

# Динаміка лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від фракції викиду лівого шлуночка

В. К. Ташчук<sup>ID</sup>\*<sup>A,F</sup>, Р. А. Бота<sup>ID</sup><sup>B,C,D</sup>, М. В. О. Аль Салама<sup>ID</sup><sup>B</sup>

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** – оцінити динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) залежно від фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ).

**Матеріали та методи.** Група дослідження складалася з 23 послідовних пацієнтів зі STEMI, котрі надійшли до ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Хворим здійснили успішне реперфузійне лікування шляхом ЧКВ. Для оцінювання маркерів запалення вивчили загальноклінічний аналіз крові (ЗАК) на час надходження у стаціонар і на 10 день лікування на тлі оптимальної медикаментозної терапії.

**Результати.** У пацієнтів зі STEMI та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (група 2) на час надходження визначили достовірно більшу кількість лейкоцитів ( $p < 0,05$ ) та зростання абсолютного вмісту нейтрофілів ( $p < 0,01$ ), істотно вищі рівні маркерів запалення: співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR) ( $p < 0,01$ ), моноцити/лімфоцити (MLR), індексу системного імунного запалення (SII) ( $p < 0,01$ ), системної реакції запалення (SIRI) ( $p < 0,01$ ), сукупного індексу системного запалення (AISI) ( $p < 0,05$ ) й інтегрованого індексу запалення (III) ( $p < 0,05$ ). На 10 день лікування аналіз маркерів запалення показав, що у хворих групи 2 вірогідно вищим залишається NLR ( $p < 0,01$ ) та SII ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на STEMI зі збереженою ФВ ЛШ (група 1). Під час дослідження динаміки лейкоцитарних маркерів запалення в пацієнтів зі STEMI під впливом оптимальної медикаментозної терапії після ЧКВ спостерігали зменшення ( $p < 0,05$ ) таких показників, як NLR, MLR, SII, SIRI, III, а також зростання LMR ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Визначення маркерів запалення за ЗАК на час надходження в стаціонар ідентифікує ризик несприятливих серцево-судинних подій і визначає заходи з регуляції активності запального процесу при STEMI.

**Ключові слова:** лейкоцити, маркери запалення, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Патологія. 2022. Т. 19, № 3(56). С. 195-200

\*E-mail: vtashchuk@ukr.net

## Dynamics of leukocyte inflammatory markers in patients with ST-elevation myocardial infarction depending on left ventricle ejection fraction

V. K. Tashchuk, R. A. Bota, M. V. O. Al Salama

**Aim:** to evaluate the dynamics of leukocyte inflammatory markers in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) depending on ejection fraction of left ventricular (LV).

**Material and methods.** The study group consisted of 23 consecutive patients with STEMI admitted to the Regional Clinical Cardiology Center in Chernivtsi, who underwent successful reperfusion treatment by PCI. To evaluate inflammatory markers, a complete blood count (CBC) was assessed at admission, and on day 10 of hospital stay on the background of optimal drug therapy.

**Results.** It was found that patients with STEMI and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) (group 2) at admission had a significantly higher leukocyte count ( $P < 0.05$ ) and an increase in the absolute neutrophils ( $P < 0.01$ ) with significantly higher inflammatory markers: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ( $P < 0.01$ ), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune inflammation index (SII) ( $P < 0.01$ ), systemic inflammation response index (SIRI) ( $P < 0.01$ ), aggregate index of systemic inflammation (AISI) ( $P < 0.05$ ), and integrated index of inflammation (III) ( $P < 0.05$ ). On day 10 of treatment, the analysis of inflammatory markers showed that in patients of group 2, NLR ( $P < 0.01$ ) and SII ( $P < 0.05$ ) remained significantly higher than in STEMI patients with preserved LVEF (group 1). At the study of the changes in leukocyte-based inflammatory markers in STEMI patients under the influence of optimal drug therapy after PCI, a decrease ( $P < 0.05$ ) in NLR, MLR, SII, SIRI, III, and an increase in ( $P < 0.05$ ) LMR were observed.

**Conclusions.** CBC of inflammatory markers at admission identifies the risk of adverse cardiovascular events and determines measures to regulate the activity of the inflammatory process in STEMI.

**Key words:** leukocytes, markers of inflammation, ST segment elevation myocardial infarction.

Pathologia 2022; 19 (3), 195-200

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною захворюваності та смертності в усьому світі, незважаючи на значні зусилля, спрямовані на покращення профілактики, діагностики та лікування [1]. Виявлено, що атеросклероз, який відіграє важливу роль у виникненні та прогресуванні ІХС та її ускладнень, має

значний запальний компонент. Початкове пошкодження ендотелію активує атерогенний процес не тільки шляхом активації макрофагів та утворення пінистих клітин, але й шляхом вивільнення каскаду запальних механізмів, включаючи активацію запальних клітин, що спричиняють надмірну експресію прозапальних

цитокинів і надлишкову продукцію металопротеїназ, дестабілізуючи атеросклеротичну бляшку [2].

Хронічне запалення, включаючи клітинну імунну відповідь, відіграє ключову роль в ініціації та прогресуванні атеросклерозу [3]. Підвищені рівні лейкоцитів, неспецифічних маркерів запалення пов'язані з несприятливими клінічними наслідками та були важливими прогностичними маркерами у пацієнтів з різними проявами ІХС, включаючи хворих з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI). Запалення низького ступеня виявляють на всіх фазах серцево-судинного континууму, починаючи зі встановлення серцево-судинних факторів ризику та ІХС, до серцево-судинних подій (ССП): ІМ, серцевої недостатності (СН) і смерті [4]. Різні підтипи лейкоцитів, зокрема нейтрофіли, пов'язані з великими інфарктними зонами, гіршими результатами ангіографії та короткостроковим несприятливим прогнозом при STEMI, а лімфопенія пов'язана з високим ризиком несприятливих подій і механічних ускладнень після STEMI [5].

Незважаючи на сучасні інтервенційні та фармакологічні підходи, що сприяли істотному зниженню смертності та захворюваності після STEMI, пацієнти надалі залишаються у групі високого ризику повторних подій і в найближчій, і в віддаленій перспективі. Ба більше, тягар СН, що виникає після STEMI, все ще є провідною проблемою в клінічній практиці, погіршує якість життя пацієнтів і виснажує ресурси охорони здоров'я [6].

Отже, оцінювання маркерів запалення вважають доволі важливим для прогнозу пацієнтів із ІХС, оскільки встановили [2], що підвищений рівень різних маркерів запалення асоціюється з нестабільністю бляшок, серцево-судинним ризиком (ССР), смертністю, а також ступенем тяжкості ІХС і перфузією міокарда.

## Мета роботи

Оцінити динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання залежно від фракції викиду лівого шлуночка.

## Матеріали і методи дослідження

Група дослідження складалася з 23 послідовних пацієнтів зі STEMI (5 (22 %) жінок і 18 (78 %) чоловіків), середній вік –  $63 \pm 9$  років. Хворі надійшли до ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», їм здійснили успішне реперфузійне лікування шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Діагноз STEMI встановили, ґрунтуючись на клінічних, інструментальних і лабораторних даних, згідно з рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (наказ МОЗ України № 1936 від 14 вересня 2021 року), Європейського товариства кардіологів, Асоціації кардіологів України.

Усі хворі на STEMI отримували комплексне лікування згідно з чинними протоколами і рекоменда-

ціями. Схема лікування передбачала використання бета-адреноблокаторів, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, статинів, антитромбоцитарних препаратів; якщо виявляли симптоми затримки рідини та декомпенсації СН, призначали діуретики.

Критерії залучення в дослідження – пекучий за грудний біль тривалістю понад 30 хвилин; електрокардіограма, що виявила STEMI (підйом сегмента ST  $\geq 1$  мм у 2 суміжних електрокардіографічних відведеннях або нова блокада лівої ніжки пучка Гіса); рівень тропоніну, вдвічі вищий від верхньої межі норми протягом 12 годин після появи симптомів або до 18 годин, коли є ознаки ішемії, що триває, або гемодинамічної нестабільності.

Основні критерії виключення – вік менше ніж 18 років, діагностовані аутоімунні й інфекційні захворювання, онкологічні та гематологічні проліферативні захворювання, терапія глюкокортикостероїдами протягом 2 місяців, виявлена тяжка печінкова недостатність, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $< 30$  %, ниркова дисфункція з кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв, алкогольна чи наркотична залежність.

Усі учасники підписали інформовану згоду. Дослідження здійснили, дотримуючись принципів належної клінічної практики та Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено комісією з питань біоетики Буквинського державного медичного університету. Протокол ЧКВ схвалений етичним комітетом лікарні.

Демографічну інформацію про пацієнтів, сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ) і фактори ризику (куріння, гіперхолестеринемія, гіпертонія та цукровий діабет (ЦД)) отримали з медичних карток стаціонарних хворих.

Після ехокардіографії (ЕхоКГ) на апараті Philips HD 7 (Корея) за стандартною методикою [7] хворих поділили на дві групи згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). У першу групу ввійшли 12 хворих на STEMI зі збереженою ФВ ЛШ (50 % або більше); у другу – 11 хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ (менше ніж 40 %). У всіх пацієнтів для оцінювання маркерів запалення вивчили загальноклінічний аналіз крові на час надходження в стаціонар і на 10 день лікування на тлі оптимальної медикаментозної терапії. Гематологічне дослідження здійснили в умовах стаціонара за стандартною методикою шляхом обрахунку клітин за допомогою світлового мікроскопа у камері Горяєва або за допомогою автоматизованого аналізатора Diagon D-Cell-60 (Угорщина). ґрунтуючись на даних, що одержали, обрахували значення гематологічних маркерів:

1) співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio – NLR), що відбиває гомеостаз імунної системи та дає інформацію про запальний стан при  $NLR > 2,83$  як незалежний предиктор несприятливих ССП [8];

2) співвідношення моноцитів/лімфоцитів (Monocyte-to-Lymphocyte ratio – MLR) – комбінований показник двох факторів запалення, нормальним вважають значення  $0,24$  ( $MLR < 0,24$  – підвищений ризик оклюзійного захворювання периферичних артерій,  $\geq 0,24$  – незалежний предиктор підвищеного ризику

смерті від усіх причин та раптової серцевої смерті (PCC)) [8,9];

3) співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio – PLR), що відбиває коагуляційні й запальні шляхи, може перевершувати окремі показники тромбоцитів або лімфоцитів ( $PLR \geq 139,89$  – імовірне збільшення ризику тромботичних подій [8];

4) індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index – SII;  $neutrophil \times platelet / lymphocyte$ ) об'єднує 3 типи клітин, що беруть участь в імунній відповіді (нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити), показує баланс між запальним та імунним статусом;  $SII > 580,86 \times 10^9/L$  – прогностичний показник великих ССП після ЧКВ при ІХС [8,10];

5) індекс системної реакції запалення (System Inflammation Response Index – SIRI;  $neutrophil \times monocyte / lymphocyte$ ) – зведений індекс, що ґрунтується на абсолютній кількості трьох різних запальних клітин (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити); це доволі надійний і незалежний прогностичний фактор для пацієнтів зі STEMI, яким виконують ЧКВ;  $SIRI > 1,02$  корелює з прогресуванням захворювання;

6) сукупний індекс системного запалення (Aggregate Index of Systemic Inflammation – AISI;  $neutrophils \times platelets \times monocytes / lymphocytes$ ) подібний до SII, але крім нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів включає моноцити, може забезпечити більше прогностичне значення; у нормі показник становить 434 [8,12];

7) співвідношення лімфоцитів/моноцитів (Lymphocyte-to-Monocyte ratio – LMR) – запальний маркер;  $LMR < 4,8$  – незалежний фактор ризику ІХС, корелює з тяжкістю коронарного атеросклерозу в пацієнтів з ІХС за шкалою Gensini, що враховує ступінь стенозування коронарних артерій [1,8];

8) співвідношення тромбоцитів/гемоглобіну (Platelet-to-Hemoglobin ratio – PHR) – зведений індекс з абсолютної кількості трьох різних запальних клітин (нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів), незалежний предиктор несприятливих наслідків при ІХС після ЧКВ, сильніший, ніж кількість тромбоцитів або рівень гемоглобіну;  $PHR \geq 1,69$  – незалежний предиктор віддаленої смертності від усіх причин при ІХС з хронічною СН [12];

9) індекс відношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ) – його зниження характеризує інфекційну інтоксикацію, а підвищення – автоімунний процес (А. І. Рілов, М. С. Кравець, 2005):  $Л/ШОЕ = Л \times ШОЕ / 10$ , де Л – кількість лейкоцитів в 1 л, норма –  $1,87 \pm 0,76$ ;

10) інтегрований індекс запалення (III) (за Ю. І. Качем і О. М. Скибинською, 2001) інтегративно об'єктивізує ступінь активності запального процесу, враховуючи стан серцево-судинної системи, тобто частоти серцевих скорочень (ЧСС):  $III = (ЧСС \times Л) / 100 + (ЧСС \times П) / 100 + (ЧСС \times С) / 1000 + (ЧСС / Лі) + (ЧСС \times ШОЕ / 1000)$  (%), де Л – лейкоцити, П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, Лі – лімфоцити. Оцінюють за шкалою: 5–17 – немає запалення; 18–25 – запалення легкого перебігу; 26–39 – запалення середньої активності; 40 і більше – запалення тяжкого перебігу.

Статистично результати опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019. Після перевірки на відповідність закону нор-

**Таблиця 1.** Показники гемограм у групах хворих на STEMI зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, Ме (Q25; Q75)

Показники, одиниці вимірювання	Група 1	Група 2
Гемоглобін, г/л	149,50 (114,00; 167,00)	144,00 (133,00; 154,00)
Тромбоцити, $\times 10^9$	241,00 (216,25; 312,50)	232,00 (151,00; 294,00)
ШОЕ мм/год, $\times 10^9$	9,50 (5,50; 18,00)	10,00 (9,00; 22,00)
Лейкоцити, $\times 10^9$	8,20 (6,32; 9,97)	10,70 (8,50; 13,40)*
Нейтрофіли, $\times 10^9$	6,00 (4,16; 7,02)	8,30 (6,80; 11,40)*
Лімфоцити, $\times 10^9$	1,65 (1,30; 2,15)	1,30 (1,00; 1,60)
Моноцити, $\times 10^9$	0,60 (0,42; 0,67)	0,70 (0,50; 0,80)

\*:  $p < 0,05$  – достовірність різниці показників.

мального розподілу Гауса за критерієм Шапіро–Вілка використали непараметричні методи математичної статистики. Кількісні показники наведено як медіана (Ме) та міжквартильний інтервал (Q25; Q75), а також як середнє значення та похибка середнього значення ( $M \pm m$ ); якісні дані наведено у відсотках (%). Для порівняння кількісних величин використали U-критерій Манна–Вітні (незалежні величини); під час аналізу залежних величин – T-критерій Вілкоксона. Рівень значущості відмінностей –  $p < 0,05$ .

## Результати

За даними медичних карт стаціонарного хворого на STEMI в супутньому перебігу виявили гіпертонічну хворобу в 69,57 % пацієнтів, ЦД – в 8,69 %, дисліпідемію – в 47,82 %; курять або курили 39 % обстежених.

У хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ на час надходження встановили вірогідно більшу кількість лейкоцитів (на 30,49 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами зі STEMI зі збереженою ФВ ЛШ (табл. 1). Крім того, кількість нейтрофілів у групі 2 більша на 38,33 % ( $p < 0,01$ ), ніж у групі 1; це вказує на активність запального процесу.

Не виявили вірогідні відмінності за лімфоцитами та моноцитами у групах дослідження, проте показники у групі 2 істотно нижчі від мінімальної межі фізіологічної норми. Це може свідчити про порушення імунологічної реактивності та тяжчі наслідки у хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ.

До початку лікування аналіз маркерів запалення показав, що в обох групах хворих показники NLR, MLR, PLR, SII, SIRI перевищували нормальні. Це відбиває системну відповідь організму на запалення. За даними, що наведені в таблиці 2, у хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ виявили вірогідне підвищення відсоткового співвідношення NLR (на 124,30 %,  $p < 0,01$ ), SII (на 85,25 %,  $p < 0,01$ ), SIRI (на 197,59 %,  $p < 0,01$ ) та III (на 55,46 %,  $p < 0,01$ ) порівняно з пацієнтами зі STEMI та збереженою ФВ ЛШ. Це можна пояснити дисфункцією ендотеліальних клітин або окиснювальним стресом через каскад запальних цитокінів, опосередкований лейкоцитами. У групі 2 визначили підвищення низки маркерів запалення: MLR (на 49,65 %,  $p < 0,05$ ), AISI (на 142,11 %,  $p < 0,05$ ) – порівняно з хворими групи 1. В обох групах нижчими від норми були PHR, LeSOER, рівень LMR нижчий на 33,33 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів групи 2. На нашу думку, це пов'язано з запаленням, що виникає під час гострих подій.

Таблиця 2. Маркери запалення в групах хворих на STEMI зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, Ме (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	1 день		10 день	
	Група 1, n = 12	Група 2, n = 11	Група 1, n = 12	Група 2, n = 11
NLR, $\times 10^9$	3,37 (2,55; 4,46)	7,56 (5,18; 8,77)*	1,61 (0,83; 2,48) <sup>#</sup>	3,02 (2,53; 4,41)** <sup>#</sup>
MLR, $\times 10^9$	0,34 (0,24; 0,44)	0,51 (0,44; 0,53)*	0,25 (0,17; 0,30) <sup>#</sup>	0,23 (0,22; 0,33) <sup>#</sup>
PLR, $\times 10^9$	145,45 (120,02; 188,08)	195,38 (127,01; 208,46)	92,23 (85,31; 145,62) <sup>#</sup>	135 (99,64; 182,20)
SII, $\times 10^9$	840,06 (664,56; 1090,29)	1556,25 (863,60; 2270,54)*	374,07 (226,09; 503,52) <sup>#</sup>	489,92 (398,57; 974,00)** <sup>#</sup>
SIRI, $\times 10^9$	1,59 (1,14; 2,72)	4,76 (3,02; 6,13)*	0,81 (0,65; 1,20) <sup>#</sup>	1,24 (0,87; 1,60) <sup>#</sup>
AISI, $\times 10^9$	468,89 (250,71; 682,61)	1135,27 (565,15; 1559,16)*	215,10 (179,43; 307,38) <sup>#</sup>	299,37 (195,96; 476,09) <sup>#</sup>
LMR, $\times 10^9$	3,00 (2,25; 4,28)	2,00 (1,85; 2,25)*	4,00 (3,23; 5,62)	4,21 (3,07; 4,61) <sup>#</sup>
PHR, $\times 10^9$	1,53 (1,30; 2,03)	1,51 (1,14; 1,94)	1,84 (1,55; 2,28)	1,88 (1,58; 2,16)
LeSOER, $\times 10^9/\text{л}$	0,84 (0,38; 1,49)	0,81 (0,38; 1,48)	0,82 (0,38; 1,67)	0,72 (0,38; 1,04)
III, %	21,38 (18,75; 27,09)	33,24 (26,71; 36,18)*	19,52 (13,37; 20,02) <sup>#</sup>	21,71 (16,69; 24,81) <sup>#</sup>

\*:  $p < 0,05$  – достовірність різниці між групами в 1 день; \*\*:  $p < 0,05$  – вірогідність відмінностей між групами на 10 день; #:  $p < 0,05$  – вірогідні зміни показника на 1 і 10 день спостереження.

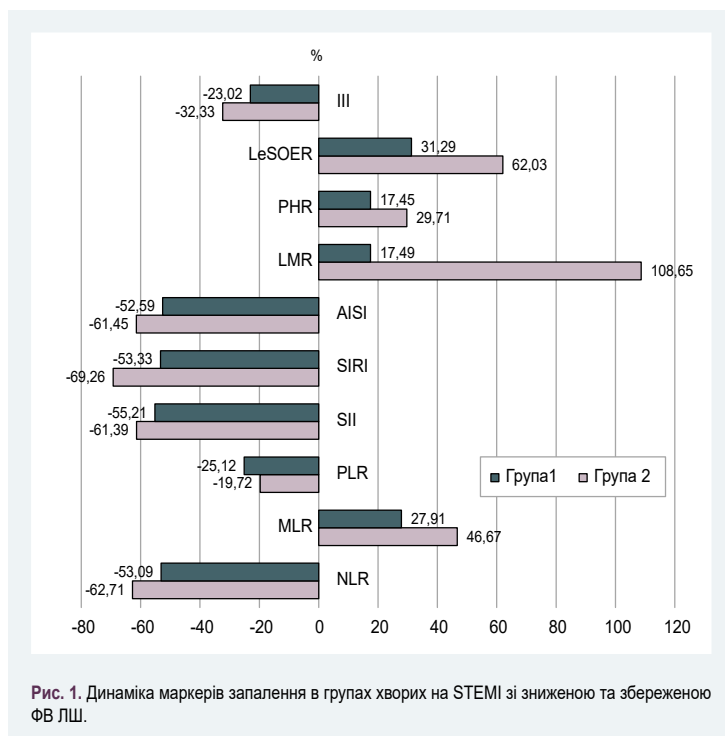


Рис. 1. Динаміка маркерів запалення в групах хворих на STEMI зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ.

Дослідили динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI під впливом оптимальної медикаментозної терапії після ЧКВ (табл. 2). На 10 день лікування спостерігали зменшення показника NLR на 53,09 % ( $p < 0,01$ ) у групі 1 та на 62,71 % ( $p < 0,01$ ) у групі 2. У хворих групи 1 спостерігали тенденцію до зменшення індексу MLR на 27,91 % ( $p < 0,01$ ), у групі 2 – на 46,67 % ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів групи 1 встановили вірогідне зменшення показника PLR (на 25,12 %,  $p < 0,05$ ), а у групі 2 динаміка недостовірна ( $p > 0,05$ ). У процесі медикаментозного лікування спостерігали зменшення таких показників, як SII (на 61,39 %,  $p < 0,01$  – у групі 1, на 55,21 %,  $p < 0,01$  – у групі 2), SIRI (на 53,33 %,  $p < 0,01$  – у хворих групи 1, на 69,26 %,  $p < 0,01$  – у групі 2). У пацієнтів 1 групи індекс AISI зменшився на 52,59 % ( $p < 0,01$ ), а в групі 2 – на 61,45 % ( $p < 0,05$ ). Не встановили достовірну різницю за динамікою індексу LMR у пацієнтів групи 1 ( $p > 0,05$ ), а у пацієнтів групи 2 спостерігали збільшен-

ня показника на 108,65 % ( $p < 0,01$ ) у процесі лікування. Визначили зменшення III на 23,02 % ( $p < 0,05$ ) у групі 1 та на 32,33 % ( $p < 0,01$ ) у групі 2. Вірогідно не відрізнялися індекси PHR та LeSOER у групах дослідження ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

На 10 день лікування аналіз маркерів запалення показав, що у хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ достовірно вищим залишалися індекс NLR (на 87,37 %,  $p < 0,01$ ) та SII (на 30,96 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами зі STEMI та збереженою ФВ ЛШ (табл. 2). Зазначимо, що навіть після подвійної антитромбоцитарної терапії пацієнти зі STEMI і високим рівнем NLR все ще мають слабке інгібування тромбоцитів; це спричиняє тромбоз і підвищує ризик повторних ішемічних подій [8].

## Обговорення

У цьому обсерваційному дослідженні оцінювали динаміку лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI після ЧКВ.

Дослідження запального походження атеросклерозу дає змогу краще зрозуміти патофізіологічний фон захворювання [13]. У кількох дослідженнях доведено цільний зв'язок між прогресуванням коронарної хвороби, запальними процесами та смертністю [14]. Залучення певної лінії імунних клітин, як-от нейтрофіли, моноцити та лімфоцити, відбувається під час ревазуляризації та має негативний вплив на віддалений прогноз [15]. Простий обрахунок нейтрофілів і співвідношення моноцитів до лімфоцитів запропоновано як прогностичні маркери.

Виявили, що  $\text{NLR} > 2,83$  – незалежний предиктор ССП у пацієнтів із ІХС, яким виконали ЧКВ [8], а також показали суттєве збільшення 2-річних несприятливих ССП в обстежених із захворюванням лівої магістралі та/або трьох судин, коли  $\text{NLR} \geq 3,39$  [8, 16]. У кількох дослідженнях показано, що вищий NLR пов'язаний із нижчою фракцією викиду після STEMI [16]. Під час нашої роботи одержали подібні результати – значно вищий показник  $\text{NLR} > 7,56$  у пацієнтів зі STEMI та зниженою ФВ ЛШ.

Моноцити (одні з запальних клітин) беруть безпосередню участь у формуванні та розвитку атеросклерозу. Виявили, що MLR може передбачити тяжкість ІХС через оцінку SYNTAX. У дослідженні



за участю 306 пацієнтів зі STEMI встановлено, що MLR – незалежний предиктор великих несприятливих ССП [9].

Показники SII та SIRI спочатку використовували для оцінювання прогнозу пухлин. В останніх дослідженнях показано, що SII та SIRI – предиктори ІХС і більш комплексні маркери запалення, оскільки обидва є комбінацією трьох запальних клітин порівняно з наведеними індексами. Крім нейтрофілів і лімфоцитів, компонент, що включений у SII, – тромбоцити, а в SIRI – моноцити. Моноцити щільніше пов'язані з виникненням атеросклерозу, ніж тромбоцити. Тромбоцити також беруть участь у запальній відповіді, спричиняють залучення інших запальних клітин і вивільнення медіаторів запалення [8,10,11].

Отже, SII та SIRI краще характеризують запальний статус порівняно з трьома типами клітин, якщо оцінювати їх окремо.

SII – встановлений маркер віддаленого прогнозу при ревазуляризації коронарних судин. У нашому дослідженні рівень SII понад 1556,25 був значущим у пацієнтів зі STEMI та зниженою ФВ ЛШ. Пояснюємо це тим, що всі компоненти SII (нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити) відіграють роль в ініціації, модуляції та загостренні атеросклерозу [15]. Отже, вищі значення SII прямо вказують на ризик прогресування захворювання та на потенційно гірший прогноз.

AISI – сукупний індекс системного запалення. Цей показник подібний до SII, але, крім нейтрофілів, лімфоцитів і тромбоцитів, включає кількість моноцитів. Моноцити та нейтрофіли – частина вродженого імунітету, виробляють прозапальні цитокіни, хемокіни та ферменти. Незважаючи на те, що AISI включає кілька запальних клітин і має забезпечити точніше прогностичне значення, його рідко використовують або описують у фаховій літературі [10].

Індекс LMR значно нижчий у пацієнтів із ІХС, ніж у хворих без неї. Попередні дослідження показали, що менша кількість лімфоцитів і більша кількість моноцитів пов'язана з ССЗ, ССП і підвищеною смертністю, а також несприятливими серцево-судинними кінцевими точками у пацієнтів із ІХС.

Крім того, лімфоцити та моноцити пов'язані з ремодельованням лівого шлуночка, загостренням міокарда, накопиченням міофібробластів і ангіогенезом [10]. Ці висновки додатково підтверджують результати нашого дослідження.

Бао К. et al., показали, що PHR – незалежний прогностичний маркер для пацієнтів із ІХС після ЧКВ з кращою прогностичною цінністю, ніж абсолютна кількість тромбоцитів або рівень гемоглобіну. Вивільнення різних медіаторів під час прозапального стану призводить до проліферації мегакариоцитів і збільшення кількості тромбоцитів у кровообігу. Це може вказувати на підвищену активацію тромбоцитів і протромботичний стан. У пацієнтів із СН ці процеси можуть спричинити ускладнення, пов'язані з тромбозом. Втім, доказів прогностичної цінності PHR для хворих на ІХС із СН досі недостатньо [12].

Отже, виявили значущий зв'язок між лейкоцитарними маркерами запалення у пацієнтів зі STEMI та несприятливими ССП.

## Висновки

1. Визначення маркерів запалення за загальним аналізом крові на час надходження в стаціонар ідентифікує ризик несприятливих серцево-судинних подій і визначає заходи щодо регуляції активності запального процесу за STEMI.

2. У хворих на STEMI зі зниженою ФВ ЛШ після ЧКВ виявили більш значуще зменшення співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, моноцити/лімфоцити, індексу системного імунного запалення, системної реакції запалення, сукупного індексу системного запалення та інтегрованого індексу запалення. Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів значущо підвищився.

3 Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити й індекс системного імунного запалення можуть характеризувати дисбаланс між нейтрофілами, лімфоцитами та тромбоцитами, що пов'язаний із надмірним запаленням і тяжчим перебігом STEMI в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів зі STEMI під впливом лікарських засобів з протизапальними властивостями, що додані до оптимальної медикаментозної терапії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 19.12.2022

## Відомості про авторів:

Ташчук 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](https://orcid.org/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](https://orcid.org/0000-0001-7404-0708)

Аль Салама М. В. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9333-6982](https://orcid.org/0000-0002-9333-6982)

## 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.

Al Salama M. V. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease / Y. Si, J. Liu, W. Shan et al. *Coronary artery disease*. 2020. Vol. 31, Iss. 7. P. 650-655. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000857>

- [2] 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 / E. A. Dziedzic, J. S. Gąsior, A. Tuzimek et al. *Biology*. 2022. Vol. 11, Iss. 7. P. 1001. <https://doi.org/10.3390/biology11071001>
- [3] Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Emergency Room Predicts Mechanical Complications of ST-segment Elevation Myocardial Infarction / G. S. Yoon, S. H. Choi, S. I. Woo et al. *Journal of Korean medical science*. 2021. Vol. 36, Iss. 19. P. e131. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e131>
- [4] Fonseca F. A., Izar M. C. Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in physiology*. 2022. Vol. 13. P. 927163. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.927163>
- [5] Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing to pharmaco-invasive strategy / F. Tavares, P. I. M. Moraes, J. M. Souza et al. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2022. Vol. 34. P. 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.01.027>
- [6] Anzai A., Ko S., Fukuda K. Immune and Inflammatory Networks in Myocardial Infarction: Current Research and Its Potential Implications for the Clinic. *International journal of molecular sciences*. 2022. Vol. 23, Iss. 9. P. 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms23095214>
- [7] Коваленко В. М., Долженко М. М., Поташев С. В. Настанови з клінічної ехокардіографії. Київ: Наукова думка, 2018. 327 с.
- [8] Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients / Q. Li, X. Ma, Q. Shao et al. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022. Vol. 9. P. 811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>
- [9] The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis / K. Dai, Z. Li, Y. Luo et al. *Risk management and healthcare policy*. 2022. Vol. 15. P. 37-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S348894>
- [10] Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery / T. Urbanowicz, M. Michalak, A. Ołasińska-Wiśniewska et al. *Cells*. 2022. Vol. 11, Iss. 7. P. 1124. <https://doi.org/10.3390/cells11071124>
- [11] Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / K. Han, D. Shi, L. Yang et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54, Iss. 1. P. 1667-1677. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2083671>
- [12] Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure / K. Bao, H. Huang, G. Huang et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2021. Vol. 21, Iss. 1. P. 618. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02423-6>
- [13] Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clinical chemistry*. 2021. Vol. 67, Iss. 1. P. 131-142. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa275>
- [14] Chan Y. H., Ramji D. P. A perspective on targeting inflammation and cytokine actions in atherosclerosis. *Future medicinal chemistry*. 2020. Vol. 12, Iss. 7. P. 613-626. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0301>
- [15] Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization / A. H. King, S. Kwan, A. H. Schmaier et al. *International angiology*. 2021. Vol. 40, Iss. 5. P. 442-449. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04699-X>
- [16] Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / S. Zhang, J. Diao, C. Qi et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0812-6>
- [4] Fonseca, F. A., & Izar, M. C. (2022). Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in physiology*, 13, 927163. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.927163>
- [5] Tavares, F., Moraes, P. I. M., Souza, J. M., Barbosa, A. H., Santos, E. M., Marcondes, J. A., Oliveira, M. D., Gonçalves, I., Jr, Espírito Santo, C. V. A., Bianco, H. T., Fonseca, F. A. H., Moisés, V., & Caixeta, A. (2022). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing to pharmaco-invasive strategy. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*, 34, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.01.027>
- [6] Anzai, A., Ko, S., & Fukuda, K. (2022). Immune and Inflammatory Networks in Myocardial Infarction: Current Research and Its Potential Implications for the Clinic. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 5214. <https://doi.org/10.3390/ijms23095214>
- [7] Kovalenko, V., Dolzhenko, M., & Potashev, S. (2018). *Nastanovy z klinichnoi ekkokardiografii* [Guidelines for clinical echocardiography]. Kyiv: Naukova dumka. [in Ukrainian].
- [8] Li, Q., Ma, X., Shao, Q., Yang, Z., Wang, Y., Gao, F., Zhou, Y., Yang, L., & Wang, Z. (2022). Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 811790. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.811790>
- [9] Dai, K., Li, Z., Luo, Y., Xiong, Q., Xiong, Y., Song, Z., & Xiong, W. (2022). The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis. *Risk management and healthcare policy*, 15, 37-44. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S348894>
- [10] Urbanowicz, T., Michalak, M., Ołasińska-Wiśniewska, A., Rodzki, M., Witkowska, A., Gąsecka, A., Buczkowski, P., Perek, B., & Jemielity, M. (2022). Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells*, 11(7), 1124. <https://doi.org/10.3390/cells11071124>
- [11] Han, K., Shi, D., Yang, L., Wang, Z., Li, Y., Gao, F., Liu, Y., Ma, X., & Zhou, Y. (2022). Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Annals of medicine*, 54(1), 1667-1677. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2083671>
- [12] Bao, K., Huang, H., Huang, G., Wang, J., Liao, Y., Pan, Y., Chen, W., Lu, J., Yang, Y., Huang, Z., Chen, S., Chen, K., & Chen, L. (2021). Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 618. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02423-6>
- [13] Libby P. (2021). Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clinical chemistry*, 67(1), 131-142. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa275>
- [14] Chan, Y. H., & Ramji, D. P. (2020). A perspective on targeting inflammation and cytokine actions in atherosclerosis. *Future medicinal chemistry*, 12(7), 613-626. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0301>
- [15] King, A. H., Kwan, S., Schmaier, A. H., Kumins, N. H., Harth, K. C., Colvard, B. D., Wong, V. L., Kashyap, V. S., & Cho, J. S. (2021). Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization. *International angiology*, 40(5), 442-449. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.21.04699-X>
- [16] Zhang, S., Diao, J., Qi, C., Jin, J., Li, L., Gao, X., Gong, L., & Wu, W. (2018). Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 18(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0812-6>

## References

- [1] Si, Y., Liu, J., Shan, W., Zhang, Y., Han, C., Wang, R., & Sun, L. (2020). Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*, 31(7), 650-655. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000857>
- [2] Dziedzic, E. A., Gąsior, J. S., Tuzimek, A., Dąbrowski, M., & Jankowski, P. (2022). 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*, 11(7), 1001. <https://doi.org/10.3390/biology11071001>
- [3] Yoon, G. S., Choi, S. H., Woo, S. I., Baek, Y. S., Park, S. D., Shin, S. H., Kim, D. H., Kwan, J., Lee, M. J., & Kwon, S. W. (2021). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Emergency Room Predicts Mechanical Complications of ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Korean medical science*, 36(19), e131. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e131>