

О.О. Ханюков,
М.І. Яловенко,
О.С. Калашникова,
О.І. Кравченко

КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПОСТІЙНОЇ ФОРМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 3
(зав. – д. мед. н., проф. О.О. Ханюков)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 3
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: Y.marusia@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2020. Т. 25, № 2. С. 78-85

Cited: Medicni perspektivi. 2020;25(2):78-85

Ключові слова: постійна форма фібриляції передсердь, хронічна серцева недостатність з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, клінічний перебіг, прогноз

Ключевые слова: постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, клиническое течение, прогноз

Key words: permanent atrial fibrillation, chronic heart failure with mid-range ejection fraction, clinical course, prognosis

Реферат. Клиническое течение и прогнозирование риска развития постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Ханюков А.А., Яловенко М.И., Калашникова О.С., Кравченко А.И. Целью исследования было установить особенности клинического течения постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНусФВ) и разработать математическую модель прогнозирования риска развития этой аритмии. В исследование было включено 42 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), постоянной формой ФП и ХСНусФВ (21 мужчина и 21 женщина, средний возраст – 68,0±1,2 года) и 36 больных с ИБС, АГ и ХСНусФВ без ФП (22 мужчины и 14 женщин, средний возраст – 67,5±0,7 года). В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с постоянной формой ФП и ХСНусФВ выявлены более высокие цифры диастолического артериального давления (АД), значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), индекса конечно-систолического объема (иКСО) левого желудочка (ЛЖ) и толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в сравнении с больными без ФП. У пациентов с постоянной формой ФП и ХСНусФВ определено достоверное (в сравнении с больными без ФП) возрастание уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в плазме крови, что свидетельствует о наличии более выраженного хронического системного воспаления. Разработана математическая модель, которая включает в себя уровни вч-СРБ, ИЛ-1β, значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с ХСНусФВ, и позволяет по суммарной балльной оценке этих показателей прогнозировать риск развития постоянной формы ФП с точностью 85,9%, чувствительностью – 85,7%, специфичностью – 86,1%.

Abstract. Clinical course and risk prediction of permanent atrial fibrillation development in patients with chronic heart failure and mid-range ejection fraction of the left ventricle. Khaniukov O.O., Yalovenko M.I., Kalashnykova O.S., Kravchenko O.I. The purpose of the study was to establish clinical features of permanent atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure mid-range ejection fraction (HFmrEF) and to develop a mathematical model for predicting arrhythmia development. The study included 42 patients with IHD, arterial hypertension (AH), permanent AF and HFmrEF (1 group), mean age – 68.0±1.2 years (21 men and 21 women) and 36 patients with

CAD / AH and HFmrEF without AF, mean age- 67.5±0.7 years (22 men and 14 women). The results of the study show, that patients with permanent AF and HFmrEF are characterized by the higher diastolic arterial pressure, higher values of the LDLP, iESV LV, index of end-systolic volume of LV septal thickness and lower EF of the LV in comparison with patients without AF. Patients with permanent AF and HFmrEF also have increased plasma levels of hsCRP, IL-1β, IL-6 and IL-10 in comparison with patients without AF. A mathematical model with scoring system of hsCRP, IL-1β, LV mass index, HDLP, LDLP was developed to assess the risk of AF development in patients with HFmrEF with accuracy of 85.9%, sensitivity of 85.7% and specificity of 86.1%.

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішим типом серцевої аритмії, який вважається новою неінфекційною епідемією тисячоліття [7, 9]. У багатьох пацієнтів спостерігається прогресуючий перебіг ФП [5]: від коротких і рідкісних пароксизмів до більш тривалих і частих епізодів. Згодом у більшості пацієнтів аритмія набуває стійкого характеру та прогресує до постійної форми [10]. Протягом першого року захворювання на ФП у 15-20% пацієнтів аритмія трансформується з пароксизмальної до персистоючої форми, потім кожне десятиліття віку пацієнта подвоюється ризик трансформації ФП до постійної форми [7]. Тільки в невеликій частині (2-3% пацієнтів) ФП зберігається на рівні пароксизмальної форми протягом декількох десятиліть [9].

Найвищу ймовірність ризику прогресії ФП від пароксизмальної до персистоючої та постійної форм асоційовано з похилим віком та наявністю хронічної серцевої недостатності (ХСН) [4, 12], клапанними захворюваннями серця [9], збільшеним розміром лівого передсердя (ЛП) [6], наявністю гіпертиреозидизму [3, 5], асимптомним перебігом аритмії та відсутністю своєчасного лікування [13].

Останнім часом багато уваги приділяється вивченню впливу хронічного запалення на розвиток та прогресування порушень серцевого ритму. До таких маркерів-індикаторів відносять: високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ), інтерлейкін – 6 (ІЛ-6), інтерлейкін – 1 бета (ІЛ-1β), фактор некрозу пухлини – альфа (ФНП-альфа), ендотеліїн – 1 та ін [1].

ХСН є одним з факторів ризику виникнення та швидкого прогресування ФП [8, 14]. ФП та ХСН мають загальні фактори ризику, вони часто співіснують, а прогноз пацієнтів з ФП та ХСН гірший порівняно з пацієнтами, які мають лише один із цих станів. Однак прогностичні наслідки ФП у пацієнтів із ХСН залишаються суперечливими. Більшість сучасних даних свідчить про те, що ФП асоціюється зі збільшенням смертності у хворих на ХСН з низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНнФВ) порівняно з хворими на ХСН та збереженою фракцією викиду (ХСНзФВ). У той же час, за даними багаторічного реєстру Європейського товариства кардіологів, ФП не асоціюється з поганим

прогнозом у пацієнтів із ХСНнФВ [8]. Порівняно з ХСНзФВ та ХСНнФВ клінічні характеристики та прогноз пацієнтів з ХСН та помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСНпзФВ) залишаються недостатньо вивченими, показники смертності та госпіталізацій суттєво різняться в опублікованих дослідженнях [2, 6], а в рекомендаціях поки не прописані чіткі стратегії ведення таких пацієнтів. У дослідженні Startipy U. та співавт. частота виявлення ФП у пацієнтів з ХСНзФВ становила 23,1%, з ХСНпзФВ – 21,5% та з ХСНнФВ – 55,4%. Групи пацієнтів не відрізнялись за факторами, які були пов'язані з виникненням ФП, однак частота смертності, госпіталізацій та інсультів була більшою в пацієнтів з ХСНзФВ [5].

Отже, мета дослідження – встановити особливості клінічного перебігу постійної форми ФП у пацієнтів з ХСНпзФВ та розробити математичну модель для прогнозування розвитку цієї аритмії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 42 пацієнти з ІХС / АГ, постійною формою ФП та ХСНпзФВ (1 група), середнього віку – 68,0±1,2 року та 36 пацієнтів з ІХС/АГ та СНпзФВ без ФП (2 група), середнього віку – 67,5±0,7 року (22 чоловіки та 14 жінок). ІХС: стабільна стенокардія II ФК діагностована в 42 (53,8%), III ФК – 36 (46,2%). Групи дослідження були статистично зіставними (p>0,05) за статтю і віком пацієнтів. Середня тривалість ФП від першого епізоду зі слів хворих та даних амбулаторних карт становила близько 8,5±0,3 року (табл. 1).

У хворих, включених у дослідження, детально аналізували скарги, оцінювали антропометричні, клініко-лабораторні та інструментальні показники. Верифікацію діагнозу ХСН встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2012 р. з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності [7]. Після публікації в 2016 р. оновлених рекомендацій ЄТК з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності обстежених пацієнтів віднесли до групи СНпзФВ [8]. Верифікацію діагнозу ФП проводили відповідно до рекомендацій з ЄТК 2016 року з порушень ритму серця [9].

Клінічна характеристика пацієнтів дослідження

Показник	ІХС / АГ, ХСНпзФВ та ФП (n=42)	ІХС / АГ, ХСНпзФВ без ФП (n=36)	Різниця між групами (p)
Чоловіки / жінки, (%)	21/ 21 (50,0% / 50,0%)	22/ 14 (61,1% / 38,9 %)	$\chi^2=0,97$; p=0,74
Вік, роки, M±m	68,0 ± 1,2	67,5±0,7	t=1,98; p=0,57
ІМТ	27,8±0,61	26,5±0,45	t=1,73; p=0,46
Курці, (%)	11 (26,2 %)	10 (27,8 %)	$\chi^2=0,14$; p=0,68
ІХС: стаб. стенок. II	19 (45,3 %)	17 (47,3 %)	$\chi^2=1,04$; p=0,75
ІХС: стаб. стенок. III	23 (54,7 %)	19 (52,7 %)	
НУНА II	16 (38,1 %)	20 (55,5 %)	$\chi^2=3,63$; p=0,47
НУНА III	26 (61,9 %)	16 (44,5 %)	
САТ, мм рт. ст.	158,0±1,58	155,2±0,93	t=1,45; p=0,06
ДАТ, мм рт.ст.	95,3±0,58	90,0±0,68	t=5,93; p=0,001

Примітка. * – за t-критерієм Стьюдента, в інших випадках – за критерієм Хі-квадрат Пірсона.

Ехокардіографію проводили за стандартною методикою на апараті «MyLab 40 Esaote» або «Q40 SG HealthCare» з урахуванням рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії [11].

Вміст загального холестерину (ЗХ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали за допомогою колориметричного тесту наборів фірми «Спайнлаб» (Україна), тригліцеридів (ТГ) – з використанням набору «Діаліпон ДС» (Росія); рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда.

Ступінь активності системного запалення в пацієнтів Есіх груп дослідження визначали за рівнями вч-СРБ та ІЛ-1 β , -6 та -10 за допомогою імуноферментного аналізу, що проводили на базі Діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) за допомогою наборів реактивів виробництва «Вектор-Бест» (Росія).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах ліцензійних програм Statistica 6.1 і MedCalc Statical Software 11.5.0. Для математичного аналізу використовували логістичну регресію з обчисленням показників відношення шансів (ВШ) і ROC-аналіз з розрахунком кривих і площі під ними (AUC), показників чутливості (ЧТ) і специфічності (СП) з довірчими інтервалами (ДІ), який дорівнює 95%. Для побудови математичних моделей і прогнозування використовували логістичну рег-

ресію і послідовний аналіз Вальда. До аналізу включали показники за умов статистичної значущості (p) на рівні <0,05 (5%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При госпіталізації в кардіологічне відділення на головний біль у першій групі скаржились 35 (83,3%) пацієнтів, у другій групі – 29 (80,6%), ($\chi^2=0,10$; p=0,75). Серцебиття відчували 40 (95,2%) пацієнтів першої групи та 34 (94,4%) пацієнти другої групи ($\chi^2=0,03$; p=0,87) без достовірної різниці між групами. Перебої в роботі серця відмічала половина пацієнтів першої групи 22 (52,4%) з постійною формою ФП і вдвічі менше пацієнтів другої групи без ФП – 8 із 36 (22,2%) хворих ($\chi^2=7,45$; p=0,006). Задишку відмічали 37 (88,1%) пацієнтів першої групи та 28 (77,8 %) пацієнтів другої групи без достовірної різниці між групами ($\chi^2=1,49$; p=0,22). Набряки 2+ / 3+ були виявлені у всіх хворих першої – 42 (100,0%) та другої групи – 36 (100,0%). Таку скаргу, як порушення сну, що пов'язана з проявами серцевої недостатності, відмічали 40 (95,2%) хворих першої групи та 32 (88,9%) другої групи відповідно ($\chi^2=1,1$; p=0,29).

Ступінь АГ у пацієнтів обох груп відповідав критеріям 1 та 2 ступеня, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з артеріальної гіпертензії (2018 р.). Серед пацієнтів з ФП критеріям 1 та 2 ступеня АГ відповідала половина хворих у кожній групі. У групі без ФП 1 ступінь АГ визначався у 21 (58,3%) хворого, 2 ступінь – у 15 (41,6%) ($\chi^2=0,54$; p=0,46) хворих. Середній

рівень САТ і ДАТ першої групи становив – 158,0±1,58 та 95,3±0,58 мм рт. ст., другої групи – 155,2±0,93 та 90,0±0,68 мм рт. ст. без достовірних відмінностей між ними.

Одним зі значних факторів серцево-судинного ризику є зайва вага. ІМТ в обстежених пацієнтів першої групи коливався від 20,2 до 35,4 кг/м² і в середньому становив 27,8±0,61 кг/м², у другій групі – від 22,3 до 32,9 кг/м² (середній – 26,5±0,45 кг/м²), що свідчить про надлишкову вагу в пацієнтів усіх груп дослідження без достовірних відмінностей між групами (t=1,73; p=0,46).

Аналіз ліпідного профілю не виявив статистично значущих відмінностей у пацієнтів першої і другої групи за рівнем загального холестерину (ЗХ) та тригліцеридів (ТГ). Рівень ХС ЛПВЩ достовірно відрізнявся в обох групах дослідження і був вищим у другій групі, що

вказує на більш виражені антиатерогенні властивості та менш прогресуючу дисфункцію ендотелію в подальшому. Рівень ХС ЛПНЩ у першій групі був достовірно вищий, ніж у другій групі, що вказує на більшу швидкість адгезії холестерину в судинах хворих групи з ФП. Показник індексу атерогенності (ІА) в першій групі був достовірно вищим показника другої групи, оскільки визначальним показником у розрахунку цього індексу є саме ХС ЛПВЩ, що виявився нижчим у хворих першої групи, незважаючи на те, що початковий рівень ЗХ в обох груп не мав достовірної різниці. Збільшення ІА напряму вказує на вищу проатерогенну активність у хворих з постійною формою ФП порівняно з хворими, що не мають зазначеного порушення ритму (табл. 2).

Таблиця 2

**Середній рівень показників ліпідного профілю
в пацієнтів обох груп на початку дослідження (M±m)**

Показник	ІХС / АГ, ХСНпзФВ та ФП (n=42)	ІХС / АГ, ХСНпзФВ без ФП (n=36)	Різниця між групами (p)
ЗХ, ммоль/л	5,57±0,08	5,38±0,05	t=1,79; p=0,08
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,01	1,15±0,03	t=-2,62; p=0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,06±0,06	3,67±0,06	t=4,08; p=0,001
ТГ, ммоль/л	2,69±0,02	2,62±0,03	t=1,69; p=0,09
ІА	4,48±0,09	4,23±0,06	t=2,13; p=0,01

Примітки: * – за t-критерієм Стюдента; p – різниця між показниками першої та другої групи.

Видільну функцію нирок оцінювали за допомогою розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). У хворих з постійною формою ФП та ХСН спостерігалось достовірне зменшення ШКФ (68,4±0,5 мл/хв./1,73 м²) порівняно з хворими на ХСН без ФП (66,0±0,4 мл/хв./1,73 м², p=0,03).

У хворих на постійну форму ФП параметри об'єму порожнини ЛШ були достовірно вищими (іКСО – 48,85±0,99 мл/м² проти 44,35±0,90 мл/м², p=0,001), а показники, які характеризують скоротливу функцію міокарда, достовірно нижчими (ФВ ЛШ – 44,2±0,39% проти 47,1±0,6%, p=0,001) за відповідні показники групи без ФП. Також у першій групі ТМШП була достовірно більшою (1,31±0,007 см) порівняно з другою групою (1,29±0,005 см, p=0,01) (табл. 3).

У хворих з ІХС/АГ, ХСНпзФВ та ФП показники цитокінів та вч-СРБ були достовірно вищими порівняно з хворими на ІХС/АГ,

ХСНпзФВ без ФП: ІЛ-6 (7,09 пг/мл [5,87; 13,77] проти 5,89 пг/мл [4,61; 12,90], p=0,04), ІЛ-1β (11,21 пг/мл [4,64; 17,24] проти 4,57 пг/мл [3,52; 12,44], p=0,03), ІЛ-10 (33,04 пг/мл [15,91; 35,54] проти 14,50 пг/мл [6,49; 21,74], p<0,001) та вч-СРБ (4,12 мг/л [3,51; 6,77] проти 3,15 мг/л [2,67; 5,24], p=0,005), що вказує на наявність більшої активності системного запалення у хворих без порушення ритму.

ROC-аналіз визначив оптимальні точки відсікання для досліджених показників, що впливали на розвиток ФП. Найбільш визначними операційними характеристиками для прогнозування постійної форми ФП у хворих з ІХС/АГ, ХСНпзФВ виявились рівень ІММЛШ >195,2 г/м² – площа під ROC-кривою AUC=0,786 (95% ДІ 0,678-0,871) з показниками чутливості (ЧТ) – 54,8 %, специфічності (СП) – 97,2%, p=0,001; рівень ХС ЛПВЩ ≤1 ммоль/л –

AUC=0,657 (95% ДІ 0,541-0,761), ЧТ – 47,6%, СП – 83,3%, p=0,03; рівень ЛПНЩ >3,5 ммоль/л – AUC=0,743 (95% ДІ 0,632-836), ЧТ – 90,5%, СП – 52,8%, p=0,001, рівень ІЛ-1β у плазмі ≥8,64 пг/мл (AUC=0,640; 95% ДІ 0,523-0,745; ЧТ=61,9%;

СП=72,2%) та рівень вч-СРБ у плазмі 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%).

Таблиця 3

Ехокардіографічні характеристики стану міокарда пацієнтів з постійною формою ФП та без ФП (M±m)

Показники	ІХС / АГ, ХСНпзФВ та ФП (n=42)	ІХС / АГ, ХСНпзФВ без ФП (n=36)	Різниця між групами (p)
Індекс площі ЛП, см ² /м ²	11,7±0,2	11,5±0,15	t=0,72; p=0,08
Індекс площі ПП, см ² /м ²	9,4±0,1	9,2±0,13	t=1,15; p=1,02
іКСО, мл/м ²	48,85±0,99	44,35±0,90	t=3,32; p=0,001
іКДО, мл/м ²	87,7±1,9	83,8±1,3	t=1,64; p=1,05
ТМШП, см	1,31±0,007	1,29±0,005	t=2,64; p=0,01
ФВ, %	44,2±0,39	47,1±0,6	t=-4,13; p=0,001
іММЛШ, г/м ²	152,8±2,9	146,5±2,3	t=1,64; p=1,07

Примітки: * – за t-критерієм Стюдента; p – різниця між показниками першої та другої групи.

Ураховуючи отримані критичні значення, за допомогою послідовного аналізу Вальда для кожного показника було визначено оцінні бали. Зокрема, величину вч-СРБ оцінювали у +4 або -7

балів, якщо його рівень становив ≥3,18 мг/л або <3,18 мг/л відповідно; величину ІЛ-1β оцінювали у +3 бали при рівні ≥8,64 мг/л або -3 бали в протилежному випадку (табл. 5).

Таблиця 5

Шкала діагностичних/ прогностичних балів щодо визначення ризику передбачення виникнення постійної форми ФП у хворих з ХСНпзФВ

Показники	ROC-аналіз				Аналіз Вальда
	діапазон значень	чутливість, %	специфічність, %	прогностична значущість (p)	бали
вч-СРБ, мг/л	<3,18	92,9	52,8	0,002	-7
	≥3,18				+2
ІЛ-1β, пг/мл	<8,64	61,9	72,2	0,025	-3
	≥8,64				+3
іММЛШ, г/м ²	≤195,2	54,8	94,4	<0,001	-3
	>195,2				+10
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	≤1	47,6	83,3	0,012	+5
	>1				-2
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	≤3,5	90,5	52,8	<0,001	-7
	>3,5				+3
Імовірність розвитку ФП (P _{ФП})					Сума балів (ΣБ)
Дуже низька	≤ 0,05				≤ -14
Низька	0,06 - 0,24				від -13 до -5
Помірна	0,25 - 0,49				від -4 до 0
Висока	0,50 - 0,89				від 0 до +10
Дуже висока	≥0,90				≥ +11



Далі розраховувався сумарний бал ризику розвитку постійної форми ФП (ΣB) для кожного пацієнта, який використовувався як аргумент для рівняння логістичної регресії:

$$P_{\text{ФП}}=1 : (1+\exp(z)), z=A + A1*\Sigma B,$$

де $P_{\text{ФП}}$ – імовірність розвитку постійної форми ФП у пацієнтів з ІХС / АГ та ХСНпзФВ, ум.од;

\exp – експоненціальна функція (показова функція e^z , де як підстава ступеня використовується константа $e \approx 2,718$);

$A=0,0379$, $A1=0,21039$ – розраховані коефіцієнти рівняння регресії;

ΣB – сума оцінних балів.

Адекватність створеної моделі логістичної регресії вихідним даним оцінювалась за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2=49,5$, $p<0,001$) та рівнем значущості коефіцієнтів регресії за критерієм Вальда ($p<0,001$). Оцінка дискримінаційної здатності рівняння регресії за формою ROC-кривої також показала високу якість моделі: площа під ROC-кривою $AUC=0,912$ (95% ДІ 0,826-0,964); $p<0,001$; поріг відсікання – $P_{\text{ФП}} \geq 0,50$; ЧТ=85,7%; СП=86,1%; прогностична точність ТП=85,9%.

Класифікація ступеня ризику за величиною сумарного бала дозволила виділити 5 ґрадацій ризику: якщо $\Sigma B \leq -14$, то ризик дуже низький (імовірність $P_{\text{ФП}}=0,05$); якщо $-13 \leq \Sigma B \leq -5$ – ризик низький ($P_{\text{ФП}} 0,06-0,24$); якщо $-4 \leq \Sigma B \leq 0$ – ризик помірний ($P_{\text{ФП}} 0,25-0,49$); при $0 < \Sigma B \leq +10$ – ризик високий ($P_{\text{ФП}} 0,50-0,89$); якщо $\Sigma B \geq +11$ балів – ризик дуже високий ($P_{\text{ФП}} \geq 0,90$) (табл. 5).

Аналогів створеної прогностичної моделі ризику розвитку постійної форми ФП у хворих з ІХС/АГ та ХСНпзФВ, які б урахували активність маркерів системного запалення та індивідуальні клінічні та лабораторно-інструментальні показники, не існує.

У роботі білоруського автора Бубешко Д.А. та співавторів отримані сучасні дані щодо активності маркерів системного запалення у хворих з АГ та постійною формою ФП з ХСНпзФВ. За результатами цього дослідження медіана вч-СРБ в становила 8,67 мг/л [6,85; 10,32] проти 4,12 мг/л [3,51; 6,77] у нашій роботі, ІЛ-1 β – 2,53 пг/мл [0,95; 2,87] проти 11,21 пг/мл [4,64; 17,24], ІЛ-6 – 3,16 пг/мл [1,82; 3,35] проти 7,09 пг/мл [5,87; 13,77], ІЛ-10 – 6,83 пг/мл [6,22; 8,59] проти 33,04 пг/мл [15,91; 35,54]. Отже, можна зробити висновок, що рівень вч-СРБ у нашій роботі був у 2,1 раза нижчим, ІЛ-1 β у 4,4 раза вищим, ІЛ-6 у 2,2 раза вищим та ІЛ-10 перевищував у 5,5 раза [1].

Відмінність у цих роботах можна пояснити тим, що автор Бубешко Д.А. включав до

дослідження хворих з постійною формою ФП, анамнез якої становив близько 6 місяців. У нашу роботу увійшли хворі, в яких постійна форма ФП спостерігалась протягом $8,5 \pm 0,3$ року. Тобто, можна зробити висновок про відносне зменшення активності вч-СРБ, але активність «прозапальних» та «протизапальних» маркерів системного запалення залишається високою.

У цій роботі також представлено стан активності маркерів системного запалення у хворих з ІХС / АГ та ХСНпзФВ без ФП, що є зіставним з другою групою нашого дослідження. Отже, у роботі Бубешко В.А. концентрація вч-СРБ становила 7,68 мг/л [4,63; 9,88] проти 3,15 мг/л [2,67; 5,24], ІЛ-1 β – 3,64 пг/мл [1,71; 4,42] проти 4,57 пг/мл [3,52; 12,44], ІЛ-6 – 1,82 пг/мл [1,29; 3,33] проти 5,89 пг/мл [4,61; 12,90], ІЛ-10 – 4,32 пг/мл [3,67; 4,85] проти 14,50 пг/мл [6,49; 21,74]. Якщо порівняти, то в нашій роботі активність вч-СРБ виявилась збільшеною в 2,4 раза, активність ІЛ-1 β майже зіставною, ІЛ-6 виявився на 3,2 вищим та активність «протизапального» ІЛ-10 у 3,3 раза вищою [1].

Несподіваними були результати дослідження X-Vert, які не підтвердили зв'язок тривалості ФП з високим рівнем ІЛ-6 та вч-СРБ при визначенні їх рівнів на момент включення в дослідження і до призначення пероральних антикоагулянтів. Однак серед пацієнтів з ФП та ХСН ці показники були вищими порівняно з пацієнтами з ФП без ХСН (вч-СРБ: 3,47 мг/л проти 2,29 мг/л та 2,73 мг/л проти 2,27 мг/л відповідно). У нашому дослідженні серед пацієнтів з ФП та ХСНпзФВ концентрація вч-СРБ та ІЛ-6 становила 4,12 мг/л і 7,09 пг/мл. Треба зазначити, що в дослідженні X-Vert ІХС була діагностована у 8% пацієнтів, ШКФ понад 80 мл/хв була у 60% хворих, тривало персистуюча форма ФП – у 3,7% хворих.

Вищезазначене свідчить про актуальність подальшого впровадження в клінічну практику визначення активності системного запалення в пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Це приводить до розширення механізмів розуміння патогенетичної ролі запалення та додає обґрунтуванню необхідності розробки та подальших досліджень препаратів, дія яких буде спрямована на зниження системної запальної відповіді. Проте визначення тільки вч-СРБ, що наразі є більш доступнішим, аніж інтерлейкінів, є недостатнім, адже рівновагу прозапальних та протизапальних процесів потрібно оцінювати в комплексі.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ІХС/АГ, ХСНпзФВ та постійною формою ФП характеризуються більш високими цифрами діастолічного АТ, значеннями ХС

ЛПНЦ, іКСО ЛШ та ТМШП, зниженням систолическої функції лівого шлуночка порівняно з пацієнтами з ІХС / АГ та ХСНпзФВ без ФП.

2. У пацієнтів з ІХС/АГ, ХСНпзФВ, які страждають на постійну форму ФП, встановлено достовірне збільшення рівня вч-СРБ, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-10 у плазмі порівняно з хворими без порушення ритму, що вказує на більш активне хронічне системне запалення.

3. Використання математичної моделі, яка враховує показники вч-СРБ, ІЛ-1 β , ІММЛШ, ХС

ЛПВЦ і ХС ЛПНЦ у хворих з ІХС/АГ та ХСНпзФВ дозволяє прогнозувати ризик виникнення постійної форми ФП за сумарною бальною оцінкою цих показників з прогностичною точністю 85,9%, чутливістю – 85,7%, специфічністю – 86,1%.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бубешко Д. А., Снежицкий В. А., Шулика В. Р. Биомаркеры воспаления у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и систолической дисфункцией левого желудочка. *Мед. новости*. 2017. Т. 4. С. 69-72.
2. Воронков Л. Г., Ільницька М. Р. Бабич П. М. Прогноз пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та систолическою дисфункцією лівого шлуночка залежно від даних неінвазивних методів обстеження. *Укр. тер. журн.* 2015. Т. 1. С. 24-31.
3. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis / A. Oudatayo et al. *Bmj*. 2016. Vol. 354. P. 448–454. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00668>
4. Atrial Fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction / U. Sartipy et al. *JACC: heart failure*. 2017. Vol. 5, No. 8. P. 565-574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.001>
5. Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical / R. Schnabel et al. *Heart*. 2018. Vol. 34, No. 5. P. 24-36. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
6. Batul S. A., Gopinathannair R. Atrial Fibrillation in Heart Failure: a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circ. J.* 2017. Vol. 47, No. 5. P. 644-662. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0040>
7. ESC 2012 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology / J. J. McMurray et al. *Eur Heart J.* 2012. Vol. 33. P.1787-847. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
8. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *Euro. Heart J.* 2016. Vol. 37, No 27. P. 2129–2200. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
9. ESC 2016 Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof et al. *Euro. Heart J.* 2016. Vol. 37, No. 38. P. 2893-2962. DOI: <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0172>
10. Global Burden of Disease Collaborative Network (2016) Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016): results / *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*. Seattle, United States, 2017. Available from <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
11. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: recommendations from the American Society of Echocardiography 2019 / C. Mitchell et al. *J. Am. Soc. Echocard.* 2019. Vol. 32, No. 1. P. 1-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
12. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry® / Yang Song *NEI. ESC Heart Fail.* 2019. Vol. 6, No. 4. P. 784-792. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12455>
13. Subclinical and Asymptomatic Atrial Fibrillation: Current Evidence and Unsolved Questions in Clinical Practice / A. Ballatore et al. *Medicina*. 2019. Vol. 55, No. 8. P. 497. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55080497>
14. Verma A., Kalman J. M., Callans D. J. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ.* 2017. Vol. 136, No. 16. P. 1547-1563. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054>

REFERENCES

1. Bubeshko DA, Snezhitskiy VA, Shulika VR. [Biomarkers of inflammation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and left ventricular systolic dysfunction]. *Med. news*. 2017;4:69-72.

2. Voronkov LG, Ilnytska MR, Babich PM. [The prognosis of patient with chronic heart failure and left ventricular systolic depending on the data noninvasive method examination]. *Ukr. therap. j.* 2010;2:33-39.
3. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2016;354:448-54.
doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00668>
4. Startipy U, Dahlström U, Fu M, et al. Atrial Fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC: heart failure.* 2017;5(8):565-74.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.05.001>
5. Schnabel R, Pecun L, Engler D, et al. Atrial fibrillation patterns are associated with arrhythmia progression and clinical. *Heart.* 2018;34(5):24-36.
doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312569>
6. Batul SA, Gopinathannair R. Atrial Fibrillation in Heart Failure: a Therapeutic Challenge of Our Times. *Korean Circ. J.* 2017;47(5):644-62.
doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0040>
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2012;33:1787-847.
doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Euro. Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Euro. Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
doi: <https://doi.org/10.5603/KP.2016.0172>
10. Global Burden of Disease Collaborative Network (2016) Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Results. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Seattle, United States; 2017. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
11. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography 2019. *J. of the Am. Soc. of Echocard.* 2019;32(1):1-64.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
12. Yang Song NEI, Cannon CP, Doros G, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):784-92.
doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12455>
13. Ballatore A, Matta M, Saglietto A, et al. Subclinical and Asymptomatic Atrial Fibrillation: Current Evidence and Unsolved Questions in Clinical Practice. *Medicina.* 2019;55(8):497.
doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55080497>
14. Verma JM, Kalman DJ, Callans. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(16):1547-63.
doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054>

Стаття надійшла до редакції
18.11.2019

