,005), ІЛ-1 (11,21 пг/мл [4,64; 17,24] проти 4,57 пг/мл [3,52; 12,44], p=0,03), ІЛ-6 (7,09 пг/мл [5,87; 13,77] проти 5,89 пг/мл [4,61; 12,90], p=0,04), ІЛ-10 (33,04 пг/мл [15,91; 35,54] проти 14,50 пг/мл [6,49; 21,74], p<0,001) (рис. 2).

Виявлені закономірності стали підставою для визначення прогностичного потенціалу маркерів хронічного запалення для оцінки ризику виникнення порушення ритму за типом постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС та ХСН.

За допомогою ROC-аналізу визначені оптимальні точки відсікання (cut off) для досліджених показників, що характеризують розвиток ФП (табл. 1). Встановлено, що найкращі операційні характеристики для прогнозування має підвищення рівня вч-СРБ в плазмі крові до 3,18 мг/л і вище (площа під ROC-кривою AUC=0,687; 95% ДІ 0,572-0,787; ЧТ=92,9%; СП=52,8%), рівня ІЛ-1 в плазмі крові $\geq 8,64$ пг/мл (AUC=0,640; 95% ДІ 0,523-0,745; ЧТ=61,9%; СП=72,2%), рівня ІЛ-6 в плазмі крові $\geq 5,34$ пг/мл (AUC=0,633; 95% ДІ 0,516-0,739; ЧТ=88,1%; СП=47,2%), рівня ІЛ-10 в плазмі крові $\geq 23,0$ пг/мл (AUC=0,745; 95% ДІ 0,633-0,837; ЧТ=66,7%; СП=86,1%).

Таблиця 1.

Оцінка факторів ризику розвитку постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС, ХСН за даними ROC-аналізу

Фактор ризику	ROC-аналіз				p ²
	Точка відсікання	Площа під кривою ROC (AUC, 95% ДІ)	ЧТ ¹ (95% ДІ), %	СП ¹ (95% ДІ), %	
вч-СРБ, мг/л	$\geq 3,18$	0,687 (0,572-0,787)	92,9 (80,5 - 98,4)	52,8 (35,5 - 69,6)	0,002
ІЛ-1, пг/мл	$\geq 8,64$	0,640 (0,523-0,745)	61,9 (45,6 - 76,4)	72,2 (54,8 - 85,8)	0,025
ІЛ-6, пг/мл	$\geq 5,34$	0,633 (0,516-0,739)	88,1 (74,4 - 96,0)	47,2 (30,4 - 64,5)	0,034
ІЛ-10, пг/мл	$\geq 23,0$	0,745 (0,633-0,837)	66,7 (50,5 - 80,4)	86,1 (70,5 - 95,3)	<0,001

Примітки: ЧТ¹, СП¹ – показники чутливості і специфічності з 95% довірчим інтервалом; p² – рівень прогностичної значимості AUC.

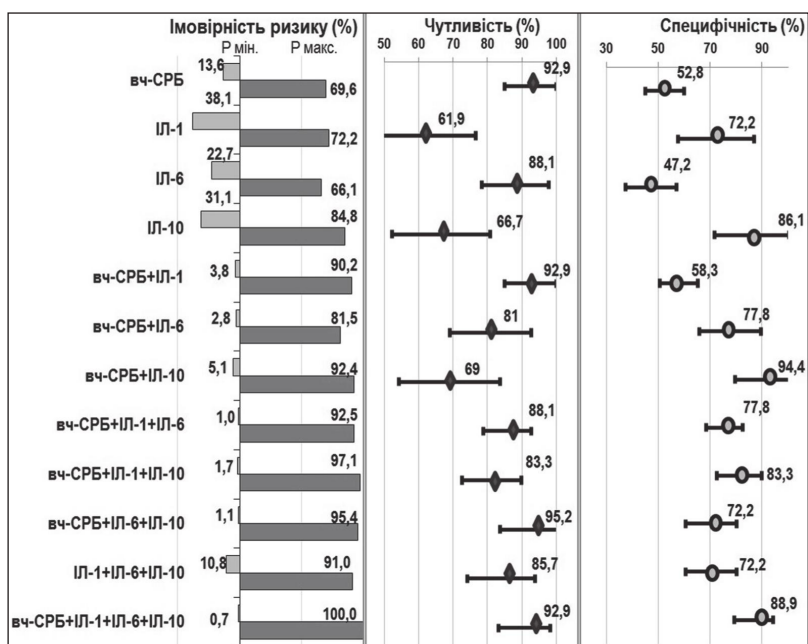


Рис. 3. Показники ефективності прогнозування ризику розвитку постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС, ХСН за комбінацією факторів (багатофакторний логіт-аналіз).

За результатами однофакторного логіт-регресійного аналізу встановлено, що при досягненні визначеного за допомогою ROC-аналізу критичного значення вч-СРБ $\geq 3,18$ мг/л шанси розвитку постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС та ХСН достовірно зростають в 14,53 рази (ВШ = 14,53; 95% ДІ 3,71-56,96), а імовірність настання такої події досягає Рмакс. = 69,6%. За умови визначення у пацієнта концентрації ІЛ-1 в плазмі крові понад 8,63 пг/мл ризик зростає в 4,22 рази (ВШ = 4,22; 95% ДІ 1,59-11,20), досягаючи 72,2% імовірності. Якщо рівень ІЛ-6 в плазмі крові перевищує 5,33 пг/л, то ВШ=6,62; 95% ДІ 2,08-21,10; Рмакс. = 66,1%. Для рівня ІЛ-10 в плазмі крові понад 22,9 пг/л ВШ =12,40; 95% ДІ 3,89-39,57; Рмакс. = 84,9%). Водночас, як свідчать дані **табл. 1 і 2**, при значеннях показників нижче критичного рівня ризик виникнення порушення ритму у пацієнтів з АГ, ІХС та ХСН залишається високим (Рмін. варіює від 13,6% до 38,1%), а операційні характеристики методу прогнозування (чутливість і специфічність) здебільшого не задовольняють критеріям високих оцінок. Найбільшу чутливість мають показники вч-СРБ (92,9%) і ІЛ-6 (88,1%), а найкращу специфічність – рівні ІЛ-10 (86,1%), (**табл. 2**). Все це вимагає проводити прогнозування з урахуванням кількох факторів.

Оцінка факторів ризику розвитку постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС, ХСН за даними однофакторного логістичного аналізу

Фактор ризику	Точка відсікання (критичний рівень)	Логістична регресія		
		ВШ ¹ (95% ДІ)	Рмакс./ Рмін. ² (%)	Адекватність регресії ³
вч-СРБ, мг/л	$\geq 3,18$	14,53 (3,71-56,96)	69,6/13,6	$\chi^2=21,39$; $p<0,001$
ІЛ-1, пг/мл	$\geq 8,64$	4,22 (1,59-11,20)	72,2/38,1	$\chi^2=9,31$; $p=0,002$
ІЛ-6, пг/мл	$\geq 5,34$	6,62 (2,08-21,10)	66,1/22,7	$\chi^2=12,34$; $p<0,001$
ІЛ-10, пг/мл	$\geq 23,0$	12,40 (3,89-39,57)	84,9/31,1	$\chi^2=23,8$; $p<0,001$

Примітки: ВШ¹ (95% ДІ) – відношення шансів з 95% довірчим інтервалом; Р макс./ Р мін.² – імовірність ризику розвитку ФП при досягненні/ не досягненні критичного рівня показника; Адекватність регресії³ – показники адекватності моделі логістичної регресії.

Шляхом побудови багатофакторних логістичних регресій нами розраховані імовірності і операційні характеристики методу прогнозування ризику розвитку постійної форми ФП у пацієнтів з АГ, ІХС та ХСН за сукупною дією маркерів запалення (**рис. 3**).

Встановлено, що при досягненні визначених за допомогою ROC-аналізу критичних рівнів показників вч-СРБ і будь-якого з вивчених цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 або ІЛ-10) очікувана імовірність ризику (Рмакс.) розвитку ФП підвищується до 81,5% – 92,4%, а імовірність невизначеного прогнозу (Рмін.) не перевищує 5%. Найбільший прогностичний потенціал мають 3-4 факторні моделі, які обов'язково враховують високі рівні вч-СРБ у плазмі крові. Так, при значеннях показників вч-СРБ, ІЛ-1 і ІЛ-10 вище критичного рівня імовірність ризику складає 97,1% з показниками чутливості і специфічності – 83,3% (95% ДІ 72,1-94,6%) і 83,3% (95% ДІ 71,2-95,5%), а при урахуванні високих значень усіх 4 факторів імовірність виникнення порушення ритму зростає до 100% з чутливістю 92,9% (95% ДІ 85,1-100%), специфічністю – 88,9% (95% ДІ 78,6-99,2%).

Висновки

- У пацієнтів з АГ, ІХС, ХСН та постійною формою ФП виявлено достовірне (у порівнянні з особами без наявності ФП) підвищення в плазмі крові рівня вч-СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-10, що свідчить про наявність більш активного хронічного системного запалення.
- Встановлено, що підвищені рівні у плазмі крові вч-СРБ $\geq 3,18$ мг/л, ІЛ-1 $\geq 8,64$ пг/мл, ІЛ-6 $\geq 5,34$ пг/мл та ІЛ-10 $\geq 23,0$ пг/мл суттєво збільшують шанси розвитку ФП і можуть слугувати прогностичними маркерами виникнення порушення ритму за типом постійної ФП у хворих на АГ, ІХС та ХСН.
- Визначено, що прогностичний потенціал маркерів запалення для оцінки імовірності розвитку ФП підвищується до 91,0-100% при одночасному врахуванні даних досліджень 3-4 факторів (з варіюванням показників чутливості від 83,3% до 95,2%, специфічності – від 72,2% до 88,9%).

Перспективи подальших досліджень. Отримані

результати дослідження продемонстрували наявність хронічного запалення у пацієнтів з фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю. Це свідчить про необхідність подальшого створення персоналізованої прогностичної моделі на основі інструментальних та лабораторних характеристик пацієнта для передбачення виникнення постійної форми фібриляції передсердь для підвищення ефективності лікування та покращення прогнозу у цієї категорії хворих.

Література

1. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23982711>
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900699>
3. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, Rienstra M, Gelder IC. Risk factor management of atrial fibrillation. *Arrhythmia and Electrophysiology Review*. 2018;7(2):118–27. DOI: [org/10.15420/aer.2018.18.2](https://doi.org/10.15420/aer.2018.18.2). Available from: <https://www.aerjournal.com/articles/risk-factor-management-atrial-fibrillation>
4. Bryan W, Mancaï G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for management of atrial hypertension. *Eur Heart J* 2018;00:1–98. Available from: [doi:10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).
5. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, Dorian P, Kowey PR, Le Heuzey JY, et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163(5):887–93. DOI: [10.1016/j.ahj.2012.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.02.015). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22607868>.
6. Khanyukov OO. Sostoyaniye sistemy tsitokinov i uroven s-reaktivnogo belka plazmy krovi u patsiyentov s multifokalnym aterosklerozom, kotorym planirovalos provedeniye rekonstruktivnykh operativnykh vmeshatelstv na sosudakh nizhnikh konechnostey. *Bukovinskiy meditsinskiy vesnik*. 2012;16(1):93–6. Available from: [https://www.bsmu.edu.ua/files/BMV/BMV-2012-16-01\(61\)/BMV1_093.pdf](https://www.bsmu.edu.ua/files/BMV/BMV-2012-16-01(61)/BMV1_093.pdf) [in Russian].
7. Rebrova OJu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva: Mediasphera; 2002. 312 s. [in Russian].

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВИСОКОЧУТЛИВОГО С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ПЛАЗМИ КРОВІ ТА СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ДЛЯ ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Яловенко М. І., Ханюков О. О.

Резюме. Обстежено 78 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Середній вік обстежених становив $66,3 \pm 1,0$ років. До 1 групи ($n=42$) увійшли хворі на АГ, ІХС, ХСН та постійну форму фібриляції передсердь (ФП). Групу 2 ($n=36$) склали хворі на АГ, ІХС та ХСН без ФП. **Висновки.** У пацієнтів з АГ, ІХС, ХСН та постійною формою ФП виявлено достовірне (у порівнянні з особами без наявності ФП) підвищення в плазмі крові рівня вч-СРБ, ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-10, що свідчить про наявність більш активного хронічного системного запалення. Встановлено, що підвищені рівні у плазмі крові вч-СРБ $\geq 3,18$ мг/л, ІЛ-1 $\geq 8,64$ пг/мл, ІЛ-6 $\geq 5,34$ пг/мл та ІЛ-10 $\geq 23,0$ пг/мл суттєво збільшують шанси розвитку ФП і можуть слугувати прогностичними маркерами виникнення порушення ритму за типом постійної ФП у хворих на АГ, ІХС та ХСН. Визначено, що прогностичний потенціал маркерів запалення для оцінки імовірності розвитку ФП підвищується до 91,0–100% при одночасному врахуванні даних досліджень 3–4 факторів (з варіюванням показників чутливості від 83,3% до 95,2%, специфічності – від 72,2% до 88,9%).

Ключові слова: фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, хронічне системне запалення, цитокіни, прогноз.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПЛАЗМЫ КРОВИ И СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Яловенко М. И., Ханюков А. А.

Резюме. Обследовано 78 больных с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), средний возраст — $66,3 \pm 1,0$ лет. В 1 группу ($n = 42$) вошли больные с АГ, ИБС, ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП). Группу 2 ($n = 36$) составили лица с АГ, ИБС и ХСН без нарушения ритма сердца. **Выводы.** У пациентов с АГ, ИБС, ХСН и постоянной формой ФП выявлено достоверное (по сравнению с лицами без наличия ФП) повышение в плазме крови уровня вч-СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10, что свидетельствует о наличии более активного хронического системного воспаления. Установлено, что повышенные уровни в плазме крови вч-СРБ $\geq 3,18$ мг/л, ИЛ-1 $\geq 8,64$ пг/мл, ИЛ-6 $\geq 5,34$ пг/мл и ИЛ-10 $\geq 23,0$ пг/мл существенно увеличивают шансы развития ФП и могут служить прогностическими маркерами возникновения нарушения ритма по типу постоянной ФП у больных АГ, ИБС и ХСН. Определено, что прогностический потенциал маркеров воспаления для оценки вероятности развития ФП повышается до 91,0–100% при одновременном учете данных исследований 3–4 факторов (с вариацией показателей чувствительности от 83,3% до 95,2%, специфичности — от 72,2% до 88,9%).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническое системное воспаление, цитокіни, прогноз.

THE PROGNOSIS SIGNIFICANCE OF BLOOD PLASMA LEVELS OF HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN AND THE SYSTEM OF CYTOKINES FOR THE ASSESSMENT OF RISK OF ATRIAL FIBRILLATION DEVELOPING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CORONARY ARTERY DISEASE AND HEART FAILURE

Yalovenko M. I., Khaniukov O. O.

Abstract. The object of study was to evaluate the predictive potential of high-sensitivity C-reactive protein and cytokines (interleukin-1, interleukin-6 and interleukin-10) as the main markers of chronic inflammation to predict the development of a permanent form of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension, coronary artery disease and heart failure.

Object and methods. 78 patients were examined; the average age was $66,3 \pm 1,0$. The 1st group included 42 patients with permanent form of atrial fibrillation (AF), arterial hypertension (AH), coronary artery disease (CAD) and

heart failure (HF). The 2nd group consisted of 36 patients with AH, CAD, HF without heart rhythm disturbances. Both groups' patients were comparative by age, sex and clinical manifestation.

Results. The analysis of high-sensitivity C-reactive protein and cytokines in the study group showed a significant positive correlation between the severity of chronic inflammation and permanent form of AF for hs-CRP ($r_s = +0,32$; $p = 0,005$), IL-1 ($r_s = +0,24$; $p = 0,03$), IL-6 ($r_s = +0,23$; $p = 0,04$), IL-10 ($r_s = + 0,42$; $p < 0,001$). Average levels of these parameters in patients who have permanent form of AF were significantly higher compared with the 2nd group of patients: hs-CRP (4,12 mg/l [3,51; 6,77] vs 3,15 mg/l [2,67; 5,24], $p = 0,005$), IL-1 (11,21 pg/ml [4,64; 17,24] vs 4,57 pg/ml [3,52; 12,44], $p = 0,03$), IL-6 (7,09 pg/ml [5,87; 13,77] vs 5,89 pg/ml [4,61; 12,90], $p = 0,04$), IL-10 (33,04 pg/ml [15,91; 35,54] vs 14,50 pg/ml [6,49; 21,74], $p < 0,001$).

Through the ROC analysis, optimal cut off points were determined for the studied parameters that characterize the development of AF. It has been established that the best performance characteristics for the prediction of AF have an increase in the level of hs-CRP in plasma up to 3,18 mg/l and above (area under the ROC curve AUC = 0,687; 95% CI 0,572-0,787; sensitivity = 92,9%; specificity = 52,8%), the level of IL-1 in the plasma $\geq 8,64$ pg/ml (AUC = 0,640; 95% CI 0,523-0,745; sensitivity = 61,9%; specificity = 72,2%); level IL-6 in plasma $\geq 5,34$ pg/ml (AUC = 0,633; 95% CI 0,516-0,739; sensitivity = 88,1%; specificity = 47,2%); IL-10 levels in plasma $\geq 23,0$ pg/ml (AUC = 0,745; 95% CI 0,633-0,837; sensitivity = 66,7%; specificity = 86,1%).

According to the results of one-factor logit-regression analysis, it was found that in achieving the critical value of hs-CRP $\geq 3,18$ mg/l determined by means of the ROC analysis, chances of developing a permanent form of AF in patients with AH, CAD and HF significantly increase in 14,53 times (hazard ratio (HR)) = 14,53; 95% CI 3,71-56,96), and the probability of occurrence of such an event achieve Pmax. = 69,6%. Provided the determination of IL-1 in blood plasma of more than 8,63 pg/ml the probability of the risk increases in 4,22 times (HR = 4,22; 95% CI 1,59-11,20, achieving Pmax. = 72,2%. If the level of IL-6 in blood plasma exceeds 5,33 pg/ml, then HR = 6,62; 95% CI 2,08-21,10; Pmax. = 66,1%. For the level of IL-10 in blood plasma over 22,9 pg/ml HR = 12,40; 95% CI 3,89-39,57; Pmax. = 84,9%).

Conclusion. Thus, we have found the reliable increase of hs-CRP, IL-1, IL-6, IL-10 in blood plasma levels in patients with permanent form of AF and AH, CAD, HF (in comparison with patients without AF) that indicates the presence of more active chronic systemic inflammation. It has been determined that the increasing of levels of hs-CRP $\geq 3,18$ mg/l, IL-1 $\geq 8,64$ pg/ml, IL-6 $\geq 5,34$ pg/ml, IL-10 $\geq 23,0$ pg/ml in blood plasma essentially increases chances of AF development and could be used as predictive markers for the occurrence of permanent AF in patients with AH, CAD, HF. It has also been determined that the predictive potential of inflammatory markers for evaluating the probability of AF development increases to 91,0-100% in case simultaneously taking into account 3-4 factors of inflammation (with indicative sensitive variations 83,3% to 95,2%, specificity — from 72,2% to 88,9%).

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease, heart failure, chronic inflammation, cytokines, prognosis.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 25.03.2019 року