

Вплив порушення міокардіальної скоротливості на коронарний резерв і запальні процеси при хронічному коронарному синдромі

В. К. Ташчук^{ID}*A-F, Р. А. Бота^{ID}A,B,C,D

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок порушення міокардіальної скоротливості в умовах хронічного коронарного синдрому зі станом коронарного резерву, ступенем виразності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи. Обстежили 120 хворих на стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу (ФК). Пацієнтів поділили на дві групи: до першої увійшли 65 хворих із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\geq 55\%$; у другу – 55 осіб із ФВ ЛШ $< 55\%$. Методи дослідження включали клінічний огляд, інструментальне обстеження, аналіз ліпидограми, біомаркерів запалення, показників функціонального стану ендотелію, даних гемограми та рівнів лейкоцитарних маркерів запалення, а також анкетування.

Результати. У пацієнтів групи 2 порівняно з хворими із групи 1 виявили збільшення розмірів лівого передсердя ($p < 0,001$), правого шлуночка ($p = 0,027$) та достовірно нижчу ФВ ЛШ ($50,16 \pm 0,42\%$ проти $58,77 \pm 0,41\%$; $p < 0,001$); потовщення комплексу інтима-медіа у правій ($p = 0,003$) і лівій ($0,017$) загальній сонній артерії; вірогідно нижчі значення порогового навантаження ($p = 0,008$) і толерантності до фізичного навантаження ($p = 0,004$); достовірно нижчі показники варіабельності серцевого ритму – SDNN (стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N–N протягом 24 год; $p = 0,046$).

Хворі групи 2 характеризувалися вираженішою активністю хронічного запалення низького ступеня, що виявили за збільшенням вмісту лейкоцитів ($p = 0,024$), нейтрофілів ($p < 0,001$) і зменшенням концентрації лімфоцитів ($p = 0,021$); більш вираженим підвищенням рівня лейкоцитарних маркерів запалення, зокрема співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів ($p < 0,001$), співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів ($p = 0,004$), індексу системного імунного запалення ($p < 0,001$), індексу системної реакції запалення ($p < 0,001$) та сукупного індексу системного запалення ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів групи 1.

У пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ визначили вищий рівень фібриногену ($p < 0,001$), сечової кислоти ($p = 0,002$), високочутливого С-реактивного білка ($p = 0,007$) та ендотеліну-1 ($p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками у пацієнтів із ФВ ЛШ $\geq 55\%$.

Висновки. Пацієнти із ФВ ЛШ $< 55\%$ потребують ретельного моніторингу та інтенсивнішого лікування, що спрямоване на зниження запального процесу.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, запалення, хронічний коронарний синдром, стабільна стенокардія, біомаркери запалення, ендотеліальна дисфункція, лейкоцитарні маркери запалення, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність, ожиріння.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 4(145). С. 269-274

*E-mail: vtashchuk@ukr.net

Effect of impaired myocardial contractility on coronary flow reserve and inflammatory processes in chronic coronary syndrome

V. K. Tashchuk, R. A. Bota

Aim. To study the relationship between myocardial contractility impairment in chronic coronary syndrome and the state of coronary flow reserve, the degree of systemic inflammation and endothelial dysfunction.

Materials and methods. We examined 120 patients with stable angina pectoris (SAP) of functional class (FC) II–III, who were assigned into two groups: group 1 comprised 65 patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 55\%$, and group 2 was composed of 55 patients with LVEF $< 55\%$. Diagnostic methods included clinical and instrumental examination data, analyses of lipid profile, inflammation biomarkers, endothelial functional state, hemogram data, leukocyte inflammation markers, and questionnaires.

Results. Compared to group 1, group 2 patients showed an increase in the left atrium ($p < 0.001$) and right ventricle ($p = 0.027$) sizes; significantly lower LVEF ($50.16 \pm 0.42\%$ vs $58.77 \pm 0.41\%$; $p < 0.001$); thickening of the intima-media complex in the right ($p = 0.003$) and left ($p = 0.017$) common carotid arteries; significantly lower load threshold values ($p = 0.008$), exercise tolerance ($p = 0.004$) and heart rate variability indicators – SDNN (standard deviation of normal-to-normal intervals over 24 hours; $p = 0.046$).

Group 2 patients were characterized by more active low-grade chronic inflammation, as indicated by increased levels of leukocytes ($p = 0.024$), neutrophils ($p < 0.001$), and decreased lymphocyte levels ($p = 0.021$); significantly higher levels of leukocyte inflammation markers, in particular, the neutrophil-to-lymphocyte ratio ($p < 0.001$), platelet-to-lymphocyte ratio ($p = 0.004$), systemic immune-inflammation index ($p < 0.001$), systemic inflammation response index ($p < 0.001$), and aggregate index of systemic inflammation ($p < 0.001$) as compared to group 1 individuals. Patients with LVEF $< 55\%$ had higher levels of fibrinogen ($p < 0.001$), uric acid ($p = 0.002$), high-sensitivity C-reactive protein ($p = 0.007$), and endothelin-1 ($p < 0.001$) compared to those with LVEF $\geq 55\%$.

Conclusions. Group 2 patients need a more thorough monitoring and a more intensive treatment aimed at reducing the inflammatory process.

Keywords:

ischemic heart disease, inflammation, chronic coronary syndrome, stable angina, inflammation biomarkers, endothelial dysfunction, leukocyte inflammation markers, left ventricular ejection fraction, heart failure, obesity.

Запорізьке медичне журналі. 2024;26(4):269-274

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається актуальною проблемою кардіології і в XXI столітті. Це пов'язано зі зростанням захворюваності, високою летальністю та інвалідизацією населення в усьому світі, а також з багатофакторністю патологічних процесів, що лежать в основі ІХС. Поряд із загальноприйнятою дисліпідемічною теорією атерогенезу, обговорюють роль факторів запалення у формуванні локальних і системних клінічних проявів цього процесу [1]. Як відомо, у продукції медіаторів запалення бере участь велика кількість клітин, провідну роль серед них відіграють лейкоцити. Показано, що Т-лімфоцити та моноцити / макрофаги виявляють в інтимі судин уже на ранній стадії формування атеросклеротичного ураження, а в нестабільних бляшках вони становлять понад 40 % клітинного складу запальних інфільтратів [2,3]. Аналіз результатів експериментальних та клінічних досліджень показав, що лейкоцитоз є таким самим незалежним фактором ризику ІХС, як і рівень загального холестерину (ЗХС), гіпертонічна хвороба, куріння, цукровий діабет [4].

В останні роки лейкоцитарні маркери запалення доволі широко вивчають в аспекті оцінювання тяжкості ураження коронарних судин і стратифікації ризику серцево-судинних подій у хворих на ІХС. Дослідження гематологічних показників, що характеризують стан клітин крові, є простим і доступним у повсякденній клінічній практиці [2].

Показник фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) використовують як параметр, що дає інформацію про скоротливість шлуночків, є діагностичним критерієм і маркером ефективності лікування, прогнозу багатьох серцево-судинних захворювань. Дослідники Y. Liu et al. встановили, що пацієнти із ФВ ЛШ менше ніж 55 % мали у 3,5 раза вищий ризик смертності та серцево-судинних подій, ніж пацієнти із ФВ ЛШ понад 55 % [5].

Мета роботи

Вивчити взаємозв'язок порушення міокардіальної скоротливості в умовах хронічного коронарного синдрому зі станом коронарного резерву, ступенем виразності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до законодавчих норм України та принципів, що затверджені Гельсінською декларацією. Протокол дослідження схвалено комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол від 16.09.2021 р. № 1).

Обстежили 120 хворих на хронічний коронарний синдром, у яких верифікована стабільна стенокардія (СтСт) напруження II–III функціонального класу (ФК). Середній вік пацієнтів – 54,70 ± 1,13 року; з-поміж обстежених 63,33 % чоловіків. Дослідження здійснили на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр».

Критерії залучення до дослідження – хронічний коронарний синдром, діагностований відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC 2019) та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 року № 152, зі змінами від 23.09.2016 року № 994; підписана добровільна письмова інформована згода на участь.

Критерії виключення з дослідження – відмова пацієнта від участі; діагностовані аутоімунні й інфекційні захворювання, онкологічні та гематологічні проліферативні захворювання, тяжкі інші захворювання серцево-судинної системи, вагітність.

Залежно від розподілу ФВ ЛШ, згідно з рекомендаціями British Society of Echocardiography (2020) [6], пацієнтів поділили на дві групи. До першої увійшли 65 хворих на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ ≥55 %; до другої – 55 хворих на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 %.

Обстеження осіб, залучених до дослідження передбачало клінічний огляд, визначення антропометричних показників і обрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: ІМТ = маса тіла (кг) / зріст (м²); аналіз показників гемодинаміки (офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень). Для реєстрації ЕКГ використовували 12-канальний електрокардіограф «Юкард-200» з визначенням ішемічних змін за показником сумарної депресії сегмента ST (ΣST) та наявності аритмій.

Ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження здійснили за стандартною методикою [7] на ультразвуковому сканері «Vivid T8». Визначили розміри лівого передсердя (ЛП) та правого шлуночка (ПШ), вимірювали кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолический розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ). Розраховували ФВ ЛШ, кінцево-систолический об'єм (КСО) і кінцево-діастолічний об'єм (КДО).

Здійснили кольорове дуплексне сканування екстракраніального відділу брахіоцефальних судин шиї в доплерівському режимі системою «EnVisorHD» (Philips, USA) з оцінюванням товщини комплексу інтима-медіа загальних, внутрішніх і зовнішніх сонних артерій (СА).

Добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМЕКГ) здійснили продовж 24 годин, застосували триканальний апарат DiaCard («Solvaig», Україна). Проаналізували часові показники варіабельності ритму серця: SDNN – стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N–N протягом 24 год; rMSSD – стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N–N; pNN50 – відсоток послідовних інтервалів N–N, різниця між якими перевищує 50 м/с.

Велоергометричну пробу для оцінювання функціонального стану пацієнтів здійснили на велоергометрі Kettler, комплексі Кардіо+ з визначенням порогового навантаження, толерантності до фізичного навантаження, індексу хронотропного резерву та сумарної тест-індукованої ішемії (ΣST) на ЕКГ-навантаження.

Коронаровентрикулографію виконали хворим за допомогою біпланової рентгенохірургічної ангиографічної системи Infinix (Toshiba Corporation Medical Systems Company, Японія) з визначенням уражень коронарних артерій.

Під час надходження до стаціонара у крові пацієнтів за допомогою аналізатора «Mindray BS240» (Японія) визначили параметри ліпідного спектра крові: вміст загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА).

Встановили також показники маркерів запалення: рівень високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP) – з використанням апарата «ACCENT220S» та «ACCENT MC240»; фібриноген за допомогою апарата «BioKsel Coag Chrom 3003» та вміст сечової кислоти – з використанням аналізатора «Mindray BS240» (Японія). Функціональний стан ендотелію вивчали за допомогою маркера ендотеліну-1 (ET-1) (імуноферментним аналізом ELISA) за допомогою реактивів «Elabscience Biotechnology» (США).

Гемограму дослідили за стандартною методикою, використавши автоматизований аналізатор «Diagon D-Cell-60» (Угорщина). На підставі даних, що одержали, обрахували значення лейкоцитарних маркерів запалення: співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio, NLR); співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio, PLR); індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index, SII: neutrophil \times platelet / lymphocyte); індекс системної реакції запалення (System Inflammation Response Index, SIRI: neutrophil \times monocyte / lymphocyte); сукупний індекс системного запалення (Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI: neutrophils \times platelets \times monocytes / lymphocytes).

Якість життя оцінювали за Мінесотським опитувальником (MLHFQ), що містить 21 запитання, які охоплюють фізичні, емоційні та соціальні аспекти життя. Вищий бал відповідає гіршій якості життя. Дослідження психоемоційного стану пацієнтів здійснили шляхом анкетування за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS).

Статистичний аналіз виконали, застосувавши програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019. Нормальність розподілу даних оцінили за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Використали параметричні та непараметричні методи математичної статистики. Достовірність відмінностей середніх і кількісних ознак із нормальним розподілом визначали за критерієм Стюдента (t); дані наведено як середнє арифметичне (M) та похибка середнього арифметичного (m). Якщо розподіл даних не відповідав закону нормальності, застосували критерій Манна–Вітні (U); дані наведено як медіана (Me) та інтерквартильний розмах ($Q25$; $Q75$). Відносні показники порівняли, використавши критерій χ^2 -квдрат (χ^2) Пірсона. Рівень значущості відмінностей – $p < 0,05$, тенденцію визначали, коли $p < 0,1$.

Результати

Результати порівняльного оцінювання показали: пацієнти групи 2 достовірно старші за осіб групи 1 ($57,45 \pm 1,59$ року проти $52,35 \pm 1,55$ року; $p = 0,023$). У пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ в анамнезі переважала СтСт III ФК (72,72 % випадків), хронічна серцева недостатність (СН) ІІА (100,00 %) і гіпертонічна хвороба ІІІ (49,09 %) порівняно з хворими із ФВ ЛШ $\geq 55\%$ (20,00 %, 55,38 % та 13,84 % відповідно; $p < 0,001$). Порівнявши показники ІМТ за групами, визначили статистично значущу різницю ($p = 0,001$). Середній рівень систолічного АТ у пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ перевищував на $\Delta + 8,92\%$ відповідний показник хворих із ФВ ЛШ $\geq 55\%$ ($p = 0,005$), а рівень діастолічного АТ – на $\Delta + 5,52\%$ ($p = 0,024$) відповідно за групами обстежених (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика та показники гемодинаміки у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) та менше за 55 % (група 2)

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
Клініко-антропометричні показники		
Вік, роки ($M \pm m$)	$52,35 \pm 1,55$	$57,45 \pm 1,59^*$
СтСт III ФК, абс. (%)	13 (20,00 %)	40 (72,72 %)*
Хронічна серцева недостатність ІІА, абс. (%)	36 (55,38 %)	55 (100 %)*
Гіпертонічна хвороба ІІІ, абс. (%)	9 (13,84 %)	27 (49,09 %)*
ІМТ, $кг/м^2$ ($M \pm m$)	$28,08 \pm 0,58$	$30,86 \pm 0,54^*$
Показники гемодинаміки		
Частота серцевих скорочень, за 1 хв ($M \pm m$)	$76,74 \pm 1,44$	$78,91 \pm 1,81$
САТ, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$156,45 \pm 2,62$	$170,4 \pm 4,09^*$
ДАТ, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$90,15 \pm 1,16$	$95,13 \pm 1,84^*$

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Аналіз показників ехокардіографії у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) і менше ніж 55 % (група 2), $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
ЛП, см	$4,27 \pm 0,07$	$4,58 \pm 0,05^*$
ПШ, см	$2,44 \pm 0,04$	$2,59 \pm 0,05^*$
ТМШП, см	$1,17 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,02^*$
КДР ЛШ, см	$5,06 \pm 0,06$	$5,43 \pm 0,07^*$
КСР ЛШ, см	$3,47 \pm 0,04$	$3,92 \pm 0,07^*$
КДО, мл	$124,02 \pm 2,96$	$138,76 \pm 4,07^*$
КСО, мл	$53,0 \pm 1,3$	$64,13 \pm 2,43^*$
ФВ ЛШ, %	$58,77 \pm 0,41$	$50,16 \pm 0,42^*$
ТЗСЛШ, см	$1,15 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,01^*$

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

За даними ЕКГ, у пацієнтів групи 2 порівняно з хворими групи 1 встановлено статистично значуще переважання фібриляції передсердь (21,81 % проти 7,69 %; $\chi^2 = 4,88$; $p = 0,027$), гіпертрофії лівого шлуночка (60,00 % проти 26,16 %; $\chi^2 = 14,04$; $p = 0,002$) та більш виражені ознаки ішемії за показником ΣST ($3,23 \pm 0,11$ мм проти $1,51 \pm 0,04$ мм; $p < 0,001$) відповідно.

Аналіз ЕхоКГ показав (табл. 2): у пацієнтів групи 2 порівняно з пацієнтами групи 1 збільшені розміри ЛП ($p < 0,001$), ПШ ($p = 0,027$), КСР ЛШ ($p < 0,001$), КДР ЛШ ($p < 0,001$). Крім того, у них виявили збільшення показників ТМШП ($p = 0,013$) і ТЗСЛШ ($p = 0,003$). Значення КСО ($p < 0,001$) та КДО ($p = 0,004$) у хворих групи 2 перевищувало відповідні показники пацієнтів із групи 1. Разом із тим, у хворих групи 2 визначена достовірно нижча ФВ ЛШ ($50,16 \pm 0,42\%$ проти $58,77 \pm 0,41\%$; $p < 0,001$).

Під час оцінювання кольорового дуплексного сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин у хворих на СтСт ІІ–ІІІ ФК із ФВ ЛШ $< 55\%$ порівняно з пацієнтами зі СтСт ІІ–ІІІ ФК і ФВ ЛШ $\geq 55\%$ зафіксовано більш виражені зміни товщини комплексу інтима-медіа правої загальної СА ($0,160 \pm 0,020$ см проти $0,090 \pm 0,003$ см; $p = 0,003$) та лівої загальної СА ($0,120 \pm 0,020$ см проти $0,080 \pm 0,002$ см; $p = 0,017$).

У результаті аналізу показників, що одержали під час ХМЕКГ, у 20 пацієнтів групи 2 порівняно з 11 хворими групи 1 визначили нижчі рівні SDNN ($75,06 \pm 4,27$ мс проти $105,41 \pm 12,98$ мс; $p = 0,046$), встановили тенденцію до зниження pNN50 ($6,45 \pm 0,80\%$ проти $11,86 \pm 2,87\%$; $p = 0,095$). Це свідчить про порушення варіабельності серцевого ритму. Не виявили статистич-

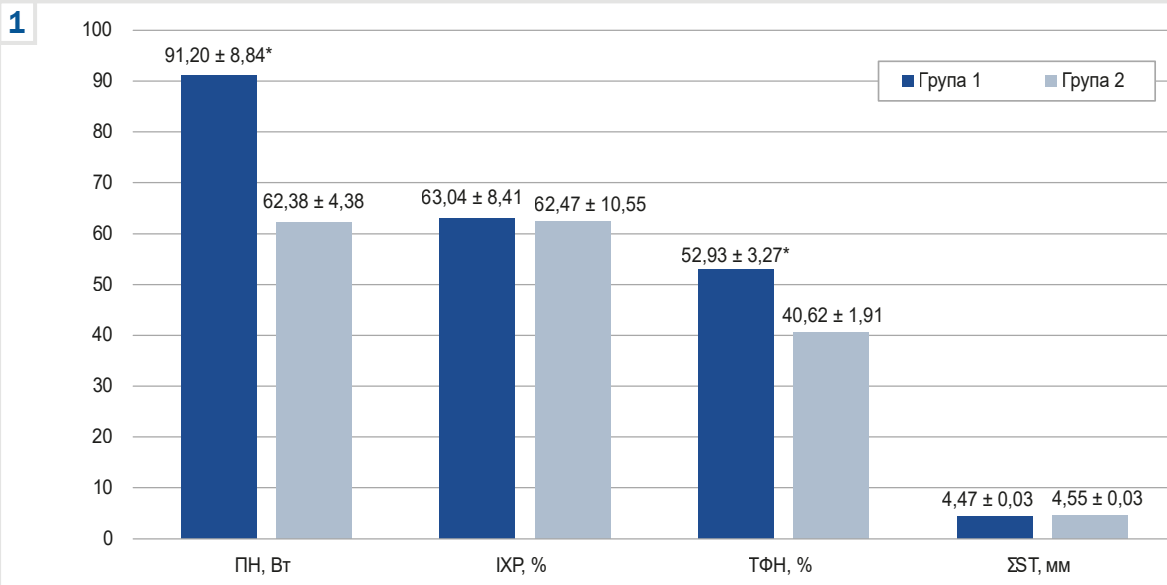


Рис. 1. Дані велоергометрії у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) та менше ніж 55 % (група 2), М ± m. *: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Аналіз показників ліпідограми у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) та менше ніж 55 % (група 2), Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
ЗХС, ммоль/л	5,90 [4,50; 6,70]	6,69 [6,21; 7,40]
ТГ, ммоль/л	1,97 [1,34; 2,87]	2,27 [1,31; 3,70]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 [0,99; 1,34]	1,11 [0,94; 1,28]
ЛПНЩ, ммоль/л	3,84 [3,06; 4,41]	3,91 [3,04; 4,86]
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71 [0,53; 1,18]	1,24 [0,64; 1,64]
КА, од.	4,20 [3,18; 4,91]	4,76 [4,10; 5,66]

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 4. Рівні маркерів запалення й ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) і менше ніж 55 % (група 2), Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
Біомаркери запалення		
Фібриноген, г/л	2,93 [2,40; 3,55]	4,25 [3,42; 4,74]*
Сечова кислота, мкмоль/л	345,00 [297,00; 398,00] (n = 57)	412,00 [334,00; 484,25]* (n = 43)
hs-СРБ, мг/дл	0,32 [0,25; 0,40] (n = 21)	0,53 [0,29; 0,67]* (n = 25)
Маркер ендотеліальної дисфункції		
ЕТ-1, пг/мл	6,70 [6,20; 8,10] (n = 21)	9,73 [7,51; 11,07]* (n = 25)
Показники гемограми		
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,80 [5,50; 8,32]	7,67 [6,45; 9,14]*
Нейтрофіли, $\times 10^9$ /л	4,32 [3,68; 5,64]	6,20 [5,27; 7,75]*
Лімфоцити, $\times 10^9$ /л	1,74 [1,27; 2,10]	1,49 [1,16; 1,80]*
Моноцити, $\times 10^9$ /л	0,48 [0,42; 0,61]	0,59 [0,46; 0,70]
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	236,00 [199,00; 274,00]	241,50 [215,25; 287,50]
Лейкоцитарні маркери запалення		
NLR, $\times 10^9$ /л	2,75 [2,28; 3,46]	4,26 [3,39; 5,29]*
PLR, $\times 10^9$ /л	140,29 [112,06; 171,25]	168,21 [132,96; 210,36]*
SII, $\times 10^9$ /л	666,21 [511,57; 804,87]	1100,24 [834,95; 1374,99]*
SIRI, $\times 10^9$ /л	1,35 [1,04; 1,78]	2,33 [1,66; 3,27]*
AISI, $\times 10^9$ /л	313,43 [234,15; 466,35]	585,57 [396,46; 835,83]*

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

но значущої різниці за rMSSD між групами дослідження ($p = 0,694$).

За даними велоергометрії, що здійснена 15 хворим із ФВ ЛШ $< 55\%$ і 13 пацієнтам із ФВ ЛШ $\geq 55\%$, виявлено вірогідно нижчі показники порогового навантаження ($p = 0,008$) і толерантності до фізичного навантаження ($p = 0,004$) у пацієнтів групи 2. Не встановили статистично значущої різниці за індексом хронотропного резерву ($p = 0,967$) і сумарної тест-індукованої ішемії ΣST ($p = 0,07$). Дані наведено на рис. 1.

Результати коронарентерокардіографії вивчили у 14 пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ і 4 хворих із ФВ ЛШ $\geq 55\%$. Хоча не виявили достовірної різниці, у групі пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ визначили вдвічі більше випадків дво- та трисудинного ураження коронарних артерій порівняно з групою осіб із ФВ ЛШ $\geq 55\%$ (6 (42,86 %) проти 1 (25,00 %) випадку; $p = 0,518$).

Аналіз показників ліпідограми (табл. 3) дав змогу встановити, що рівень ЗХС у пацієнтів групи 2 вищий, ніж у групі 1 ($p < 0,001$). Рівень ЛПДНЩ у пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ перевищував відповідне значення у хворих групи з ФВ ЛШ $\geq 55\%$ ($p = 0,004$). Крім того, встановили достовірно вищий показник КА у пацієнтів групи 2 ($p = 0,007$). Не виявили статистично значущої різниці за рівнями ТГ ($p = 0,375$), ЛПНЩ ($p = 0,531$) і ЛПВЩ ($p = 0,144$) у пацієнтів із груп дослідження.

Аналіз маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих із хронічним коронарним синдромом наведено в таблиці 4.

У результаті оцінювання рівнів біомаркерів запалення у хворих із групи 2 порівняно з пацієнтами групи 1 виявлено зростання вмісту фібриногену ($p < 0,001$), сечової кислоти ($p = 0,002$), hs-СРБ, а також маркера ендотеліальної дисфункції ЕТ-1 ($p < 0,001$). Під час дослідження гемограми у хворих із ФВ ЛШ $< 55\%$ виявили збільшення кількості лейкоцитів ($p = 0,024$), нейтрофілів ($p < 0,001$) і зниження кількості лімфоцитів ($p = 0,021$) порівняно з даними хворих із ФВ ЛШ $\geq 55\%$.

Пацієнти зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % порівняно з хворими на СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 % мали вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення: NLR ($p < 0,001$), SII ($p < 0,001$), SIRI ($p < 0,001$), AISI ($p < 0,001$) та PLR ($p = 0,004$).

Під час аналізу даних, що отримали за шкалою MLHFQ, встановили: у пацієнтів групи 2 відбулося суттєве зниження якості життя порівняно з хворими із групи 1 ($43,51 \pm 2,63$ проти $17,72 \pm 1,80$; $p < 0,001$).

Оцінивши психоемоційний стан за шкалою HADS у хворих на СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % порівняно з пацієнтами зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 %, виявили статистично значущу різницю середнього значення за кількістю балів у блоці «Тривога» ($10,78 \pm 0,60$ проти $7,69 \pm 0,43$; $p < 0,001$) та «Депресія» ($7,65 \pm 0,33$ проти $5,74 \pm 0,34$; $p < 0,001$).

Обговорення

Вік пацієнтів можна вважати маркером нижчої ФВ ЛШ, оскільки хворі на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 % вірогідно старші порівняно з пацієнтами зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 %.

В обстежених хворих із ФВ ЛШ <55 % середні показники IMT вищі порівняно з даними, що одержали у пацієнтів із ФВ ЛШ ≥55 % ($p = 0,001$); це спричиняє підвищений серцево-судинний ризик. У дослідженні M. Bastien et al. показано роль ожиріння у виникненні структурних, функціональних і гемодинамічних змін, що лежать в основі розвитку серцево-судинних захворювань. Правильне оцінювання серцево-судинного ризику у хворих на ожиріння має вирішальне значення для зниження смертності та збереження якості життя цих пацієнтів [8].

Візуалізація СА є маркером загального стану судин та ідентифікує пацієнтів, які надалі мають ризик розвитку серцево-судинних подій. У результаті Kuopio Ischemic Heart Disease Study виявлено підвищений ризик кардіоваскулярних подій на 11 % на кожний 0,1 мм додаткового збільшення товщини комплексу інтима-медіа СА [9]. Метааналіз кількох рандомізованих досліджень (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study і The Carotid Atherosclerosis Progression Study) підтвердив ці результати [10]. Дані, що одержали під час нашого дослідження, зіставні: визначили значно більшу товщину комплексу інтима-медіа правої та лівої загальної СА у пацієнтів із ФВ ЛШ <55 %.

Запалення низького ступеня визначили як ключовий фактор у розвитку основних несприятливих атеросклеротичних серцево-судинних подій. У дослідженні D. Kim et al. показано, як вища кількість лейкоцитів на час встановлення діагнозу пов'язана з підвищенням ризику серцевої смерті та інфарктом міокарда під час тривалого спостереження за пацієнтами із хронічним коронарним синдромом [11]. Встановлено, що більша кількість нейтрофілів підвищує ризик ІХС і СН у населення загалом [12]. У нашому дослідженні під час оцінювання гемограми у хворих на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 % порівняно з пацієнтами зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 % встановили збільшення кількості лейкоцитів ($p < 0,024$) і нейтрофілів ($p < 0,001$).

Лімфоцити – один із компонентів адаптивного імунітету, що відіграють важливу роль в атерогенезі. Низька

кількість лімфоцитів характеризує пригнічену імунну відповідь, як показано у дослідженні S. Gong et al. [13], та пов'язана з гіршими клінічними результатами при серцево-судинних захворюваннях. Крім того, попередні дослідження показали, що зменшення кількості лімфоцитів свідчить про ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС [14]. Під час нашої роботи у пацієнтів із СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % також визначили достовірно меншу кількість лімфоцитів ($p = 0,021$).

За даними наукової літератури, показник NLR має достовірну прогностичну цінність для пацієнтів із ІХС. Результати, що одержали, показали підвищення значень цього індексу зі зниженням скорочувальної здатності ЛШ. Подібну тенденцію виявили S. Delcea et al. [15]. Так, за їхніми даними, вищий рівень NLR передбачає низьку функціональну здатність міокарда (з пороговим рівнем $NLR > 2,26 / 2,74$, ВШ 3,93 (95 % ДІ 1,02–15,12) / 3,085 (95 % ДІ 1,52–6,26)) та повторну госпіталізацію ($NLR > 2,9 / 7,6$, ВШ 1,46 (95 % ДІ 1,10–1,93) / 3,46 (95 % ДІ 2,11–5,68)) пацієнтів із СН в анамнезі. У дослідженні E. Dziedzic et al. показник NLR наведено як незалежний предиктор небажаних подій при стабільній ІХС, оскільки автори виявили зв'язок між NLR і визначенням стадії СтСт [16]. У публікації Q. Li et al. показано, що $NLR > 2,83$ – незалежний предиктор кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ІХС, яким виконали черезшкірне коронарне втручання [17].

Показник SII визначено як новий запальний індекс, що ґрунтується на кількості тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, характеризує запальний та імунний статус організму. Під час дослідження Y. Liu et al. визначили, що SII має кращу прогностичну силу щодо прогресування ІХС та її тяжкості порівняно з NLR, PLR і СРБ [18]. Інші автори також виявили позитивний зв'язок між SII та тяжкістю ІХС, що оцінена за шкалою SYNTAX у групі з 669 пацієнтів зі стабільною ІХС [16]. Під час нашого дослідження виявили, що SII – надійний показник активності запального процесу при СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 %. Отже, вищі значення SII свідчать про ризик прогресування серцево-судинних захворювань і гірший прогноз.

SIRI – комплексний індикатор запалення, що включає кількість нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Це робить його більш чутливим для оцінювання активності запалення. У 10-річному дослідженні за участю 85 154 осіб Z. Jin et al. підтвердили, що підвищені значення SIRI пов'язані з вищою смертністю від усіх причин і частотою гострого інфаркту міокарда в пацієнтів віком <60 років [19]. Дослідники виявили, що показник SIRI точніше характеризує тяжкість коронарного ураження, стан серцевої функції на час госпіталізації, розмір інфаркту міокарда та ступінь запалення [2]. Це додатково підтверджує результати, що одержали під час нашого дослідження.

Значення AISI у пацієнтів з ІХС потребує ретельного дослідження та обговорення, оскільки його потенційна роль у діагностиці та прогнозуванні серцево-судинних захворювань поки що детально не вивчена й не оцінена [17].

Отже, багатомаркерна стратегія дає змогу описати зміни міокарда в процесі його хронічної ішемізації, підвищує точність діагностики та покращує стратифікацію ризику у хворих на ІХС.

Висновки

1. У пацієнтів із СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % частіше діагностували СтСт III ФК, хронічну серцеву недостатність ІА стадії, гіпертонічну хворобу III та ожиріння. Порівняно з хворими із ФВ ЛШ ≥55 %, ці пацієнти мали нижчу якість життя за шкалою MLHFQ і порушення психоемоційного стану за опитувальником HADS. У них виявлено також збільшення розмірів лівого передсердя, правого шлуночка та зниження функціональних показників серця за даними ЕхоКГ, а також зафіксовано вищий рівень САТ і ДАТ, за низкою гемодинамічних показників. У хворих групи 2 порівняно з пацієнтами із групи 1 виявили зниження варіабельності ритму серця внаслідок зменшення SDNN, за результатами ХМЕКГ. У цих обстежених зареєстрували також збільшення середніх значень товщини комплексу інтима-медіа у правій, лівій загальній СА та зниження порогового навантаження і толерантності до фізичного навантаження, за даними аналізу велоергометрії.

2. Хворі на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 % характеризуються вираженішою активністю хронічного запалення низького ступеня, що виявили за збільшенням вмісту лейкоцитів, нейтрофілів і зменшенням кількості лімфоцитів; істотнішим підвищенням рівня лейкоцитарних маркерів запалення, зокрема NLR, SII, SIRI, PLR та AISI, ніж у пацієнтів із групи 1. У хворих із ФВ ЛШ <55 % зафіксовано підвищення рівня фібриногену, сечової кислоти, hs-CRP та ET-1 порівняно з відповідними показниками, що одержані в обстежених із ФВ ЛШ ≥55 %.

3. Пацієнти зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % потребують ретельного моніторингу й інтенсивнішого лікування, що спрямоване на зниження запального процесу для покращення прогнозу захворювання, психоемоційного стану та підвищення якості життя.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні закономірностей змін показників лейкоцитарних маркерів запалення у хворих на хронічний коронарний синдром під впливом лікарських засобів із протизапальними властивостями у комплексі з оптимальною медикаментозною терапією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 04.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 11.06.2024

Відомості про авторів:

Ташук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7988-5256

Бота Р. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7404-0708

Information about the authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bota R. A., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

- Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention*. 2024;20(1):32-44. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00606
- Marchi F, Pylypiv N, Parlanti A, Storti S, Gaggini M, Paradossi U, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammatory Response Index as Predictors of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2024;13(5):1256. doi: 10.3390/jcm13051256
- Attiq A, Afzal S, Ahmad W, Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*. 2024;966:176338. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176338
- Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5
- Liu Y, Song J, Wang W, Zhang K, Qi Y, Yang J, et al. Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3461-8. doi: 10.1002/ehf2.14063
- Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V. Education Committee of the British Society of Echocardiography. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2020;7(1):G1-G18. doi: 10.1530/ERP-19-0050
- Kovalenko V, Dolzhenko M, Potashev S. Nastanovy z klinichnoi ekhokardiohrafii [Guidelines for clinical echocardiography]. Kyiv: Naukova dumka; 2018. Ukrainian.
- Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):901-19. doi: 10.1007/s11154-023-09813-5
- Albricker AC, Freire CM, Santos SN, Alcantara ML, Cantisano AL, Porto CL, et al. Recommendation Update for Vascular Ultrasound Evaluation of Carotid and Vertebral Artery Disease: DIC, CBR and SABCV – 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(10):e20230695. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230695
- Poredos P, Jezovnik MK. Preclinical carotid atherosclerosis as an indicator of polyvascular disease: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1204. doi: 10.21037/atm-20-5570
- Kim DY, Kim SE, Park TK, Choi KH, Lee JM, Yang JH, et al. Elevated white blood cell count and long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina. *Coron Artery Dis*. 2024;35(5):382-8. doi: 10.1097/MCA.0000000000001359
- Zhao Q, Liu R, Chen H, Yang X, Dong J, Bai M. White blood cells and coronary heart disease: A mendelian randomization study. *Front Genet*. 2023;14:1127820. doi: 10.3389/fgene.2023.1127820
- Gong S, Gao X, Xu F, Shang Z, Li S, Chen W, et al. Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12813. doi: 10.1097/MD.00000000000012813
- Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):470-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062
- Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med*. 2019;57(4):296-314. doi: 10.2478/rjim-2019-0018
- Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Dąbrowski M, Jankowski P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Not Associated with Severity of Coronary Artery Disease and Is Not Correlated with Vitamin D Level in Patients with a History of an Acute Coronary Syndrome. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):1001. doi: 10.3390/biology11071001
- Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:811790. doi: 10.3389/fcvm.2022.811790
- Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, Zong G. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021;32(8):715-20. doi: 10.1097/MCA.0000000000001037
- Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res*. 2021 Jan 18;14:131-140. doi: 10.2147/JIR.S283835