ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н. БАКУЛЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Басиева Мадина Альбертовна

Роль системного воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Шварц Владимир Александрович

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 3
ВВЕДЕНИЕ..... 5
ГЛАВА 1. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА. ВОСПАЛЕНИЕ КАК КЛЮЧЕВОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР И ЕГО РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ.....11
1.1. Фибрилляция предсердий: определение и распространенность 11
1.2. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий..... 15
1.3. Рецидив аритмии после проведения первичной процедуры катетерной аблации и его связь с воспалением..... 24
1.4. «Новые» биомаркеры воспаления 31
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 54
2.1. Материал исследования..... 54
2.2. Методы исследования..... 66
2.3. Хирургические принципы, методика выполнения операции..... 69
2.4. Проспективная оценка исходов 81
2.5. Статистический анализ..... 81
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ 86
3.1. Сравнение уровней «новых» биомаркеров системного воспаления у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий..... 86
3.2. Ассоциация уровней биомаркеров системного воспаления с клиническими параметрами у пациентов с фибрилляцией предсердий..... 95
3.3. Оценка прогностической роли маркеров воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен в течение 12 месяцев. 102
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... 137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 149
ВЫВОДЫ 152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 156

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АКШ – аортокоронарное шунтирование

Гал- 3 – Галектин-3

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

иКДО – индексированный конечно-диастолический объем

иКСО – индексированный конечно-систолический объем

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента

КТ – компьютерная томография

ЛВ – легочные вены

ЛП – левое предсердие

ЛПНП -липопротеина низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ПАК – протезирование аортального клапана

ПОФП – послеоперационная фибрилляция предсердий

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РЧА – радиочастотная аблация

СД – сахарный диабет

СР – синусовый ритм

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation) - совокупный индекс системного воспаления

MLR (Monocytes Lymphocytes Ratio) – моноцито-лимфоцитарное отношение

NLR (Neutrophils Lymphocytes Ratio) – нейтрофило-лимфоцитарное отношение

NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид

PLR (Platelets Lymphocytes Ratio) – тромбоцито-лимфоцитарное отношение

SII (Systemic Inflammation Index) – индекс системного воспаления

SIRI (Systemic Inflammation Response Index) – индекс системного воспалительного ответа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает первое место в структуре распространенности среди всех форм наджелудочковых тахикардий и рассматривается как одна из наиболее значимых проблем современной кардиологии. Наличие данной аритмии существенно ухудшает качество жизни пациентов, способствует росту госпитализаций, а также увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений. В связи с увеличением продолжительности жизни населения прогнозируется дальнейший рост распространенности ФП [Hu Z. et al, 2023].

Катетерная аблация в настоящее время рассматривается как предпочтительный метод лечения пациентов с пароксизмальной ФП и активно используется в клинической практике [Cosedis Nielsen J. et al, 2012]. Доказано, что применение данного подхода обеспечивает большую эффективность по сравнению с антиаритмическими препаратами и способствует улучшению прогноза у больных с сердечной недостаточностью [Marrouche N.F. et al, 2018].

Современные технологии, включая радиочастотную и криобаллонную изоляцию легочных вен, позволяют восстановить и поддерживать синусовый ритм, улучшая качество жизни пациентов. Тем не менее, определённая часть больных сталкивается с рецидивами аритмии, что в ряде случаев требует повторного вмешательства [Аванесян Г.А. и соавт., 2022].

В последние годы в патогенезе ФП все большее внимание уделяется роли хронического воспаления. Этот механизм подтверждается повышением уровня маркеров воспалительной активности в крови у пациентов с ФП, а также положительным эффектом противовоспалительной терапии в отдельных клинических исследованиях [Абгарян А.А. и соавт., 2024].

В современной клинической практике возрастает интерес к интегральным маркерам, отражающим состояние системного воспаления, таким как индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index, SII), индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index, SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI). Ключевое преимущество данных маркеров заключается в простоте расчёта, поскольку они основаны на данных стандартного клинического анализа крови, а именно – абсолютных значений нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов, что обеспечивает доступность, низкую стоимость и воспроизводимость метода, в отличие от традиционных биомаркеров, требующих более сложных лабораторных тестов [Басиева М.А. и соавт., 2025].

Результаты ряда исследований продемонстрировали достоверную связь между исходным уровнем различных биомаркеров воспаления и риском рецидива аритмии после катетерной аблации. Однако количество работ, посвященных изучению указанных индексов, остается ограниченным, что обусловлено их относительно недавним внедрением в клиническую практику. В исследовании Zhao Z. и коллег [Zhao Z. et al, 2023], в котором приняли участие 204 пациента, изучалась корреляция индекса SII с риском рецидива ФП после проведения радиочастотной аблации (РЧА). В выборку вошли пациенты с ФП и сопутствующим сахарным диабетом (СД). Сравнительный анализ выявил достоверно повышенные значения SII у лиц с рецидивом аритмии. Так, в группе с повторными эпизодами ФП показатель составлял 533,17 ± 243,0, тогда как в группе без рецидива он был значимо ниже —421,78 ± 222,75 ($p < 0,001$).

Таким образом, выявление маркеров, способных предсказать риск рецидива ФП, является важным шагом к персонализации тактики ведения пациентов и улучшению долгосрочных исходов. Индексы системного воспаления SII, SIRI, AISI обладают рядом преимуществ – простотой расчета, воспроизводимостью и доступностью. Однако их прогностическая значимость в

отношении исходов катетерного лечения ФП до конца не определена, что определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования

Оценка прогностической значимости биомаркеров системного воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после первичной процедуры криобаллонной изоляции устьев легочных вен.

Задачи исследования

1. Сравнить уровни маркеров системного воспаления (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий.
2. Изучить ассоциации между уровнями биомаркеров системного воспаления и клинически-демографическими параметрами у пациентов с фибрилляцией предсердий.
3. Оценить прогностическую роль данных маркеров в риске развития рецидива фибрилляции предсердий после проведения первичной криобаллонной изоляции устьев легочных вен в отдаленном периоде.
4. Определить в одно- и многофакторных регрессионных моделях предикторы (клинические, лабораторные и инструментальные) риска развития рецидива фибрилляции предсердий в отдаленном периоде.
5. Оценить прогностическую роль данных маркеров в развития других событий (инсульта, кровотечения, повторной операции, повторной госпитализации) в отдаленном периоде.

Научная новизна

В работе проведен системный анализ комплексных индексов воспаления (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) у пациентов с ФП с оценкой взаимосвязей с клинико-лабораторными и инструментальными параметрами, что позволило охарактеризовать особенности распределения показателей при различных формах аритмии и выявить гендерные особенности проявлений системного воспаления.

Впервые в отечественной практике для пациентов после первичной криобаллонной аблации легочных вен определены пороговые значения SIRI, SII и NLR, обладающие статистически значимой предсказательной ценностью для оценки риска рецидива фибрилляции предсердий в отдаленном периоде. Кроме того, уточнена роль других независимых клинико-инструментальных факторов, таких как наличие атеросклероза коронарных артерий, длительность анамнеза аритмии и индексированный объем левого предсердия, что позволяет выделять группы пациентов с повышенным риском рецидива и использовать эти данные в клинической практике.

Практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют оценивать связь между уровнями биомаркеров системного воспаления и клиническими характеристиками пациентов с ФП. Эти данные могут быть использованы для: определения групп пациентов с повышенным риском рецидива ФП после аблации легочных вен, разработки индивидуализированной стратегии наблюдения и профилактики осложнений у пациентов с ФП, дополнения существующих алгоритмов прогнозирования отдалённых исходов у пациентов с нарушениями ритма сердца, планирования дальнейших исследований, направленных на внедрение маркеров воспаления в клиническую практику кардиологов.

Таким образом, результаты работы имеют значение для кардиологической практики, способствуя повышению точности прогноза и улучшению персонализированного подхода к ведению пациентов с ФП.

Основные положения выносимые на защиту

1. Уровни системных воспалительных индексов (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий статистически значимо не различаются, что свидетельствует о сопоставимой выраженности воспалительной реакции независимо от клинической формы аритмии, несмотря на наличие различий в демографических и инструментальных характеристиках.

2. Системные воспалительные индексы у пациентов с фибрилляцией предсердий в целом не демонстрируют значимых корреляций с большинством клинико-демографических параметров, за исключением статистически значимого увеличения доли мужчин при повышении уровня SIRI.

3. Пациенты с рецидивом фибрилляции предсердий после первичной криобаллонной изоляции лёгочных вен имеют значительно более высокие исходные значения SII, SIRI и NLR, что указывает на их предикторную роль в отношении рецидива аритмии.

4. По результатам однофакторного и многофакторного регрессионного анализа установлено, что независимыми предикторами рецидива фибрилляции предсердий после первичной криоаблации являются: атеросклероз коронарных артерий, длительность анамнеза аритмии, повышенный индексированный объём левого предсердия по данным КТ, а также повышенные уровни SII, SIRI, NLR. Пороговые значения индексов с наибольшей предсказательной ценностью составляют: SIRI> 0,841, SII> 365,83, NLR> 1,59.

5. Ни один из изучаемых индексов воспаления (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) не продемонстрировал статистически значимой прогностической ценности в отношении вторичных клинических исходов, включая повторную госпитализацию, повторную операцию, инсульт и кровотечение.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации используются в работе отделения хирургического лечения интерактивной патологии ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Апробация диссертации

Основные положения и результаты исследования были доложены на Российских конференциях:

- XXVIII Ежегодная сессия Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2025 г.);

- XII Форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке Европы и Азии» (Самара, 2025 г.),
- XXVII Ежегодная сессия НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2024 г.);
- XI Форум молодых кардиологов (Краснодар, 2024 г.),
- XXVI Ежегодная сессия Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2023г.);
- XXIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023г.);

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 научных статей в журналах, рецензируемых ВАК, 1 научная статья в англоязычном журнале (белый список, Q1) и 6 тезисов.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, в традиционном стиле. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстративный материал представлен 49 рисунками и 33 таблицами. Список литературы включает 172 источников, из них 42 работы отечественных авторов и 130 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА. ВОСПАЛЕНИЕ КАК КЛЮЧЕВОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР И ЕГО РОЛЬ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВА ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ

1.1. Фибрилляция предсердий: определение и распространенность

Среди наджелудочковых нарушений сердечного ритма фибрилляция предсердий (ФП) занимает лидирующее место по распространенности. Данная аритмия характеризуется дезорганизованной высокочастотной (350–700 импульсов в минуту) электрической активностью миокарда предсердий, что находит отражение на ЭКГ в виде отсутствия координированных зубцов Р и нерегулярных желудочковых комплексов [1-3]. Клиническая значимость ФП обусловлена ее негативным влиянием на прогноз: она ассоциирована со снижением толерантности к физическим нагрузкам, ухудшением качества жизни, повышением уровня тревожности, учащением госпитализаций, а также существенным ростом риска тромбоэмболических событий. Так, у пациентов с ФП вероятность ишемического инсульта возрастает в 5 раз, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — в 3 раза, а общей летальности — в 2 раза по сравнению с общей популяцией [4,148]. Согласно современным литературным источникам, ФП является непрерывно прогрессирующим заболеванием, риск развития которого увеличивается с возрастом [5].

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о неуклонном росте распространённости фибрилляции предсердий, что определяет её статус как одной из наиболее значимых проблем общественного здоровья. Согласно данным авторитетного международного исследования 2019 года Global Burden of Disease, число пациентов с ФП в мире достигло 59,7 миллиона человек. Этот показатель отражает выраженную негативную

динамику, демонстрируя увеличение общей распространённости более чем в 2,1 раза по сравнению с 1990 годом (28,3 млн случаев) и на 31% — относительно 2010 года (45,6 млн случаев) [6, 7].

Выделяется множество различных факторов риска развития ФП, влияющих на клинические проявления данного нарушения ритма, а также на прогноз. Таковыми являются: возраст, расовая и гендерная принадлежности, наличие клапанной патологии сердца (особенно митральной недостаточности), алиментарное ожирение, апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и гипертоническая болезнь (ГБ) [8].

Согласно имеющимся данным, ФП чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и у представителей неевропеоидной расы по сравнению с другими расами [9]. Однако, несмотря на тот факт, что ФП чаще встречается у мужчин, женщины имеют более высокий риск развития инсультов кардиоэмболического генеза [10]. К числу наиболее существенных патофизиологических факторов, формирующих гендерную специфику клинического течения ФП у женщин, традиционно относят комплекс взаимосвязанных электрофизиологических, структурных и гемодинамических особенностей. Ключевыми из них являются более высокая базальная частота сердечных сокращений и ускоренное атриовентрикулярное проведение. Помимо этого, у пациенток женского пола отмечаются относительно больший объём левого предсердия (ЛП) в сочетании со сниженной его сократительной функцией, повышенная склонность к фиброзному ремоделированию миокарда, высокая распространённость диастолической дисфункции левого желудочка, а также статистически значимо более высокие значения систолического артериального давления [11, 12]. Также известно, что для женщин характерна повышенная склонность к гиперкоагуляции и гипокалиемии [13, 14]. Достаточно изученным фактом является то, что женщины имеют удлиненный интервал QT по сравнению с мужчинами: в среднем разница составляет 10-20 мс [15]. В крупное

ретроспективное исследование с использованием Национальной базы данных выборок стационарных пациентов, были включены лица, перенесшие катетерную абляцию по поводу ФП в период с 2004 по 2013 гг. В исследовании приняли участие 85 977 пациентов, доля женщин составила 32,4%. Различий в смертности между мужчинами и женщина не было, однако у женщин наблюдалась более высокая частота развития осложнений [16-18].

Возраст является доказанным и важнейшим фактором риска возникновения ФП. По данным различных литературных источников, среди населения моложе 55 лет распространенность ФП составляет около 0,5%, а среди населения старше 85 лет – приблизительно 15% [19]. Понимание влияния возраста на риск развития ФП важно для оценки влияния динамики ожидаемой продолжительности жизни на распространенность ФП в общей популяции. Отмечается прямая зависимость: распространенность ФП возрастает в связи с тем, что продолжительность жизни населения увеличивается, а также наблюдается избыточное насыщение факторами риска развития ССЗ, также имеет значение образ жизни в популяции в настоящее время. К 2050 г. прогнозируется рост распространенности ФП в 2–3 раза [19, 20].

Известно также, что артериальная гипертензия (АГ) и ФП тесно ассоциированы между собой [21]. Во Фрамингемском исследовании, а затем и в других крупных исследованиях, наглядно продемонстрировано, что АГ является основным предиктором возникновения ФП, а частота встречаемости ФП в сочетании с АГ достигает 80%. АГ оказывает прямое влияние на развитие и прогрессирование ремоделирования левых отделов сердца, а также гипертрофии. Так, в вышеупомянутом крупном исследовании продемонстрировано, что увеличение толщины стенки левого желудочка на 4 мм повышает риск развития ФП на 28%, а увеличение диаметра ЛП на 5 мм приводит к повышению риска развития ФП на 39% [22]. Также установлено, что ренин-ангиотензин-

альдостероновая система (РААС) является общим звеном в патогенезе АГ и ФП [23].

Крупные исследования приводят доказательства в отношении ожирения, как фактора риска развития ФП и демонстрируют взаимосвязь между увеличением индекса массы тела и повышением риска возникновения ФП [24]. В некоторых исследованиях установлена роль ожирения как прогностического фактора возникновения ФП; тем не менее, патофизиологические механизмы, связанные с ФП у пациентов с ожирением, до конца не изучены.

Установлено, что у пациентов с ожирением жировая ткань характеризуется выраженной инфильтрацией активированными макрофагами, интенсивность которой прямо коррелирует с массой тела, что является потенциально провоспалительным состоянием [25]. При снижении же массы тела, уменьшается количество инфильтрированных макрофагов и клеток, опосредующих воспаление [26]. Согласно Фрамингемскому исследованию, ожирение – важный предиктор развития ФП, патогенез которого реализуется путем влияния на дилатацию полости ЛП и активацией системного воспаления.

В исследовании Wang TJ и соавторов было обнаружено, что при увеличении ИМТ на 1 единицу повышался риск развития ФП на 4% независимо от пола. Исследование было основано на когорте наблюдений Framingham Heart Study, включавшей 5282 участника со средним возрастом 57 лет и средним сроком наблюдения 13,7 лет [27]. Среди молодых фертильных женщин с ожирением (средний возраст 30,6 лет) коэффициент риска развития ФП составил 2,04, а с чрезмерным ожирением - 3,50 по сравнению с женщинами с нормальным весом [28]. В другом исследовании Berkovich и соавторы проанализировали данные 18 290 пациентов и изучили взаимосвязь между снижением веса и риском развития ФП. Было обнаружено, что снижение веса ассоциировалось со снижением риска развития ФП: на каждые 5 кг потери веса риск развития ФП достоверно снижался на 12% [29].

1.2. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий

Патогенез ФП представляет собой многофакторный процесс, в основе которого лежат взаимосвязанные механизмы электрического и структурного ремоделирования миокарда предсердий. Центральное звено в данном каскаде патологических изменений отводится хроническому системному воспалению и развитию интерстициального фиброза миокарда [30-32,148]. На клиническом уровне это находит отражение в том, что практически все сердечно-сосудистые патологии, приводящие к прогрессирующим структурным изменениям в миокарде (АГ, ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС)), формируют устойчивый электроанатомический субстрат, способствующий как инициации, так и поддержанию ФП.

Центральную роль в реализации структурного ремоделирования играют фибробласты, которые представляют собой клетки мезенхимального происхождения и присутствуют во всех тканях организма. С точки зрения морфологии, они являются плоскими клетками веретенообразной формы, имеющими отростки. По современным морфогистологическим представлениям, в миокарде фибробласты отличаются от других типов клеток отсутствием базальной мембраны [33, 34]. Структурное ремоделирование при ФП включает каскад клеточных преобразований. В условиях повреждения миокарда фибробласты подвергаются пролиферации и дифференцировке в миофибробласты — клетки, обладающие выраженной секреторной активностью. Основным следствием этой трансформации становится усиленный синтез и отложение белков внеклеточного матрикса в интерстиции миокарда. Накопление фиброзной ткани создает зоны электрической диссоциации, формируя тем самым морфологический субстрат для возникновения и поддержания аритмии (рисунок 1.1) [35-37, 148].

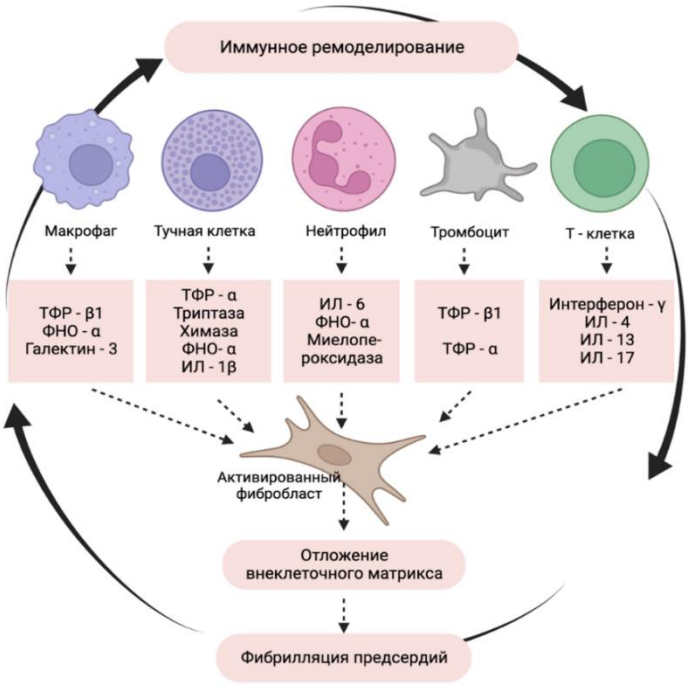


Рисунок 1.1. Взаимодействие иммунного ремоделирования и структурного ремоделирования [35].

У пациентов с идиопатической формой ФП определяется лимфо-мононуклеарная инфильтрация, а также некротические очаги в миокарде предсердий, которые отсутствуют у лиц без аритмии в анамнезе. Кроме того, у этих пациентов наблюдается повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), что также демонстрирует их предикторную роль в развитии данной аритмии [38,39].

Также у пациентов с ФП и систолической дисфункцией ЛЖ наблюдается более высокий уровень ИЛ-10, чем у пациентов с ФП и сохраненной функцией ЛЖ [40]. При определении площади под ROC-кривой при изучении риска рецидива ФП после электроимпульсной терапии в течение 6 месяцев концентрация галектина-3 (Гал-3) и ИЛ-6 в крови в наибольшей степени позволяли прогнозировать рецидив аритмии [41].

В одном из исследований, данные которого опубликованы Marcus G. и соавт., продемонстрировано, что у пациентов с ФП отмечается повышенный уровень воспалительных маркеров в период эпизода нарушения ритма сердца в отличие от лиц с синусовым ритмом (СР), у которых в анамнезе также имеются

данные о наличии ФП. У пациентов в момент пароксизма ФП концентрация СРБ составляла 3,1 мг/дл против 1,7 мг/дл у пациентов с установленным диагнозом ФП, но находящихся в СР на момент забора крови. Аналогичная динамика наблюдалась для ИЛ-6: 2,3 нг/мл во время пароксизма против 1,5 нг/мл в период СР. Поддержание СР после проведения электрической кардиоверсии или катетерной аблации персистирующей формы ФП приводило к планомерному снижению уровня СРБ по сравнению с уровнем до процедуры (с 0,29 ± 0,13 мг/дл до 0,10 ± 0,06 мг/дл; $p<0,001$). Однако уровень СРБ у пациентов с рецидивирующей ФП после проведенной процедуры не изменялся [42].

На роль воспаления в развитии данной аритмии указывают также исследования, в которых изучалась связь применения кортикостероидной терапии с вероятностью развития рецидива ФП после электрической кардиоверсии. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, опубликованном Dernellis, J. с коллегами, 104 пациента с ФП после проведения кардиоверсии были разделены на две группы. Участники первой группы получали терапию метилпреднизолоном, вторая группа являлась плацебо-контролируемой. После периода наблюдения на протяжении двух лет у пациентов, получавших метилпреднизолон, реже наблюдался рецидив ФП (9,6% против 50%; $p<0,001$) [43].

В своей работе С.Н. Терещенко и соавт. [44] показали, что у пациентов с ИБС и пароксизмальной формой ФП, которым после восстановления синусового ритма методом электрической кардиоверсии в дополнение к стандартной антиаритмической терапии назначался симвастатин, отмечалось достоверное снижение частоты рецидивов ФП по сравнению с контрольной группой, не принимающих статины, что объясняется противовоспалительным действием лекарственных препаратов данной группы.

Хорошо известно, что возникновение послеоперационной ФП (ПОФП) после кардиохирургических вмешательств тесно взаимосвязано с воспалительной реакцией [45]. В метаанализе, проведенном в стенах Центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, О.Л. Бокерия с коллегами

выявили, что повышение уровня воспалительных маркеров после вмешательств на открытом сердце ассоциировано с развитием ПОФП. Применение статинотерапии в качестве профилактики ПОФП оказалось эффективным методом предотвращения развития аритмии, что объясняется противовоспалительными свойствами данной группы препаратов [46].

В последние годы особое внимание уделяется изучению эффективности колхицина, обладающего выраженными противовоспалительными и антифибротическими свойствами, в контексте профилактики ПОФП. В ряде клинических исследований оценивалось влияние данного препарата на частоту развития ПОФП у пациентов, перенёсших операции на открытом сердце. Так, В. А. Шварц и коллеги представили результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования COCS (Colchicine in Cardiac Surgery), в котором оценивалась эффективность кратковременного приема низких доз колхицина в профилактике ПОФП у пациентов после кардиохирургических операций. Проведенное исследование включало пациентов в возрасте от 40 до 80 лет без документально подтверждённых нарушений сердечного ритма в анамнезе, которым планировалось проведение изолированной или комбинированной операции — аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или протезирования аортального клапана (ПАК). Для оценки эффективности профилактики ПОФП пациенты были разделены на две группы: участники основной группы получали колхицин в суточной дозе 1 мг, в то время как пациенты контрольной группы получали плацебо по аналогичной схеме — первый прием осуществлялся за 24 часа до оперативного вмешательства, последующие — на 2-е, 3-и, 4-е и 5-е сутки после операции, в дополнение к стандартной медикаментозной терапии. Все пациенты находились под непрерывным электрокардиографическим контролем: в течение первых двух суток после операции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии проводилась 3-канальная регистрация ЭКГ, 10-минутная запись ЭКГ в 12 отведениях ежедневно с 3-го дня до выписки из стационара, а также в любое время, когда пациент предъявлял жалобы на учащенное

сердцебиение. На 3-й и 5-й дни после операции проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование. Также всем участникам была проведена трансторакальная эхокардиография и лабораторные анализы крови на 3-й и 5-й дни после операции. Развитие ПОФП определялось как эпизод ритма с отсутствием видимых регулярных зубцов P, появлением волн f и нерегулярными интервалами RR на ЭКГ более 30 секунд. На 7-й день проводилось анкетирование пациентов по поводу наличия каких-либо из перечисленных нежелательных явлений (тошнота, диарея и т.д.) в послеоперационном периоде. Всего в анализ включены 240 пациентов: 113 в экспериментальную группу и 127 в контрольную. ПОФП возникла у 21 (18,6%) пациента в экспериментальной группе и 39 (30,7%) пациентов в контрольной группе (ОШ 0,515; 95% ДИ 0,281–0,943; p = 0,029). При сравнении кривых выживаемости по методу Каплана–Мейера были получены статистически значимые отличия (Log rank test, p = 0,035). Частота диареи в группе, принимавшей колхицин, составила 25,7% по сравнению с 11,8% в группе плацебо (ОШ 2,578; 95% ДИ 1,300–5,111; p = 0,005). Частота жалоб на боль в животе в группе колхицина составила 7% по сравнению с 1,6% в группе плацебо (ОШ 4,762; 95% ДИ 1,010–22,91; p = 0,028). Таким образом, авторы пришли к выводу, что эффективность колхицина в профилактике ПОФП считается доказанной, однако его применение ограничивается вероятностью развития нежелательных побочных реакций [47].

В исследовании Татаринцевой З. Г. и соавт. была изучена частота развития ПОФП. Показано, что после операции коронарного шунтирования это осложнение в раннем периоде возникало у 10,9% пациентов. У таких пациентов выявлены более высокие уровни лейкоцитов, С-реактивного белка, трансаминаз крови по сравнению с пациентами контрольной группы [48].

Современные научные представления отводят центральное место окислительному стрессу и системному воспалению в патогенезе фиброзного ремоделирования предсердного миокарда. Установлено, что при ФП наблюдается стойкое повышение уровня провоспалительных цитокинов, а инфильтрация миокарда иммунокомпетентными клетками на фоне нарушения

внутриклеточного гомеостаза ионов кальция потенцирует оксидативное повреждение кардиомиоцитов. Данный каскад завершается активацией процессов фиброза, что приводит к формированию электроанатомического субстрата, способного инициировать и поддерживать аритмию [49, 148]. Отдельное внимание в литературе уделяется роли тучных клеток, принимающих непосредственное участие в патогенезе предсердного фиброза и нарушений сердечного ритма. Прямая корреляция между степенью фиброза и тяжестью клинической формы ФП, достигающей максимума при её постоянном варианте, служит убедительным доказательством ключевой роли фиброзного ремоделирования в качестве аритмогенного субстрата [34, 50, 148].

Существенный вклад в изучение влияния интерстициального фиброза на внутрипредсердную проводимость был внесён Krul S.P. и соавторами [51]. Исследование проводилось интраоперационно у пациентов с ФП и включало детальное электрофизиологическое картирование с оценкой временных параметров активации, а также скоростей продольного и поперечного распространения импульса. Результаты продемонстрировали, что обширные фиброзные тяжи служат анатомическим субстратом для замедления проведения и увеличения времени активации миокарда. Этот эффект опосредован формированием локальных зон функционального блока, что в совокупности приводит к выраженной неоднородности и фрагментации путей проведения возбуждения. Подобные электроанатомические изменения создают идеальные условия для возникновения и поддержания циркуляторной активности (re-entry), выступая ключевым звеном в персистенции фибрилляции предсердий [148].

Результаты проспективного исследования Conen D. и коллег, включившего 24 734 женщины, продемонстрировали статистически значимую связь между повышенными концентрациями ключевых маркеров системного воспаления — СРБ, фибриногена и растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) — и увеличением риска возникновения ФП. Эти данные служат важным подтверждением роли воспалительного каскада в патогенезе ФП [52].

Последующие исследования дополнили эти выводы, установив корреляцию между уровнем высокочувствительного СРБ и рецидивом ФП после кардиоверсии. При этом успешное восстановление и долгосрочное поддержание СР сопровождалось снижением концентрации данного маркера [53]. Кроме того, была выявлена связь высоких уровней СРБ с повышенным риском тромбообразования в полости ЛП, что указывает на возможное участие воспаления не только в аритмогенезе, но и в протромботических осложнениях ФП [54].

Хронический воспалительный процесс инициирует каскад иммунных реакций, сопровождающихся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), ФНО-α и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1). Данные медиаторы стимулируют экспрессию ключевых прокоагулянтных факторов, включая тканевый фактор, фактор Виллебранда и Р-селектин, что приводит к активации тромбоцитов и усилению адгезии моноцитов к эндотелиальной поверхности. У пациентов с ФП указанные механизмы, развивающиеся на фоне эндотелиальной дисфункции и прямого повреждения эндотелия предсердий, формируют выраженную протромботическую среду, значительно увеличивая вероятность формирования внутрисердечных тромбов [55, 56, 148].

В настоящее время лишь в нескольких исследованиях изучался вопрос о том, является ли ФП или лежащее в ее основе структурное поражение сердца причиной воспалительной реакции. Так, в исследовании, проведенном Ellinor и соавт. [57] продемонстрировано, что у пациентов с ФП и АГ были более высокие уровни СРБ по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы (без ФП) и пациентами с ФП без структурного поражения. Тем не менее, не было зарегистрировано различий между пациентами с изолированной ФП и здоровой контрольной группой в отношении уровней СРБ, поэтому авторы предположили, что системное воспаление связано не с самой аритмией, а скорее с лежащим в её основе структурным заболеванием сердца. В другом исследовании Pellegrino с коллегами [58] обнаружили, что у пациентов с ФП и сопутствующим иным ССЗ

уровень СРБ был выше, чем у пациентов с изолированной ФП. Однако уровни СРБ у пациентов первой группы были выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, что позволяет предположить, что воспаление может быть связано с обоими состояниями.

В 2020 году были опубликованы результаты работы Maida C.D. и коллег [59]. Авторы изучали доказательства того, что маркеры системного воспаления связаны не с основным ССЗ, а с ФП «как таковой». В рамках данного исследования были обследованы 100 пациентов с постоянной формой ФП и контрольная группа, включавшая 121 человека с СР без эпизодов аритмии в анамнезе. Среди участников с ФП у 47 % было выявлено структурное заболевание сердца, что позволило выделить первую подгруппу, тогда как у оставшихся 53 % таких изменений не наблюдалось, и они образовали вторую подгруппу. У пациентов с ФП отмечались более высокие уровни ИЛ-18 (442,72±172,34 против 172,85±109,69; p<001), ФНО-α (7,85±3,05 против 2,99±0,97; p<0,001) и растворимого альфа-рецептора ИЛ-2 (sIL-2Ra) (867,22±391,40 против 276,28±95,82; p<0,001) по сравнению с контрольной группой. У пациентов первой подгруппы наблюдался более высокий уровень ФНО-α в плазме крови (8,6 ± 1,9 против 7,2 ± 3,7; p = 0,021) и sIL-2Ra (964,9 ± 334,6 против 782,4 ± 419,6; p = 0,020) по сравнению с пациентами второй подгруппы. Модель многофакторной логистической регрессии, включающая все исходно значимые переменные (p<0,05), предсказывающие ФП, показала, что ИЛ- 18 (ОШ: 1,01; 95% ДИ : 1-1,019; p = 0,042), ФНО-α (ОШ: 5,1; 95% ДИ :1,35-19,18; p = 0,016) и sIL-2Ra (ОШ: 1,02; 95% ДИ :1,007-1,038; p = 0,005) независимо связаны с аритмией. При построении ROC-кривой были выявлены пороговые значения ИЛ-18 (> 269,9 с AUC=0,906; p = 0,0001; чувствительность = 81%, специфичность = 97,52%), ФНО-α (> 5,55 с AUC = 0,904, p = 0,0001; чувствительность = 80%, специфичность = 99,17%) и sIL-2Ra (>511 с AUC = 0,895; p = 0,0001; чувствительность = 74,75%, специфичность =100%), которые

статистически значимо ассоциированы с ФП. Многофакторный логистический регрессионный анализ с учетом взаимосвязи между переменными воспаления и структурным заболеванием сердца показал, что sIL-2Ra (ОШ: -1,84; 95% ДИ: 0,99-1; p =0,276), ФНО-α (ОШ:-1,75; 95% ДИ: 0,92-1,03; p = 0,286) и ИЛ-18 (ОШ: -1,84; 95% ДИ: 0,99-1; p = 0,66) не были связаны с наличием структурного заболевания сердца. Таким образом, авторы данного исследования отмечают, что уровни воспалительных маркеров у пациентов достоверно ассоциированы с наличием аритмии, а не с основным структурным заболеванием сердца.

Peng Chen и соавторы изучали влияние уровня лейкоцитов на развитие рецидива ФП при медикаментозной терапии, направленной на контроль ритма. В исследовании приняли участие 126 пациентов среднего возраста 52 ± 4 года с пароксизмальной ФП, которым была назначена оптимальная медикаментозная терапия для контроля ритма, и 120 пациентов с синусовым ритмом, соответствующих по возрасту и полу. Развитие рецидива ФП оценивалось в амбулаторных условиях, а также с помощью дистанционного контакта в течение последующих 12 месяцев. У пациентов с ФП отмечался более высокий уровень нейтрофилов (2,3 ± 0,7 против 2,1 ± 0,6 × 109/ л, p = 0,036), эозинофилов (0,23 ± 0,1 против 0,17 ± 0,1, p = 0,015) и больший диаметр ЛП (40,2 ± 5,1 против 35,6 ± 6,3 мм, p = 0,004) по сравнению с контрольной группой. В течение 12 месяцев наблюдения у 56 (44,4%) пациентов развился рецидив ФП. При однофакторном логистическом регрессионном анализе лишь более высокий уровень эозинофилов (ОШ: 1,511; 95% ДИ: 1,015–2,248; p = 0,042) и диаметр ЛП (ОШ: 1,082; 95% ДИ: 1,008–1,163; p = 0,030) были связаны с рецидивом ФП. При многофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимая связь сохранилась между рецидивом ФП и количеством эозинофилов (ОШ: 1,643; 95% ДИ: 1,047–2,578; P = 0,031), а также диаметром левого предсердия (ОШ: 1,090; 95% ДИ: 1,007–1,180; P = 0,032) [60].

1.3. Рецидив аритмии после проведения первичной процедуры катетерной абляции и его связь с воспалением

Метод катетерной радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен (ЛВ) для лечения ФП берет свое начало с работы Haissaguerre M. и коллег, которые в 1990-х годах установили, что триггерные очаги, инициирующие ФП, чаще всего локализуются именно в этой анатомической зоне [61]. В конце 2000-х — начале 2010-х годов произошло значительное расширение технического арсенала интервенционных аритмологов за счет внедрения криотехнологий. Наряду с традиционной точечной радиочастотной абляцией, в клиническую практику вошла методика криобаллонной изоляции устьев ЛВ [62]. Эти методы принципиально различаются физической природой воздействия на миокард: РЧА вызывает контролируемый термический некроз ткани под действием высокочастотного тока путём нанесения серии точечных коагуляционных повреждений по периметру устья вены, в то время как криобаллонная технология обеспечивает одномоментную циркулярную изоляцию за счет экстремально низких температур, что во многих случаях является ее техническим преимуществом [63, 64, 148].

Проблема рецидивирования ФП после первичной катетерной абляции и, как следствие, необходимость выполнения повторных интервенционных вмешательств сохраняют свою высокую актуальность в клинической практике. Данная ситуация в наибольшей степени характерна для пациентов с непароксизмальными формами ФП (персистирующей и длительно персистирующей), у которых однократная изоляции устьев ЛВ зачастую оказывается недостаточной для достижения устойчивого долгосрочного СР [65–67, 148]. Для прогнозирования рецидива ФП важным является выявление факторов риска и предикторов повторных вмешательств [68]. В этом контексте внимание исследователей сосредоточено на влиянии фонового воспалительного процесса на вероятность рецидива ФП после катетерных процедур [69].

В рамках ретроспективного субанализа результатов многоцентрового исследования AXAFA–AFNET 5, выполненного Zink M.D. и соавторами, была оценена динамика ранних рецидивов ФП после первичной аблации. В анализ вошли данные 678 пациентов. В течение первых 90 послеоперационных дней рецидив ФП был зарегистрирован у 163 пациентов (28%), при этом почти половина событий (48%, n=78) возникла в первые две недели после вмешательства. Многофакторный логистический регрессионный анализ позволил выделить ряд клинических и процедурных факторов, ассоциированных с повышенным риском рецидива. К ним отнесены: наличие в анамнезе ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) (ОШ: 1,54; 95% ДИ: 0,93–2,6; p = 0,11), сопутствующая ИБС (ОШ: 1,85; 95% ДИ: 1,20–2,86; p = 0,005), необходимость проведения интраоперационной кардиоверсии (ОШ: 1,78; 95% ДИ: 1,26–2,49; p = 0,001), а также пожилой возраст пациентов женского пола (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 1,00–1,01; p = 0,04) [70].

В проспективном исследовании [71], посвящённом оценке прогностической значимости демографических, гемодинамических и электрокардиографических факторов у пациентов с ХСН и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), были включены 120 пациентов (средний возраст 59,8 ± 10 лет; 42 % женщин; I–III функциональный класс по классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)). Рецидив ФП в течение 12 месяцев после РЧА наблюдался у 32 участников (27 %). Среди пациентов с рецидивом выявлялись старший возраст (63,25 ± 10,8 против 58,66 ± 9,52; p < 0,01), более высокий средний уровень давления в легочной артерии (32,86 ± 9,67 vs 25,15 ± 9,73 мм рт. ст.; p < 0,01) и удлинение интервала QTc до и после РЧА. Другие параметры, включая пол, длительность ФП, наличие артериальной гипертензии, ИМТ, ИБС, СД и инсульт/ТИА, статистически значимых различий не показали.

В работе 2020 года Meyre и соавторы [72] представили данные, указывающие на возможную связь между базовой концентрацией СРБ в плазме крови и риском развития поздних рецидивов ФП после катетерной аблации. В

проспективное исследование были включены 711 пациентов (средний возраст 61 год, 25% женщин). Для анализа все участники были стратифицированы в соответствии с квартилями исходного уровня СРБ (от Q1 — наименьшего, до Q4 — наибольшего), где группа с самым низким показателем (Q1, <0,8 мг/л) выступала в качестве контрольной. В течение периода наблюдения рецидив ФП был зарегистрирован у 247 пациентов (35%). При сравнении частоты рецидива между группами было установлено, что во втором (Q2, 0,8–1,4 мг/л), третьем (Q3, 1,5–2,7 мг/л) и четвёртом (Q4, >2,7 мг/л) квартилях этот показатель был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (Q1) (рисунок 1.2.).

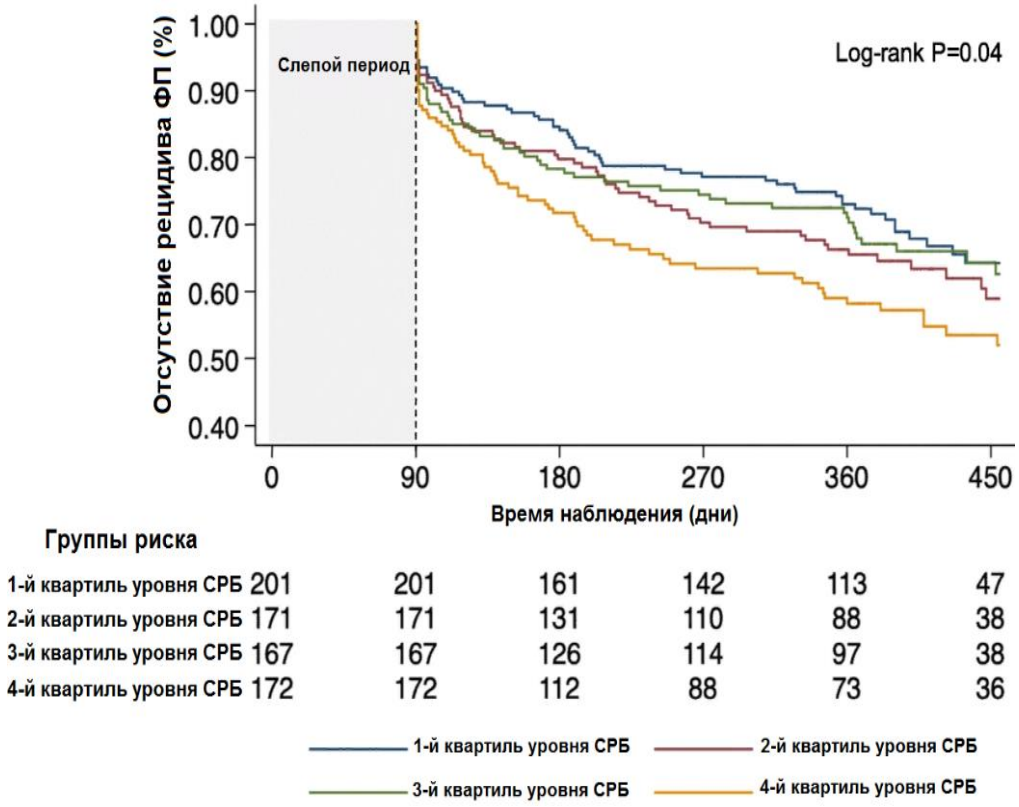


Рисунок 1.2. Совокупная частота рецидива ФП в соответствии с квартилями СРБ после «слепого» периода (Log-rank test, p = 0,04) [72].
Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ФП – фибрилляция предсердий.

Скорректированный коэффициент риска (aHR) для пациентов второго квартиля (Q2) составил 1,26 (95% ДИ: 0,86–1,84; p = 0,24), третьего квартиля (Q3) — 1,15 (95% ДИ: 0,78–1,70; p = 0,48). Статистически значимое повышение риска было установлено для группы с наивысшими исходными значениями СРБ (Q4): aHR 1,60 (95% ДИ: 1,10–2,34; p = 0,014). Это подтверждается значимой разницей

в частоте рецидивов через 1 год наблюдения, которая составила 53,4% в группе Q4 против 33,1% в группе Q1 (p = 0,004). Дополнительный анализ, проведённый по порогу СРБ >3 мг/л, также продемонстрировал увеличение риска рецидива (aHR = 1,44; 95% ДИ: 1,06–1,95; p = 0,019) по сравнению с пациентами, чьи показатели не превышали данного уровня (рисунок 1.3) [148].

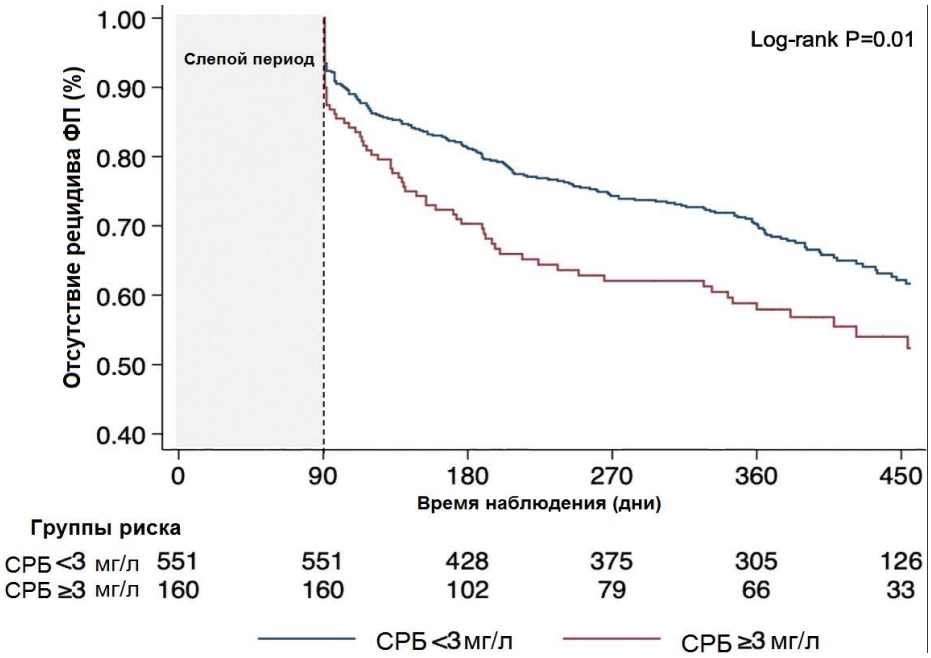


Рисунок 1.3. Кривые выживаемости Каплана-Майера свободы от ФП в зависимости от уровня СРБ выше или ниже 3 мг/л. [72]
Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ФП – фибрилляция предсердий.

Более ранний метаанализ, выполненный Zhouqin Jiang в 2013 году [73], также подтвердил значимую связь между доаблационным уровнем СРБ и вероятностью рецидивирования ФП. В анализ вошли данные 526 пациентов, перенесших катетерную аблацию, с периодом наблюдения от 3 до 14 месяцев. Рецидив аритмии был зарегистрирован у 179 человек. Результаты метаанализа продемонстрировали статистически значимую положительную корреляцию: у пациентов с рецидивом уровень СРБ был в среднем на 0,65 единицы выше (95% ДИ: 0,30–0,99). Суммарный показатель эффекта (z-score) составил 3,70 (p = 0,0002), что указывает на высокую степень достоверности полученной ассоциации [148].

По результатам одноцентрового ретроспективного исследования, опубликованного Eyup Ozkan и соавт. в конце 2023 года, у 249 пациентов с пароксизмальной неклапанной ФП, перенесших криобаллонную аблацию ЛВ, в течение минимум 12 месяцев наблюдения были проанализированы факторы преикторы рецидива. При разделении на группы с рецидивом и без него статистически значимые различия были выявлены по возрасту (62,5 ± 8,4 года против 57,2 ± 9,9 года, p = 0,001), уровню СРБ (9,4 ± 2,8 мг/л против 5,2 ± 1,3 мг/л, p < 0,001) и абсолютному количеству нейтрофилов (6,7 ± 3,6 × 10^9/л против 5,1 ± 2,2 × 10^9/л, p = 0,001). При этом в анамнезе пациентов обеих групп отсутствовали инсульты, а другие демографические показатели значимо не различались. Также не было выявлено достоверных различий между группами по другим гематологическим параметрам. Однофакторный регрессионный анализ выявил значимую связь между рецидивом ФП и возрастом [ОШ: 1,058, ДИ: 1,024–1,093, p = 0,001], количеством лейкоцитов [ОШ: 1,201, ДИ: 1,092–1,322, p < 0,001], количеством нейтрофилов [ОШ: 1,239, ДИ: 1,114–1,378, p = 0,001], отношением СРБ/альбумин [ОШ : 1,409, ДИ: 1,183–1,678, p < 0,001] и диаметром ЛП [ОШ: 0,968, ДИ: 0,948–0,989, p = 0,002]. Многофакторный регрессионный анализ подтвердил, что возраст [ОШ: 1,051, ДИ: 1,005–1,100, p = 0,029] и отношение СРБ/альбумин [ОШ: 1,661, ДИ: 1,304–2,166, p < 0,001] являются важными предикторами рецидива ФП после криоаблации. Анализ ROC-кривой показал, что среди изучаемых показателей – СРБ, лейкоцитов, отношения СРБ/альбумин и возраста – самая высокая AUC (площадь под кривой) для прогнозирования рецидива ФП после аблации наблюдалась у показателя отношения СРБ/альбумин. Пороговое значение С-реактивного белка ≥ 4,5 мг/л обладало чувствительностью 65% и специфичностью 64% в прогнозировании рецидива ФП после аблации (AUC: 0,689). Для уровня лейкоцитов ≥ 8,0 × 10^9/л эти показатели составили 60% и 58% соответственно (AUC: 0,636). Прогностическая способность возраста при пороге ≥ 59 лет была несколько ниже: чувствительность 58%, специфичность 53% (AUC: 0,618). Полученные данные указывают на то, что среди рассмотренных переменных исходный

уровень СРБ обладает наиболее выраженной, хотя и умеренной, дискриминационной способностью для прогнозирования послеоперационного рецидива аритмии [74].

В исследовании Priit Pauklin и коллег изучалось значение биомаркеров воспаления, окислительного стресса и фиброза в поддержании СР у пациентов с ФП, которым проводится лечение, направленное на контроль ритма. Целью данного исследования было определение роли нескольких показателей воспаления (высокочувствительного СРБ, Гал-3, выраженности фиброза (по уровню миелопероксидазы ((МПО), окисленного липопротеина низкой плотности (ЛПНП) и уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в развитии ФП, а также оценка их прогностической ценности в поддержании СР после проведения терапии. В исследование включены 75 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, госпитализированных для проведения электрической кардиоверсии или изоляции легочных вен. В качестве контрольной группы включены 75 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и артериальному давлению, без каких-либо аритмий в анамнезе. Успешное поддержание СР определялось как отсутствие документально подтвержденной ФП по данным ЭКГ или 24-часового мониторирования ЭКГ в течение 1 года наблюдения, а также отсутствие контакта с врачом из-за нарушений ритма сердца. У пациентов с ФП наблюдался более высокий уровень МПО (52,6 против 36,2 нг/мл) и NT-proBNP (209,0 против 28,0 пг/мл) по сравнению с лицами из контрольной группы. Кроме того, у них был более высокий уровень СРБ (1,5 против 1,1 мг/л) и Гал-3 (11,4 против 9,7 мг /л). Не было выявлено различий между группами в уровнях окисленного ЛПНП (71,5 против 71,7 Ед/л). Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что МПО (ОШ: 0,12, ДИ: 1,004-1,024, p=0,014), СРБ (ОШ: 1,265, ДИ: 1,041-1,579, p=0,026) и масса тела (ОШ: 1,029, ДИ: 1,006-1,053, p=0,013) были независимо связаны с ФП. За период наблюдения в группе исследования у 30 пациентов произошел рецидив ФП. Исходный уровень МПО (40,5 против 84,3 нг/мл, p=0,05) и NT-proBNP (127,5

против 694,0 пг /мл, p <0,001) был ниже в подгруппе успешного поддержания СР по сравнению с пациентами с повторными эпизодами ФП в течение одного года наблюдения. Однако сравнительный анализ концентраций биомаркеров не выявил статистически значимых различий по уровням СРБ, Гал-3 и окисленного ЛПНП. В то же время исследование подтвердило установленный в более ранних работах факт: у пациентов с ФП исходные уровни СРБ были достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Однако не было обнаружено различий в исходных значениях СРБ между успешным и безуспешным поддержанием СР через год после проведения процедуры, направленной на контроль ритма, а более низкие исходные уровни МПО были достоверно связаны с лучшими отдаленными результатами [75].

В своей работе Хлынин М.С. и коллеги [76] продемонстрировали влияние наличия воспалительных и фиброзных изменений в миокарде на снижение эффективности РЧА ФП. Так, наличие данных изменений в миокарде увеличивало частоту ранних и поздних рецидивов аритмии и вдвое снижало эффективность проведенной процедуры.

В проспективном одноцентровом исследовании Калемберга Е.Н. и соавт. приняли участие 100 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, которым выполнялась первичная криобаллонная изоляция устьев ЛВ с одномоментной биопсией миокарда из межжелудочковой и межпредсердной перегородок и имплантацией петлевых регистраторов ЭКГ. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев после вмешательства с целью выявления рецидива ФП. Анализ выявил, что по данным биопсии инфильтрация эндокарда межжелудочковой перегородки лимфоцитами ассоциировалась с рецидивом ФП. Среди лабораторных показателей отмечено статистически значимое повышение концентрации NT-proBNP и снижение уровня антимиокардиальных антител в группе пациентов с рецидивами ФП после изоляции ЛВ (p=0,0101). При этом двухкратное повышение уровня NT-proBNP ассоциировалось с двукратным увеличением вероятности рецидива ФП после операции (ОШ 2; 95% ДИ:1,33-3,29) (p=0,002) [77].

1.4. «Новые» биомаркеры воспаления

В современной научной литературе всё большее внимание уделяется так называемым «новым» биомаркерам хронического воспаления: индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index – SIRI), индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index – SII) и совокупный индекс системный воспаления (Aggregate Index of Systemic Inflammation – AISI). Их принципиальное отличие от традиционных воспалительных показателей заключается в отсутствии необходимости использования сложных лабораторных методик, в том числе иммуноферментного анализа. Расчёт этих индексов осуществляется на основе стандартных гематологических параметров — общего количества лейкоцитов и их отдельных фракций, что обеспечивает простоту воспроизведения, низкую стоимость и широкую доступность метода [148].

Первоначально данные индексы нашли своё применение в области онкологии. Исследования продемонстрировали их значимую прогностическую ценность. Например, было установлено, что индекс SIRI служит независимым предиктором послеоперационного рецидива у пациентов с раком поджелудочной железы. В этой работе SIRI превзошёл по своей прогностической силе такие установленные факторы, как стадия заболевания, уровень опухолевого маркера CA 19-9, а также другие воспалительные индексы (NLR и LMR) в отношении способности прогнозировать время прогрессирования заболевания и общую выживаемость [78]. Аналогично, в исследованиях колоректального рака и рака пищевода SIRI показал более высокую точность в стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода по сравнению с маркерами NLR и PLR [79, 80].

Существенный вклад в понимание клинической значимости воспалительных индексов внесли исследования в ревматологии. В многоцентровом исследовании под руководством Xu Y. и соавторов [81] приняли участие 1499 пациентов с ревматоидным артритом и 366 здоровых лиц контрольной группы. Исследование было направлено на комплексную оценку

прогностического потенциала индекса SIRI при данной патологии. Результаты показали наличие статистически значимой положительной корреляции между уровнями SIRI и PLR с показателями активности ревматоидного артрита.

В последние годы интегральные воспалительные индексы стали предметом активного изучения и в области сердечно-сосудистых заболеваний. Значительный вклад в это направление внесло масштабное исследование [82], в котором оценивалась прогностическая роль индексов SII и SIRI в отношении риска развития основных кардиоваскулярных событий (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта) и смертности от всех причин. Для анализа использовались данные проспективного популяционного исследования Kailuan, включившего 101 510 участников. После применения строгих критериев исключения (наличие активного воспаления, исходных ССЗ, онкопатологии, недостаточности данных) в конечную когорту вошли 85 154 человека (средний возраст 51,3 ± 12,5 лет, 79,7% мужчин). В течение 10-летнего периода наблюдения было зарегистрировано 4262 случая инсульта, 1233 случая инфаркта миокарда и 7225 смертей от всех причин. Участники были стратифицированы по квартилям исходных уровней SII и SIRI. Анализ с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса, скорректированных на широкий спектр демографических и клинических факторов (включая возраст, пол, ИМТ, статус курения, уровень СРБ и другие), выявил следующие закономерности: индекс SII продемонстрировал значимую связь типа «доза-эффект» с риском инсульта и смертностью от всех причин. Наибольший риск инсульта наблюдался в наивысшем квартиле (Q4) по сравнению с самым низким (Q1) (ОШ: 1,264; 95% ДИ: 1,157–1,382). Аналогично, риск смерти от всех причин был повышен в Q4 (ОШ: 1,246; 95% ДИ: 1,165–1,331). Статистически значимой ассоциации SII с риском инфаркта миокарда выявлено не было. Индекс SIRI также показал устойчивые ассоциации с исследуемыми исходами. Повышенные квартили SIRI (Q2 и Q4) были связаны с более высоким риском инсульта, а Q4 — также и с риском инфаркта миокарда (ОШ: 1,204; 95% ДИ: 1,013–1,431). Все квартили выше контрольного (Q2, Q3, Q4) ассоциировались с постепенно нарастающим

риском смертности от всех причин. Важным выводом исследования стало то, что выявленные ассоциации сохраняли свою силу даже после дополнительной поправки на уровень СРБ. Это свидетельствует о том, что SII и SIRI несут независимую и дополнительную прогностическую информацию, не дублируемую традиционным маркером воспаления.

В 2023 году были опубликованы результаты анализа крупной национальной базы данных NHANES, проведенного Yiyuan Xia и коллегами [83], что дополнило доказательную базу относительно прогностической роли воспалительных индексов. За период с 1999 по 2018 год в исследование были включены 42 875 участников без исходных сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст 44 ± 18 лет, 47,8% мужчин). Участники были стратифицированы по квартилям исходных значений SII и SIRI. За медианный период наблюдения 9,83 лет было зарегистрировано 4250 случаев смерти от всех причин (9,91%) и 998 случаев сердечно-сосудистой смерти (2,33%). Многофакторный регрессионный анализ Кокса, скорректированный на ключевые демографические и клинические факторы, выявил статистически значимую зависимость между уровнем индексов и риском смертности: участники с наивысшими значениями SII (Q4, >655,56) имели достоверно более высокий риск смерти от всех причин (отношение рисков, ОР: 1,29; 95% ДИ: 1,18-1,41) и сердечно-сосудистой смерти (ОР: 1,33; 95% ДИ: 1,11-1,59) по сравнению с участниками с самыми низкими значениями (Q1, <335,36); аналогичная и даже более выраженная закономерность наблюдалась для SIRI — у лиц с уровнем SIRI в наивысшем квартиле (Q4, >1,43) риск смерти от всех причин был повышен на 39% (ОР: 1,39; 95% ДИ: 1,26-1,52), а сердечно-сосудистой смерти — также на 39% (ОР: 1,39; 95% ДИ: 1,14–1,68) по сравнению с группой самого низкого квартиля (Q1, <0,68).

В начале 2024 года была опубликована работа [84], в которой Qian Li вместе с коллегами исследовали связь между маркерами воспаления и смертностью от всех причин у пациентов с ФП, находящихся в критическом состоянии. Вся информация была получена из базы данных MIMIC IV, содержащей данные о

пациентах, поступивших в отделение интенсивной терапии медицинского центра Beth Israel Deaconess Medical Center за период с 2001 по 2012 годы. Пациенты были отобраны согласно критериям включения/исключения и разделены на группы по критерию выживаемости/смертности в течении 30 и 365 дней. Затем пациенты были разделены на три подгруппы на основе тертилей исходных уровней NLR, PLR и SII. Первичной конечной точкой послужила смерть от всех причин через 30 и 365 дней. Всего в исследование включено 4562 пациента с ФП в критическом состоянии (медиана возраста участников составила 76 лет, межквартильный интервал (IQR): 67-84 лет), из которых 2756 (60%) были мужчинами. Медианные значения NLR, PLR и SII составили: 6,85 (IQR: 4,10–12,13), 143,45 (IQR: 81,28–259,79) и 1217,93 (IQR:629,48–2575,55) соответственно. Показатели смертности пациентов в течение 30 и 365 дней составили 12,25% и 25,69% соответственно. При анализе подгрупп в отношении 30-дневной смертности были выявлены следующие различия: в группе тех, кто не выжил была более высокая доля мужчин, более высокие показатели тяжести заболевания, чаще встречалась сопутствующая сердечная недостаточность и более высокие уровни креатинина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Уровни NLR, PLR и SII были значительно выше у пациентов группы умерших по сравнению с группой выживших (6,40 против 11,04, $p < 0,001$; 134,35 против 240,54, $p<0,001$; 1109,08 против 2297,55, $p<0,001$ соответственно). При анализе клинических характеристик пациентов, стратифицированных по состоянию 365-дневной выживаемости, были получены следующие результаты: в группе умерших уровни NLR, PLR и SII также были значительно повышены по сравнению с группой выживших (6,00 против 9,67, $p< 0,001$; 123,51 против 218,19, $p< 0,001$; 1041,51 против 1907,30, $p<0,001$ соответственно). Затем пациенты были разделены на три подгруппы на основании тертилей NLR, PLR и SII для оценки взаимосвязи между данными показателями воспаления и прогнозом. Независимо от пола, возраста, наличия сердечной недостаточности, ХОБЛ, заболеваний почек, АКШ и кардиогенного шока, высокий тертиль NLR достоверно связан с повышенным риском смерти на 30-й и 365-й день у

пациентов с ФП, p < 0,001). Результаты группировки PLR и SII по тертилям были аналогичны результатам группировки NLR. Анализ Каплана-Мейера показал, что лица с повышенным NLR, PLR или SII имели повышенную вероятность смерти от любой причины в течение 30 или 365 дней (Log-runk p <0,0001). Обнаружено, что пациенты группы верхнего тертиля NLR имели значительно более высокий риск смерти в течение 30 дней в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса (ОР (95 % ДИ) 1,88 (1,45–2,42) p <0,001), по сравнению с лицами из низшего тертиля. Кроме того, высокий уровень NLR является независимым фактором, влияющим на риск смертности в течение 365 дней: (ОР (95 % ДИ):1,39 (1,18–1,63) p <0,001). В многофакторной модели были получены аналогичные результаты для PLR и SII. Анализ ROC-кривых показал, что SII имел более высокую прогностическую ценность в отношении 30-дневной смертности у пациентов с ФП по сравнению с NLR, и не было достоверной разницы между SII и PLR (AUC 95 % ДИ, 0,69 (0,67–0,71) против 0,68 (0,65–0,70), p = 0,037; против 0,68 (0,66–0,71), P = 0,574). Тем не менее, прогностическая значимость SII для однолетней смертности у пациентов с ФП ниже, чем у PLR, и нет существенной разницы по сравнению с NLR (AUC (95 % ДИ): 0,66 (0,64–0,67) против 0,67 (0,66–0,69), p = 0,001 против 0,65 (0,63–0,67), p = 0,057) .

Huan Zhang с коллегами опубликовали данные проведенного исследования по типу «случай-контроль», в котором был разработан новый показатель системного воспаления – SIS, основанный на интеграции нескольких биомаркеров, таких как альбумин (ALB), соотношение лимфоцитов к моноцитам (LMR), NLR, PLR. Авторы изучили связь между данными показателями и ФП. В исследование включено 376 пар пациентов с ФП и пациентов контрольной группы. Исходные различия скорректированы с использованием метода сопоставления оценок склонности (Propensity score matching - PSM). Сравнительный анализ показал, что ФП сопровождается выраженными изменениями показателей системного воспаления. В частности, у пациентов с ФП регистрировались более высокие значения NLR при одновременном

снижении уровней ALB и LMR по сравнению с контрольной группой, тогда как различия по PLR носили статистически недостоверный характер. Существенные различия были выявлены и при оценке индекса SIS: среди пациентов с ФП значительно чаще встречались значения SIS ≥ 3. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что повышенный SIS является независимым фактором риска развития ФП ($p < 0,001$). При сравнении с референсной категорией (SIS = 1) скорректированные отношения шансов (ОШ) для пациентов с SIS = 3 и SIS = 4 составили 2,16 (95% ДИ: 1,40–3,32; $p < 0,001$) и 2,55 (95% ДИ: 1,66–3,92; $p < 0,001$) соответственно. Кроме того, была изучена взаимосвязь воспалительных маркёров с параметрами структурного ремоделирования сердца у пациентов с ФП. Результаты показали, что уровень ALB отрицательно коррелировал с диаметром правого желудочка (RVD) и правого предсердия (RAD) ($r = -0,175$, $p = 0,009$; $r = -0,232$, $p <0,001$ соответственно). Уровень NLR положительно коррелировало с диаметром ЛП (LAD) ($r = 0,143$, $p = 0,033$). LMR отрицательно коррелировало с диаметром левого желудочка (LVD), LAD и RAD ($r = -0,154$, $p = 0,021$; $r = -0,245$, $p <0,001$; $r = -0,182$, $p = 0,006$ соответственно). Уровень SIS положительно коррелировал с LVD, LAD, RVD и RAD ($r = 0,161$, $p = 0,016$; $r = 0,216$, $p = 0,001$; $r = 0,192$, $p = 0,004$; $r = 0,244$, $p <0,001$ соответственно). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что повышенное значение SIS было достоверно связано с риском развития ФП, кроме того, SIS положительно коррелировал с LAD и RAD у пациентов с ФП [85].

Согласно данным ретроспективного исследования, опубликованного в 2025 году и включавшего 56 наблюдений, пациенты были распределены на группы с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, а также группу контроля с нормальным СР. Авторами была выполнена сравнительная оценка индексов системного воспаления SIRI, SII и AISI. Установлено, что при пароксизмальной форме ФП уровень SIRI был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [86].

В исследовании, проведенном Kai-bin Lin и соавторами [87], была изучена взаимосвязь между интегральными воспалительными индексами и наличием ФП

у пациентов, перенесших ишемический инсульт. В анализ вошли 526 пациентов, из которых у 173 (32,9%) инсульт был кардиоэмболического генеза, ассоциированного с ФП. Клинический анализ показал, что пациенты с ФП имели более выраженный неврологический дефицит на момент выписки, что отражалось в более высоких баллах по шкале NIHSS (медиана 4 (2,8) против 2 (0,5); $p < 0,001$). Анализ лабораторных параметров показал более высокое количество тромбоцитов у пациентов с ФП. Значения индексов воспаления также оказались выше: SII — 802,29 (473,08; 1390,30) против 562,50 (379,73; 1040,33), $p < 0,001$; SIRI — 2,05 (1,17; 4,02) против 1,28 (0,78; 2,12), $p < 0,001$. Различия по уровню высокочувствительного СРБ были незначимыми (3,3 (1,0; 5,9) против 2,7 (0,9; 5,4) мг/л, $p = 0,057$). По результатам логистической регрессии log-преобразованные SII и SIRI оказались независимыми предикторами наличия ФП у пациентов с инсультом: ОШ 1,047 (95% ДИ: 0,322–1,105; $p = 0,047$) и 6,197 (95% ДИ: 2,196–17,484; $p = 0,001$) соответственно.

Как известно, ПОФП является одним из наиболее распространенных осложнений после кардиохирургических операций, по данным различных литературных источников ее частота составляет от 10% до 65% [88]. Кардиохирургическое вмешательство с применением искусственного кровообращения (ИК) ассоциируется с развитием системной воспалительной реакции, что играет важную роль в развитии такого осложнения, как ПОФП.

В 2017 году Hasan Gungor вместе с соавторами опубликовали данные ретроспективного анализа, целью которого было изучение связи между индексом PLR и возникновением ФП после операции АКШ. В исследование включены 125 пациентов, из которых у 50 человек в послеоперационном периоде возникла ФП (средний возраст: 67,0 ± 9,5 лет, 38 мужчин и 12 женщин). У остальных 75 пациентов (средний возраст: 61,1 ± 9,1 года, 58 мужчин и 17 женщин) ФП не отмечалось. Клинические характеристики не показали статистически значимых различий между группами, за исключением среднего возраста ($p = 0,01$). Показатель PLR был достоверно выше в группе пациентов с ФП: 152,8 ± 82,2 против 118,2 ± 32,9, $p = 0,012$. При однофакторном регрессионном анализе

возраст (ОШ: 1,075; 95% ДИ: 1,029-1,123, p <0,001) и PLR (ОШ: 1,014; 95% ДИ: 1,004-1,024, p = 0,005) были связаны с развитием ПОФП. В модели многофакторной логистической регрессии возраст (ОШ: 1,078; 95% ДИ: 1,030-1,128, p <0,001) и PLR (ОШ: 1,014; 95% ДИ: 1,004-1,024, p = 0,007) оставались независимыми предикторами ПОФП. Уровень PLR, превышающий 119,3 предсказывал развитие ПОФП с 64% чувствительностью и 56% специфичностью (AUC: 0,634, p = 0,012) [89].

Takuya Hinoue с коллегами в 2022 году продемонстрировали результаты ретроспективного исследования, в котором изучался вопрос способности SII прогнозировать развитие ПОФП после кардиохирургических операций с использованием ИК. Для участия в данном одноцентровом исследовании были отобраны пациенты, перенесшие кардиохирургические операции с применением ИК в период с января 2020 года по июль 2021 года. Всего за период исследования было 296 таких пациентов, однако, 84 из них исключены из анализа по следующим причинам: экстренность операции (n = 39); наличие в предоперационном диагнозе ФП (n = 34); наличие клапанной патологии вследствие инфекционного эндокардита (n = 9); недостаточность клинических данных (n = 2). Таким образом, в анализ были включены 212 пациентов, средний возраст составил 70 лет, на долю мужчин пришлось 67%. У 90 (43%) пациентов развилась ПОФП. Пороговые значения, полученные для SII и NLR для прогнозирования ПОФП, составили 545 (чувствительность 71%; специфичность 81%) и 3,0 (чувствительность 58%; специфичность 80%) соответственно. Многофакторный анализ показал, что SII ≥ 545 статистически значимо связан с развитием ПОФП (ОШ: 10,2; 95% ДИ 5,1–20,2, p <0.001). SII предсказывал ПОФП с AUC 0,91 (95% ДИ 0,82–1,00) у пациентов с АКШ; соответствующее значение у пациентов без АКШ составило 0,75 (95% ДИ 0,67–0,83). Таким образом, предоперационный SII может играть важную роль в прогнозировании ПОФП у пациентов, перенесших кардиохирургические операции с использованием ИК, в том числе АКШ [90].

Несколько позже, в 2023 году, Шварц В.А. и соавт. представили результаты субанализа ранее описанного исследования COCS, в котором проводилась сравнение уровней маркеров системного воспаления у пациентов после операций на открытом сердце, получавших колхицин или плацебо. Были получены следующие данные: на 3-и сутки после операции лабораторные параметры и индексы воспаления значимо не отличались между экспериментальной и контрольной группами, различия прослеживались на 5-е сутки. В расчетных индексах значимые отличия отмечались только по уровню SIRI: 1,85 (1,29; 3,1) – в экспериментальной группе, 2,2 (1,7; 3,2)- в контрольной группе ($p = 0,035$). ROC-анализ показал, что при значении SIRI выше 2,13 риск развития ПОФП достоверно повышается (AUC = 0,610; 95% ДИ: 0,536–0,680; $p = 0,019$), с чувствительностью 70,8% и специфичностью 55,4%. Другие оцениваемые индексы статистически значимой связи с исходом не продемонстрировали [91].

В недавнем ретроспективном исследовании, проведённом Rohan Magoon и коллегами [92], изучалась прогностическая роль лейкоцитарных индексов, скорректированных с учётом сывороточного альбумина (albumin-adjusted, aa), включая aa-MLR, aa-NLR, aa-SIRI и aa-AISI, для предсказания впервые возникшей ФП после АКШ без применения методики ИК. Всего в анализ были включены 899 пациентов, у 151 из которых (16,8%) после операции развилась впервые возникшая ПОФП. Однофакторный регрессионный анализ выявил ряд факторов, связанных с повышенным риском ПОФП: возраст, высокий EuroSCORE II, курение, сопутствующие заболевания (гипертония, СД, ХСН), а также повышенные показатели NLR, PLR, SII и уровень сывороточного альбумина. После включения этих переменных в многофакторную модель независимыми предикторами оказались только возраст (ОШ: 1,12; 95% ДИ: 1,07–1,17; $p < 0,001$), EuroSCORE II (ОШ: 1,95; 95% ДИ: 1,53–2,48; $p < 0,001$) и ХСН (ОШ: 2,43; 95% ДИ: 1,43–4,11; $p = 0,001$). Лейкоцитарные индексы и уровень альбумина без корректировки статистической значимости не показали. После введения поправки на уровень альбумина прогностическая ценность маркеров

значительно возросла. В моделях, включающих скорректированные индексы, независимыми предикторами стали: aa-NLR (ОШ: 31,05; 95% ДИ: 15,75–70,61), aa-PLR (ОШ: 1,04; 95% ДИ: 1,02–1,05) и aa-SII (ОШ: 1,12; 95% ДИ: 1,10–1,14), $p < 0,001$.

Результаты исследования Yucel Yilmaz и коллег, включавшего 382 пациента, перенесших АКШ, подтверждают значимую роль маркеров системного воспаления в развитии впервые возникшей ПОФП, которая была диагностирована у 80 пациентов (20,4%). Подавляющее большинство эпизодов аритмии (91,3%) манифестировали в первые 2–3 послеоперационных дня. Сравнительный анализ выявил, что у пациентов с ПОФП были достоверно выше уровни тромбоцитов и нейтрофилов, а также концентрация СРБ (4,7 мг/л против 2,8 мг/л; $p < 0,001$) и значения воспалительных индексов PLR (191 против 126; $p < 0,001$), NLR (3,9 против 2,6; $p < 0,001$) и SII (1109 против 609; $p < 0,001$). Многофакторный логистический регрессионный анализ установил, что повышенные уровень SII (ОШ: 1,001; 95% ДИ: 1,001–1,002; $p < 0,001$) и уровень СРБ (ОШ: 1,108; 95% ДИ: 0,987–1,244; $p = 0,046$) являются независимыми предикторами развития ПОФП. ROC-анализ определил пороговые значения с наилучшей дискриминационной способностью: для SII >712,8 (чувствительность 85%, специфичность 61,2%, AUC 0,781), для NLR ≥2,96 (чувствительность 82,5%, специфичность 57%, AUC 0,724) и для СРБ ≥4 мг/л (чувствительность 57,5%, специфичность 81,7%, AUC 0,634). Таким образом, индекс SII продемонстрировал наибольшую прогностическую ценность среди изученных биомаркеров для стратификации риска ПОФП после АКШ [93].

Berat Uguz с соавторами также провели исследование, в котором индекс SII рассматривался как предиктор риска возникновения ПОФП у пациентов, перенесших изолированное АКШ в условиях ИК. В это ретроспективное исследование включено в общей сложности 116 пациентов (средний возраст: 61,9 ± 9,8 лет, 78,4% составляли мужчины), перенесших изолированное АКШ. У 26 пациентов в послеоперационном периоде развилась ФП. Медиана значения SII в предоперационном периоде у пациентов с ПОФП составила 1144 (783-10236,1)

против 562,1 (165,2-2305,4) у пациентов без ПОФП, p <0,001 и в послеоперационном периоде - 3535,1 (1082,3-23562,2) против 2599,2 (282,2-7958,3), p = 0,020, соответственно. Среди рассматриваемых показателей в однофакторном анализе только SII (ОШ 1,007, 95% ДИ 1,002 - 1,012, p = 0,003) и относительная ширина распределения тромбоцитов по объему (PWD) (ОШ 1,86, 95% ДИ от 1,225 до 2,757, p= 0,002) оказались независимыми предикторами повышенного риска ПОФП. ROC-анализ выявил предоперационное пороговое значение SII> 866,04 (AUC 0,0946 при 95% ДИ: 0,887–0,979, p <0,001), которое является потенциальным маркером ПОФП. [94].

В феврале 2024 года Yu-Chou Chen и соавторами [95] был опубликован крупный метаанализ, целью которого являлось обобщение существующих данных о способности периоперационного уровня SII прогнозировать ПОФП. Исследования считались подходящими, если в них, во-первых, включались пациенты, перенесшие кардиохирургические вмешательства с использованием ИК или без него; во-вторых, оценивался либо дооперационный, либо послеоперационный SII как диагностический предиктор ПОФП; в-третьих, сообщались пороговые значения SII вместе с соответствующими оценками риска, чувствительностью и специфичностью; и, в-четвёртых, использовались когортный, случай-контрольный, рандомизированный контролируемый или поперечный анализ. Основным изучаемым параметром стала оценка диагностической эффективности SII для прогнозирования ПОФП после кардиохирургических вмешательств. В конечном итоге в этот мета-анализ было включено 8 исследований с участием 3245 пациентов. Размер выборки варьировал от 116 до 1007 пациентов, средний возраст по всем исследованиям составил от 59 до 70 лет. Большинство участников исследования были мужчинами, составляя 35,2% -78,4% пациентов. В шести исследованиях участвовали пациенты, перенесшие АКШ, в одно исследование также были включены пациенты, перенесшие АКШ и другие кардиохирургические вмешательства, включая замену клапанов в условиях ИК, и еще в одно исследование были включены только пациенты, перенесшие операцию на

митральном клапане. Семь исследований в данном мета-анализе были сосредоточены на предоперационных измерениях SII, в одном исследовании изучался уровень SII на седьмой день после операции. Частота ПОФП варьировала от 18% до 43% в исследованиях. Пороговые значения SII в качестве предиктора ПОФП, различались в разных исследованиях (диапазон составил 545-1696). Среднее пороговое значение составило 836,9. Общая частота ПОФП составила 23,6% (95% ДИ 18,7%-29,2%) во всех включенных исследованиях (рис 1.4)

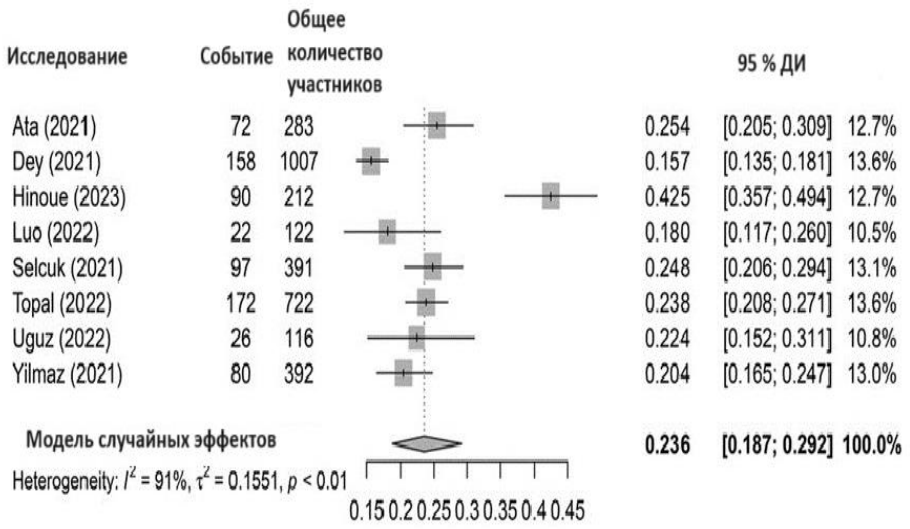


Рисунок 1.4. Общая частота послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) после кардиохирургических вмешательств. Частота: 23,6% (95% ДИ: 18,7%-29,2%) [95].

Вероятность развития ПОФП была в 3,24 раза выше у пациентов с высоким уровнем SII (ОШ: 3,24; 95% ДИ 1,6-6,55; p = 0,001). Совокупная чувствительность и специфичность SII для прогнозирования ПОФП составили 0,80 (95% ДИ 0,68–0,89; I2 = 84,1%) и 0,53 (95% ДИ 0,23–0,8; I2 = 98,61%) соответственно. Чувствительность варьировала от 60,8% до 92,31%, а специфичность варьировала от 1,1% до 81% в отдельных исследованиях. Была отмечена значительная гетерогенность исследований. Площадь под ROC-кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,74–0,81), что позволяет предположить, что SII обладает умеренной диагностической точностью для прогнозирования ПОФП.

Далее авторы провели анализ подгрупп в зависимости от типа хирургической процедуры. В этих исследованиях, где выполнялась операция изолированного АКШ, использовались исключительно предоперационные значения SII в качестве предиктора ПОФП. Совокупная чувствительность и специфичность составили 0,83 (95% ДИ 0,67–0,92) и 0,42 (95% ДИ 0,12–0,8; %) соответственно. Кроме того, площадь под ROC- кривой составила 0,78 (95% ДИ 0,74–0,81).

Впервые возникшая ФП представляет собой одно из наиболее частых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), частота которого, по различным сведениям, составляет от 3,0 до 13,7% [96-98]. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что данное осложнение достоверно ассоциировано с ухудшением краткосрочного и долгосрочного прогноза у пациентов с ИМпST в период проведения ЧКВ [96, 98, 99-101].

Так, в 2022 году Muhammet Rasit Sayın и соавторы пришли к выводу о том, что SII является важным предиктором развития впервые возникшей ФП у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Это было перекрестное ретроспективное исследование, в котором приняли участие 622 пациента с диагнозом «ОКС», госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Авторы разделили всех пациентов на две группы. В первую группу были включены 35 (5,6%) пациентов, у которых развилась ФП, среди них было 12 женщин и 23 мужчины, средний возраст составил 69,1±12,3 года. Контрольную группу составили 587 пациентов без ФП, среди которых было 140 женщин и 447 мужчин, средний возраст 62,6±12,3 года. Среднее значение SII значительно отличалось у группы с ФП 1641 (778-4506) по сравнению с группой контроля 660 (54-2835), p <0,001. Корреляцию между ФП и SII определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции составил 0,622; p<0,001. Многофакторный регрессионный анализ показал, что возраст (ОШ: 1,085; 95% ДИ 1,029–1,144, p=0,003), объем ЛП (ОШ: 1,155; 95%ДИ 1,045–1,278, p=0,005) и SII (ОШ: 1,002; 95% ДИ 1,001–1,002, p<0,001) были независимыми

предикторами ФП. Анализ ROC- кривой выявил пороговое значение SII для прогнозирования ПОФП, равное 1093 (AUC: 0,865; 95% ДИ: 0,821–0,908, p <0.001) с чувствительностью 74,3% и специфичностью 75,3%. Затем проведен отдельный анализ подгруппы пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, по результатам которого выявлена значимая связь между SII и ПОФП (p<0,001), а результаты анализа ROC-кривой выявили пороговое значение SII в качестве предиктора ФП, равное 1416, с чувствительностью 100% и специфичностью 94,2% (AUC: 0,977, p< 0,001). Таким образом, авторами был сделан вывод, что SII является высокочувствительным показателем для прогнозирования ФП в группе больных с ИМ без подъема сегмента ST [102].

J.Wang и соавторы представили результаты ретроспективного исследования, в котором изучалась ассоциация SIRI с развитием впервые возникшей ФП у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, перенесших ЧКВ. В данное исследование были включены пациенты с ИМпST, поступившие в отделение кардиологии в период с февраля 2016 года по декабрь 2021 года. Все пациенты получали инвазивное лечение в течение первых 24 часов после появления симптомов. Критерии исключения включали лиц с наличием в анамнезе ФП, ЧКВ, патологию клапанов, с заболеваниями, связанными с воспалением, гематологическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями, хронической обструктивной болезнью легких, гипертиреозом или гипотиреозом и тяжелой печеночной или почечной недостаточностью. В финальную когорту исследования вошло 616 пациентов с ИМпST после ЧКВ, у 47 (7,6%) из которых после вмешательства развилась ФП. Многофакторный регрессионный анализ показал, что индекс SIRI является независимым предиктором возникновения ФП (ОШ: 1,782; 95% ДИ: 1,675–1,906; p = 0,001). ROC-анализ позволил определить пороговое значение SIRI для прогноза ФП — 4,86, при этом чувствительность составила 80,85%, специфичность — 75,57%, AUC = 0,826, p < 0,001. Важно отметить, что прогностическая способность SIRI значимо превосходила таковую у NLR и MLR. На протяжении среднего периода наблюдения в 40 месяцев

зарегистрировано 41 (6,9%) событие смерти от всех причин после выписки. Анализ по методу Каплана–Мейера показал, что летальность среди пациентов с ФП была значительно выше по сравнению с пациентами без аритмии (22,0% против 5,8%, p < 0,001) [103].

В 2023 году Özden Kutlay вместе соавт. были опубликованы данные ретроспективного анализа, направленного на оценку потенциальных взаимосвязей между ФП и различными гематологическими показателями, отражающими уровень воспаления [104]. Для проведения исследования был осуществлён отбор и ретроспективный анализ медицинской документации пациентов в возрасте от 40 до 80 лет, госпитализированных в кардиологическое отделение с установленным диагнозом ФП. В соответствии с дизайном исследования была сформирована выборка общим объёмом 241 человек, разделенная на две группы: основную группу, включившую 150 пациентов с ФП, и группу сравнения (контроль), в которую вошли 91 пациент без нарушений ритма. Однофакторный регрессионный анализ показал, что NLR (ОШ: 1,326; 95 % ДИ: 1,082–1,624; p=0,007), PLR (ОШ: 1,005; 95 % ДИ: 1,001–1,009; p=0,049), соотношение лимфоцитов и моноцитов (LMR) (ОШ: 0,785; 95 % ДИ: 0,672–0,916; p=0,002), SII (ОР: 1,002; 95 % ДИ: 1,001–1,003; p=0,005), соотношение моноциты/липопротеиды высокой плотности (MHR) (ОШ:2,603; 95 % ДИ: 1,762–3,840; p <0,001), а также показатель соотношения среднего объема тромбоцитов и количества тромбоцитов (MPV/PLT) (ОШ: 1,004; 95 % ДИ: 1,001–1,006; p=0,05) были потенциальными прогностическими факторами развития ФП. Многофакторный регрессионный анализ выявил NLR (ОШ: 0,764; 95 % ДИ: 0,568–0,991; p=0,042), SII (ОШ: 1,014; 95 % ДИ: 1,001–1,026; p=0,03), и MHR (ОШ: 2,352; 95 % ДИ: 1,184–4,815; p=0,01) в качестве независимых прогностических факторов развития ФП. Путем анализа ROC-кривой были выявлены следующие пороговые значения гематологических маркеров: NLR - 2,78 с чувствительностью 75% и специфичностью 52,3%; LMR - 3,494 с чувствительностью 61,3% и специфичностью 67,3%; SII - 533,4 с

чувствительностью 67,4% и специфичностью 64,6%; MHR - 0,015 с чувствительностью 100% и специфичностью 56%. (рисунок 1.5.)

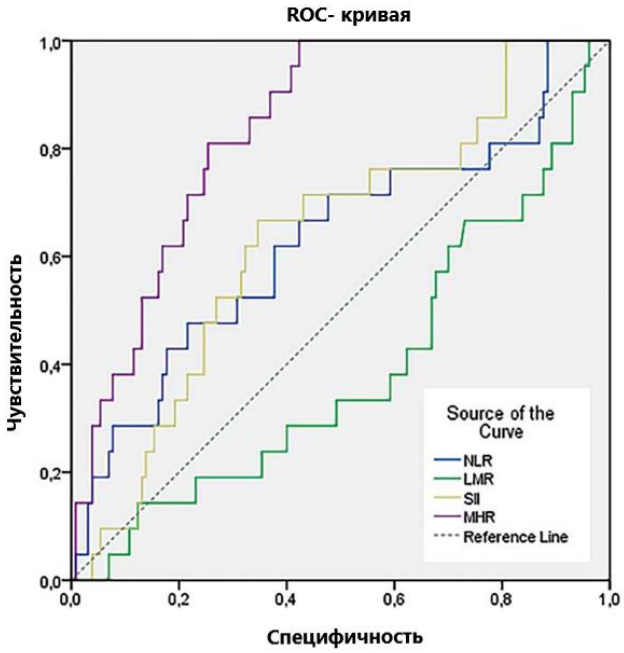


Рисунок 1.5. ROC-анализ гематологических показателей прогнозирования ФП [104].

Примечание: LMR– соотношение лимфоцитов и моноцитов, MHR– соотношение моноцитов и липопротеидов высокой плотности, NLR – нейтрофило-лимфоцитарное соотношение, SII – индекс системного воспаления.

В 2023 году Omur S.E. с коллегами [105] опубликовали результаты ретроспективного исследования, демонстрирующего связь хронического воспаления с ФП. В анализ были включены две основные когорты: контрольная группа из 140 человек с нормальным синусовым ритмом (НСР) и группа из 351 пациента с ФП, которая, в свою очередь, была разделена на подгруппы с пароксизмальной (n=145) и постоянной (n=206) формами аритмии. Критерии формирования групп были четко определены: для пароксизмальной формы требовался хотя бы один документированный эпизод ФП длительностью менее 7 суток, а диагноз постоянной формы устанавливался при отказе от дальнейших попыток кардиоверсии. Контрольная группа состояла из лиц без какого-либо анамнеза ФП. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. При сравнении уровней СРБ между группами выявлены статистически значимые различия:

постоянная ФП — 18,52 (2,0–95,0), пароксизмальная ФП — 12,83 (5,0–91,25), НСР — 5,90 (1–40), $p < 0,05$. Аналогично, средние показатели NLR составили: постоянная ФП — 4,53 (0,27–17,94), пароксизмальная ФП — 3,09 (0,40–11,0), НСР — 2,34 (0,61–13,51), $p < 0,05$. Для PLR наблюдалась следующая картина: постоянная ФП — 209,71 (40,73–604), пароксизмальная ФП — 188,51 (53,95–617,46), НСР — 130,40 (26,42–680,39), $p < 0,05$. Показатель SII также различался между группами: постоянная ФП — 1569,54 (139–6069), пароксизмальная ФП — 1035,09 (133–4013), НСР — 629,47 (104–4695), при этом различия были статистически значимыми ($p < 0,05$) (Рисунок 1.6 А, Б, В).

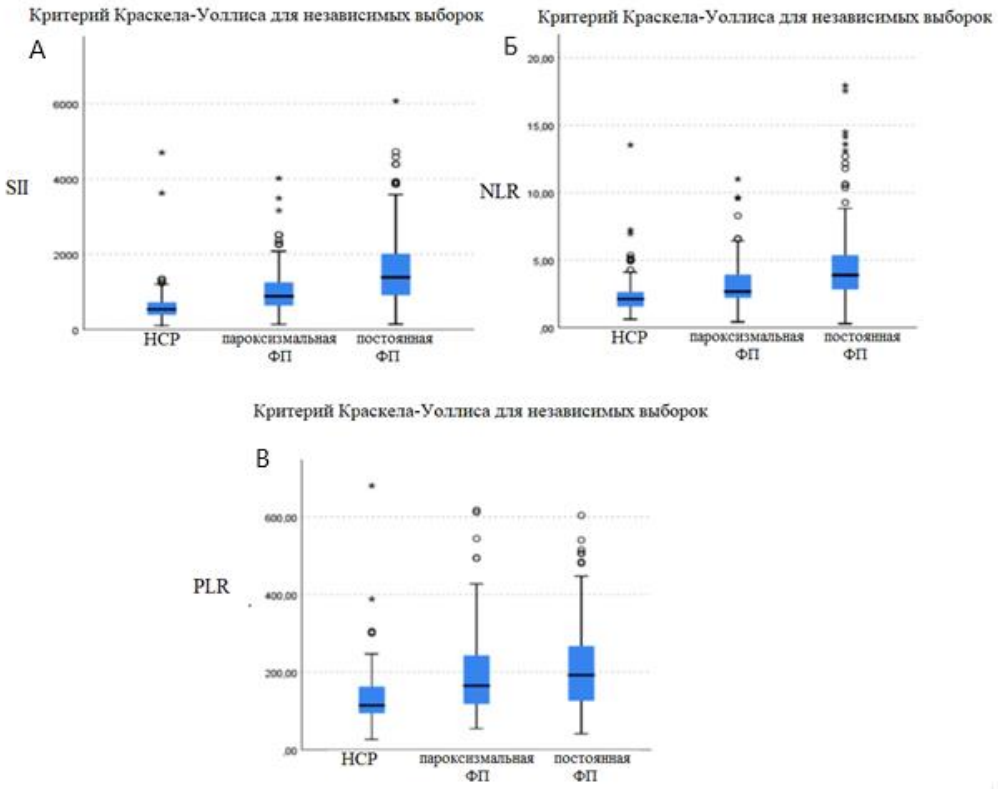


Рисунок 1.6. Межгрупповая оценка SII, NLR и PLR [105].
NLR – нейтрофило-лимфоцитарное соотношение, SII – индекс системного воспаления, PLR- тромбоцито-лимфоцитарное соотношение.

В ходе исследования был выполнен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи между SII и СРБ в подгруппах с разными формами ФП. При пароксизмальной ФП выявлена положительная и статистически значимая зависимость ($r = 0,483$; $p = 0,001$) (рисунок 1.7А), а при постоянной ФП

корреляция оказалась ещё более выраженной (r = 0,679; p < 0,001) (рисунок 1.7B). Полученные данные подтверждают наличие значимой ассоциации между хроническим воспалением и тяжестью течения ФП.

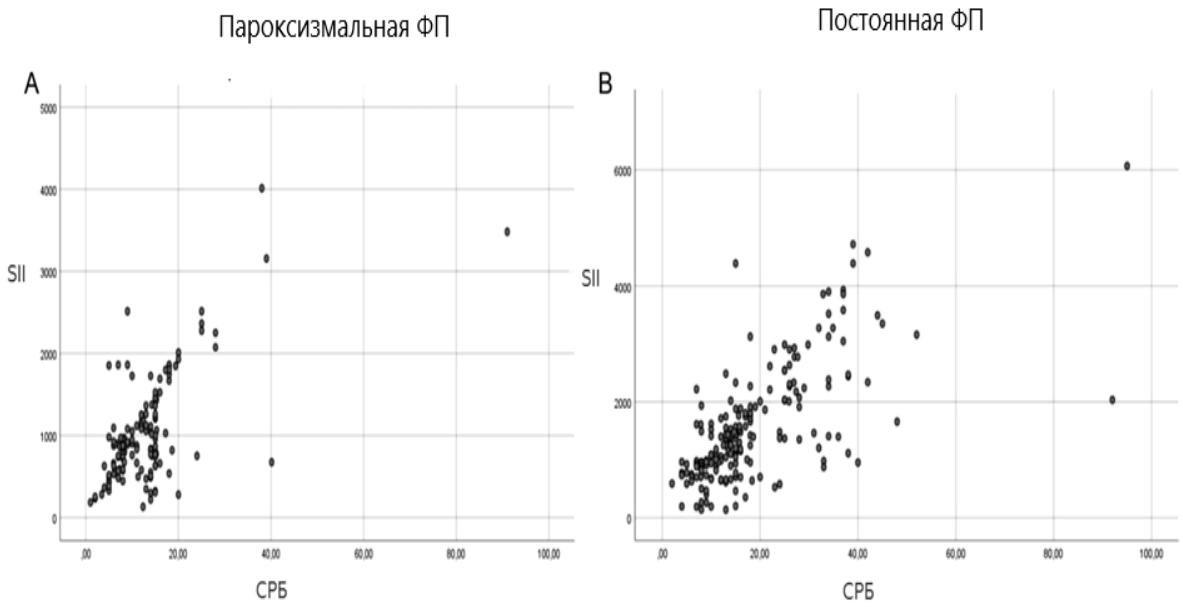


Рисунок 1.7. Корреляция между SII и СРБ в группах с пароксизмальной и постоянной формами ФП [105].
Примечание: СРБ – С-реактивный белок, SII – индекс системного воспаления.

В конце 2024 г. Hu J, и коллеги опубликовали результаты проведенного ретроспективного исследования, в котором приняли участие 207 пациентов. Выборка была разделена на две группы: первая включала 109 пациентов с персистирующей формой ФП, а вторая — 98 человек с нормальным синусовым ритмом. Сравнительный анализ исходных лабораторных данных выявил статистически значимые различия по ключевым интегральным маркерам воспаления: у пациентов с персистирующей ФП уровни индексов SIRI, SII и AISI были достоверно выше, чем в контрольной группе. Непрерывные переменные с ненормальным распределением подверглись логарифмическим преобразованиям с целью проведения статистического анализа, результаты показали, что разница в логарифмически преобразованных SII, SIRI и AISI осталась значимой. Затем была проведена тертилизация выборки соответственно уровням изучаемых

маркеров и получены следующие результаты: для logSII число пациентов с персистирующей ФП в тертилях 1-3 составило: 25 (36,2%), 29 (42,0%) и 44 (63,8%), соответственно; для logSIRI – 21 (30,4%), 26 (38,2%) и 51 (72,9%), В целом, результаты показывают постепенное увеличение доли ФП по мере увеличения тертилей logSII, logSIRI и logAISI. Затем авторы провели многофакторный логистический регрессионный анализ и построили три модели: 1-ая модель не была скорректирована с учетом каких-либо факторов; модель 2 была скорректирована с учетом пола, возраста, СД, ГБ и ИБС; модель 3 была скорректирована с учетом вышеперечисленных параметров и с добавлением других данных. Согласно полностью скорректированной модели (№3) по сравнению с пациентами из нижних тертилей, у пациентов из верхних тертилей logSII и logSIRI риск развития персистирующей ФП был в 2,832 и 3,969 раза выше, соответственно. И наоборот, корреляция между тертилем logAISI и риском ФП не достигла статистической значимости. В результате проведения ROC-анализа для каждого изучаемого показателя были получены следующие пороговые значения, связанные с риском ФП: logSII ≥ 2,56, logSIRI ≥ -0,10 и logAISI ≥ 2,28. Таким образом, авторы показали, что повышенные уровни SIRI и SII по тертилям коррелируют с персистирующей формой ФП и имеют прогностическое значение [106].

В 2024 году в Journal of Clinical Medicine были опубликованы данные ретроспективного исследования [107], в котором изучалась взаимосвязь между уровнем NLR при госпитализации в стационар и смертью среди пациентов, поступивших в отделение по поводу острой декомпенсации ФП с целью дальнейшего прогнозирования внутригоспитальной смерти от всех причин на основе NLR для данной группы пациентов. В период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2016 года было выявлено 1111 случаев госпитализации в стационар по поводу острой декомпенсации ФП. Вне зависимости от формы ФП пациенты были разделены на две группы– выжившие (1028 человек) и умершие в стационаре (82 пациента). Было обнаружено, что пациенты, включенные в первую группу, имели более молодой средний возраст (медиана - 73 года (26-97)

по сравнению с пациентами второй группы (медиана- 80 лет (46 – 94)). Что касается гендерной принадлежности, группы были сопоставимы: в первой группе 52 % составили женщины, 48 % мужчины, во второй группе 54% женщин, 46% мужчин соответственно. Средние значения суммы баллов по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED были достоверно выше в группе умерших пациентов по сравнению с группой выживших пациентов (p <0,0001). Для первой группы среднее значение CHA_2DS_2-VASc составило 4,92 (95% ДИ: 4,80-5,03), HAS-BLED 4,10 (95% ДИ:4,02-4,17), для второй группы – 5,86 (95% ДИ:5,45-6,27) и 4,75 (95% ДИ: 4,48-5,02) соответственно. Анализ показал, что смертность среди пациентов с постоянной формой ФП была статистически значимо выше, чем в группе с пароксизмальной формой. Наличие лейкоцитоза было связано с увеличением риска летального исхода: лейкоцитоз отмечался у 57,3% пациентов, умерших во время наблюдения, по сравнению с 27,4% у выживших (p < 0,0001). Для более детальной оценки роли воспаления авторы выделили подгруппу пациентов без лейкоцитоза и проанализировали у них динамику NLR. Результаты продемонстрировали, что даже в отсутствие выраженного лейкоцитоза у пациентов с летальным исходом средние значения NLR на протяжении всей госпитализации оставались достоверно более высокими по сравнению с теми, кто выжил. Для первой группы среднее значение NLR составило 3,7710 (95% ДИ: 3,5772-3,9649), для второй группы – 5,6017 (95% ДИ 4,4028-6,8006), p = 0,004. Затем для статистической обработки пациенты обеих групп были разделены на квартили согласно уровню NLR. Было обнаружено, что уровень NLR связан со статистически значимым увеличением уровня смертности, при этом пациенты в 3-м и 4-м квартилях умирают гораздо чаще (p < 0,0001) с площадью под ROC-кривой 0,745 со специфичностью 70,4% и чувствительностью 72,8%. Таким образом, результаты исследования показали, что NLR на момент госпитализации оказывается важным маркером для прогнозирования смертности пациента с ФП независимо от наличия сопутствующих заболеваний и других переменных.

Как было сказана ранее, криоаблация легочных вен прочно вошла в клиническую практику как один из эффективных методов изоляции очагов триггерной активности при ФП, демонстрируя сопоставимые результаты с радиочастотной аблацией по эффективности и безопасности. Тем не менее, риск рецидива аритмии после вмешательства остается значимым, особенно у пациентов с выраженным фоновым воспалением и признаками структурного ремоделирования. Однако на сегодняшний день опубликовано крайне ограниченное количество работ, посвященных применению «новых» биомаркеров воспаления в контексте криоаблации, и практически отсутствуют исследования, выполненные в условиях отечественной клинической практики.

В ретроспективном исследовании Yu Luo и коллег оценивалась взаимосвязь между индексом системного воспаления и развитием рецидива ФП после криовоздействия в сочетании с «открытым» вмешательством на митральном клапане. В общей сложности в данное исследование включено 122 пациента, рецидив возник у 22 пациентов, что составило 18 %. Было обнаружено, что уровень SII был повышен сразу после операции и снизился в течение нескольких дней после неё, а у пациентов с рецидивом аритмии уровень SII вновь повышался спустя 7 дней после операции. Также было продемонстрировано, что SII является независимым прогностическим фактором рецидива ФП у данной группы пациентов. Получив результаты исследования, авторы сделали вывод, что SII до операции не был связан с развитием рецидива аритмии. Более того, аналогичные результаты были получены в первые дни после операции, однако, интересным является то, что уровни NLR, PLR, MPLR и SII через 7 дней после операции были достоверно выше в группе рецидива ($p = 0,033$; $p = 0,050$; $p = 0,042$; $p = 0,024$ соответственно). Кроме того, у пациентов с рецидивом, SII снижался, как и у пациентов без рецидива, через 1 день после операции, но вновь повышался через 7 дней (рис. 1.8).

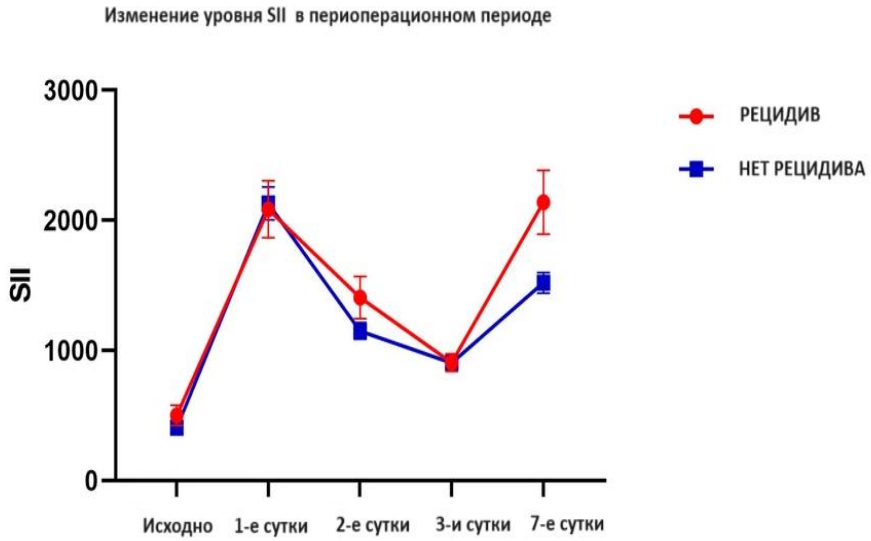


Рисунок 1.8. Динамика SII до и после операции в указанные дни [108].

Авторы провели ROC-анализ: площадь под ROC-кривой составила 0,680, 95% ДИ 0,566–0,808. Пороговое значение SII 1696 достоверно связано с рецидивом ФП (чувствительность 63,6%, специфичность 68,0%). По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, высокий уровень SII через 7 дней после операции (ОШ: 3,719; 95% ДИ: 1,417–9,760, p = 0,008) был значимым и независимым фактором риска рецидива аритмии. Таким образом, повышенный показатель SII был связан с повышенным риском послеоперационного рецидива ФП и независимо от других факторов предсказывал поздний рецидив ФП после криоаблации по методу CryoMaze в сочетании с операцией на митральном клапане [108].

Значительный интерес представляет исследование, опубликованное в 2023 году Zhihao Zhao и соавторами [109], посвящённое оценке связи между уровнем SII и частотой рецидива ФП у пациентов с СД, перенесших РЧА. В когорту вошли 204 пациента (средний возраст 55 ± 9 лет, 78,9% мужчин). Анализ выявил прямую зависимость между уровнем SII и риском рецидива аритмии. Частота рецидивов достоверно возрастала при переходе от низкого к высокому тертилю SII: 26,09%, 32,84% и 54,41% соответственно (p < 0,001). Средний уровень SII в группе с рецидивом был значимо выше (533,17 ± 243,01), чем в группе без

рецидива (421,78 ± 222,75; p < 0,001). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что SII является независимым предиктором рецидива ФП после РЧА: ОШ 1,328 (95% ДИ: 1,153–1,657; p < 0,001). ROC-анализ определил пороговое значение SII — 444,77. У пациентов с исходным уровнем SII выше этого порога частота рецидивов была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, чьи показатели были ниже данного значения (p < 0,001).

Заключение

Фибрилляция предсердий сохраняет статус наиболее часто встречающейся клинически значимой аритмии, а риск её рецидива после выполненной катетерной аблации остаётся нерешенной проблемой. Доказано, что системное воспаление является одним из центральных патогенетических звеньев в формировании электроанатомического субстрата ФП, её инициации и персистенции, что подтверждается стойким повышением уровня провоспалительных цитокинов у данной категории пациентов. Механизмы клеточного ремоделирования, лежащие в основе ФП, продолжают оставаться предметом активного изучения. В связи с этим, целенаправленный поиск надежных предикторов рецидивирования ФП после интервенционных вмешательств представляет собой одно из наиболее актуальных направлений современной клинической аритмологии, решение задач которого напрямую влияет на оптимизацию тактики ведения пациентов, улучшение прогноза и качества их жизни. Определение уровня комплексных биомаркеров системного воспаления, таких как SIRI, SII, AISI, NLR, MLR и PLR, основанных на стандартных гематологических параметрах, отвечает запросу на воспроизводимый, экономичный и широкодоступный диагностический инструмент. Таким образом, комплексная оценка прогностической значимости этих индексов в отношении риска послеоперационного рецидива ФП является перспективной исследовательской задачей, требующей проведения дальнейших исследований для внедрения в клиническую практику персонализированных подходов к стратификации риска и ведению пациентов.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Проведённое исследование носит когортный ретроспективный характер с элементами проспективного наблюдения и последующей оценкой отдалённых клинических исходов.

Первичные данные для анализа были получены из электронной медицинской информационной системы (МИС) «MedWork», используемой в учреждении. Были рассмотрены истории болезни всех пациентов, перенесших процедуру изоляции легочных вен по поводу ФП в период с января 2021 по декабрь 2023 года в отделении рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий.

Для исследования использовались сведения анамнеза заболевания и жизни, результаты лабораторных и инструментальных обследований, проведённых до вмешательства, данные операционного протокола, а также показатели раннего послеоперационного периода.

В таблице 2.1 представлены первичные элементы базы данных, включающие все анализируемые параметры на каждом этапе госпитального ведения пациентов.

Таблица 2.1. Первичные элементы базы данных

Элемент	Формат данных	Единицы измерения/статус
- Клинические данные -		
Пол	выбор категории	мужчина/женщина
Возраст	числовое	лет
Вес	числовое	кг
ППТ	числовое	$м^2$
ИМТ	числовое	$кг/м^2$
Сахарный диабет	логическое	имеется/отсутствует
ИБС	логическое	имеется/отсутствует

Форма ФП	выбор категории	пароксизмальная/персистирующая
Длительность ФП	числовое	мес.
CHA_2DS_2VASc	числовое	балл
HAS-BLED	числовое	балл
ХОБЛ	логическое	имеется/отсутствует
АГ	логическое	имеется/отсутствует
ОНМК	логическое	имеется/отсутствует
Курение	логическое	имеется/отсутствует
- Медикаментозная терапия-		
ААП 1А	логическое	имеется/отсутствует
ААП 1В	логическое	имеется/отсутствует
ААП 1С	логическое	имеется/отсутствует
ААП 2	логическое	имеется/отсутствует
ААП 2	логическое	имеется/отсутствует
ААП 4	логическое	имеется/отсутствует
НОАК	логическое	имеется/отсутствует
Варфарин	логическое	имеется/отсутствует
БМКК	логическое	имеется/отсутствует
Диуретики	логическое	имеется/отсутствует
АСК	логическое	имеется/отсутствует
Статины	логическое	имеется/отсутствует
- Лабораторные данные исходно-		
Гемоглобин	числовое	г/л
Гематокрит	числовое	%
Лейкоциты	числовое	10*9/л
Нейтрофилы абс.	числовое	10*9/л
Нейтрофилы	числовое	%
Моноциты абс.	числовое	10*9/л
Моноциты	числовое	%
Лимфоциты абс.	числовое	10*9/л
Лимфоциты	числовое	%
Тромбоциты	числовое	10*9/л
SIRI	числовое	–
SII	числовое	–
AISI	числовое	–
NLR	числовое	–
PLR	числовое	–
MLR	числовое	–
Общий ХС	числовое	ммоль/л

ТГ	числовое	ммоль/л
ЛПВП	числовое	ммоль/л
ЛПНП	числовое	ммоль/л
Креатинин	числовое	мкмоль/л
Глюкоза	числовое	ммоль/л
АСТ	числовое	Ед.
АЛТ	числовое	Ед.
Калий	числовое	ммоль/л
Натрий	числовое	ммоль/л
- Инструментальные данные исходно-		
ФВ ЛЖ	числовое	%
иКСР	числовое	мл/м^2
иКДР	числовое	мл/м^2
иКСО	числовое	мл/м^2
иКДО	числовое	мл/м^2
Степень МН	числовое	степень
МЖП	числовое	мм
Индексированный объем ЛП	числовое	мл/м^2
Скорость в УЛП	числовое	см/сек
- Операционные данные -		
Длительность операции	числовое	мин
Длительность основного периода	числовое	мин
РЧА	логическое	имеется/отсутствует
Криобалонная изоляция	логическое	имеется/отсутствует
Изоляция правого перешейка	логическое	имеется/отсутствует
Изоляция всех ЛВ	логическое	имеется/отсутствует
- Инструментальные данные после операции-		
ФВ ЛЖ	числовое	%
иКСО	числовое	мл/м^2
иКДО	числовое	мл/м^2
Жидкость в полости перикарда	логическое	имеется/отсутствует
Жидкость в плевральной полости	логическое	имеется/отсутствует
- Госпитальные осложнения -		
Госпитальная смерть	логическое	имеется/отсутствует
ТИА/ОНМК	логическое	имеется/отсутствует

Дизайн отбора материала для исследования

В указанный период в отделении рентгенхирургической и иинтраоперационной диагностики и лечения аритмий было выполнено 1223 операции аблации легочных вен. Для включения в исследование были проанализированы истории болезни всех пациентов, которым проводилась аблация ЛВ, с последующей фильтрацией по критериям включения, невключения и исключения. В выборку вошли пациенты, которые полностью удовлетворяли установленным требованиям протокола исследования.

Критерии включения:

- Первичная процедура аблации ЛВ
- Возраст 40 – 80 лет

Критерии невключения:

- Атеросклероз коронарных артерий (>50%)
- Предшествующие «открытые» операции на сердце
- Сопутствующие онкологические заболевания
- Сопутствующие аутоиммунные заболевания
- Сопутствующие заболевания печени
- Хроническая болезнь почек С3б– С5 (СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2)
- Наличие положительных результатов серологических тестов, свидетельствующих о текущей или перенесенной ранее инфекции (с наличием титра антител)
- Прием глюкокортикостероидов в течение последнего месяца
- Инфекционный эндокардит в анамнезе
- Любые предшествующие операции в течение последнего года

Критерии исключения:

- Неполные данные лабораторных методов исследования, которые необходимы для расчета изучаемых биомаркеров воспаления: SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, MLR (общего количества нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов и лимфоцитов).

Методология схематично представлена на рисунке 2.1.

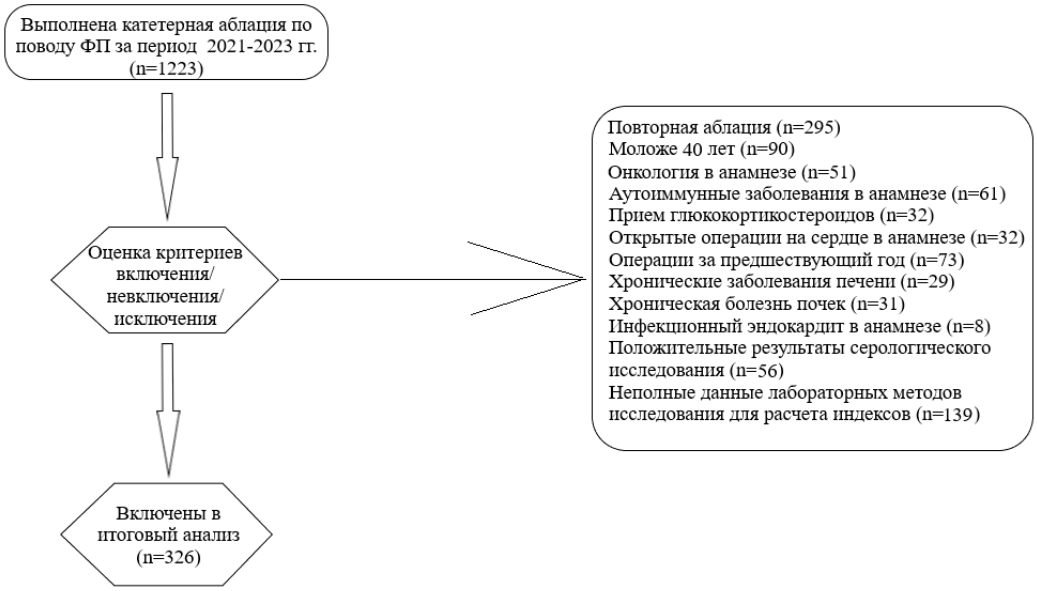


Рисунок 2.1. Блок-схема дизайна отбора пациентов в исследование.

Клинические исходы:

- *Первичная конечная точка* – развитие рецидива ФП после криобаллонной изоляции легочных вен
- *Вторичные конечные точки* – повторная госпитализация, повторная операция, инсульт, кровотечение

Критерии невключения

Сопутствующие онкологические заболевания

Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь между различными типами рака и воспалительным статусом пациента [110-114], а различные маркеры воспаления представляют собой большую ценность для оценки прогноза послеоперационных осложнений [115-118].

Так, в 2021 году Yu-Jia Shen и соавт. [119] опубликовали результаты ретроспективного исследования с участием 1431 пациента и сроком наблюдения 63 месяца: изучалась прогностическая ценность биомаркеров воспаления у пациентов с аденокарциномой легкого 1 стадии, которым проводилось хирургическое лечение. Многофакторный анализ показал, что более высокий

NLR (≥ 2,606), более высокий SIRI (≥ 0,705), более высокий SII (≥580,671) были достоверно связаны с ухудшением карциноидспецифической выживаемости и безрецидивной выживаемости. Более высокие NLR, SII и SIRI до начала лечения были связаны с худшими исходами. Таким образом, с учётом доказательной базы, свидетельствующей о повышенном уровне маркёров хронического воспаления у пациентов с онкологическими заболеваниями, было решено исключить истории болезни данной категории пациентов из анализа для обеспечения достоверности и объективности полученных результатов.

Сопутствующие аутоиммунные заболевания

В целях обеспечения однородности исследуемой выборки и минимизации погрешности в интерпретации данных, в настоящее исследование не были включены пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями. Это обусловлено тем, что данная группа заболеваний характеризуется хроническим системным воспалением, и, соответственно, повышением уровней исследуемых нами маркеров. Кроме того, пациенты с аутоиммунными заболеваниями нередко получают иммуносупрессивную терапию, которая оказывает влияние на иммунный ответ и может искажать результаты исследования.

Предшествующие «открытые» операции на сердце

Послеоперационная фибрилляция предсердий и постперикардиотомический синдром являются распространенными ранними осложнениями после кардиохирургических операций, тогда как послеоперационные перикардиальные спайки представляют собой долгосрочные последствия [120,121]. Многочисленные исследования показали, что искусственное кровообращение вызывает устойчивую системную воспалительную реакцию, характеризующуюся ранней и поздней стадиями, включающими иммуноопосредованные пути [122]. Также ИК связано с микрососудистыми изменениями, вызванными повреждением эндотелиальных клеток и, как следствие, острым воспалением и повреждением сосудов, нарушением каскада свертывания крови, проницаемости эндотелия, эндотелиального гликокаликса, что приводит к полиорганной дисфункции.

Образование послеоперационных спаек является распространенным осложнением кардиохирургических операций и представляет собой серьёзную проблему. В патогенезе спаечного процесса важное значение отводится воспалительной реакции, исходя из этого, наличие воспалительного процесса у данной категории пациентов является причиной для их невключения в исследование с целью избежания искажения результатов.

Хроническая болезнь почек

ФП представляет собой наиболее частую форму аритмии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) [123]. Многочисленные исследования подтверждают наличие двусторонней патогенетической связи между этими состояниями: ХБП выступает независимым фактором риска развития ФП, в свою очередь, наличие ФП ассоциировано с прогрессированием почечной дисфункции. Накоплены данные о том, что риск ФП возрастает по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [124]. Некоторые исследования демонстрируют существенную взаимосвязь между ФП и ХБП, отмечая увеличение частоты ФП в 2-3 раза у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией, а также влияние ФП на прогрессирование ХБП [125-129]. Данная двунаправленная взаимосвязь была подтверждена в нескольких обсервационных исследованиях [130]. Так, исследование, в котором изучалась частота возникновения ФП у пациентов с ХБП, показало, что риск развития ФП увеличивается примерно в два раза при отношении альбумин/креатинин в моче >300 мг/г по сравнению с данным показателем <30 мг/г [131]. Считается, что основным патофизиологическим механизмом, связывающим данные заболевания является воспалительный процесс, что соответственно приводит к повышению уровня маркеров воспаления в крови, а также увеличению их концентрации по мере прогрессирования состояний [132].

Сопутствующие заболевания печени

По данным одного из исследований, опубликованного в 2017 году, цирроз печени рассматривался как независимый фактор риска развития ФП, особенно у

молодых в остальном здоровых мужчин, независимо от причины [133]. Более того, заболевание печени является независимым фактором риска впервые возникшей ФП, в основном ассоциированным с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), неалкогольным стеатогепатитом и алкогольно-ассоциированным заболеванием печени [134-136].Данные ретроспективного анализа, включающего 1727 пациентов с заболеваниями печени, обследованных для трансплантации, представленные Huang и соавт., выявили 11,2% распространенность впервые выявленной ФП у пациентов с циррозом печени ($p<0,001$) [137]. Одним из механизмов, связывающих ФП и НАЖБП у лиц с ожирением, является воспаление и окислительный стресс. Ожирение приводит к снижению высвобождения противовоспалительных медиаторов, особенно адипонектина, и увеличению высвобождения медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухоли (TNF)-α и СРБ из жировой ткани, что создает провоспалительный фон и способствует окислительному стрессу [138]. Гибель клеток и последующий фиброз под действием окислительных радикалов и воспалительной инфильтрации приводят к прогрессированию как ФП, так и НАЖБП [139]. В кардиомиоцитах наблюдаются как клеточные (модификация ионных токов), так и структурные (фиброз) изменения, приводящие к ФП [140]. Например, исследование "случай-контроль", проведенное Ozveren O. с соавторами, показало более длительную межпредсердную электромеханическую задержку и нарушение проводимости у пациентов с НАЖБП [141]. Это связано как с усилением фиброза, так и с клеточными ионными каналопатиями, наблюдаемыми в кардиомиоцитах пациентов с НАЖБП. Чтобы замкнуть причинно-следственную цепочку, печень при НАЖБП вырабатывает атерогенные липиды и воспалительные белки, такие как СРБ, что приводит к созданию провоспалительной и прооксидантной среды [142,143].

Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика включенных в исследование пациентов

Из 1223 пациентов, перенесших первичную процедуру аблации легочных вен по поводу ФП за указанный период, была сформирована исследовательская когорта. После исключения лиц, которым выполнялось повторное вмешательство, а также не соответствовавших установленным критериям, в итоговый анализ вошли 326 человек. Среди них доля мужчин составила 53% (n=172), женщин — 47% (n=154). Медиана возраста составила 61 (54;67) год, включенные пациенты имели средний ИМТ 29,7 (26,4; 32,8). Общая клиническая характеристика участников представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Исходная клиническая характеристика включенных больных

Параметр	Значение (n=326)
Пол - Мужчины, n (%) - Женщины, n (%)	 172 (53) 154 (47)
Возраст, лет	61 (54; 67)
Вес, кг	89 (76;99)
ППТ, м²	2,07 (1,9; 2,2)
ИМТ, кг/м^2	29,8 (26,4; 32,8)
СД, n (%)	40 (12)
Атеросклероз КА, n (%)	50 (15)
Форма ФП, n (%) - Пароксизмальная ФП - Персистирующая ФП	 255 (78) 71 (22)
Длительность ФП, мес.	48 (18; 84)
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1;3)
HAS-BLED, балл	1 (1;2)
ХОБЛ, n (%)	7 (2)
АГ, n (%)	249 (76)
ОНМК, n (%)	13 (4)
Курение, n (%)	55 (17)

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Анализ распределения форм фибрилляции предсердий в исследуемой когорте (представлен в таблице 2.2) показал явное преобладание пароксизмальной формы — 255 случаев (78 %) против 71 случая (22 %) персистирующей ФП. Медиана длительности заболевания среди пациентов составила 48 месяцев. Средний риск развития тромбоэмболических осложнений, рассчитанный по шкале CHA_2DS_2VASc, составил 2 (1;3) балла, тогда как средний риск развития кровотечений по шкале HAS-BLED составил 1 (1;2) балл.

В структуре коморбидной патологии у пациентов исследуемой когорты преобладала артериальная гипертензия (76% пациентов). Ишемическая болезнь сердца отмечалась у 15% пациентов. Сопутствующие заболевания включали сахарный диабет у 12% и хроническую обструктивную болезнь лёгких у 2% участников. В анамнезе 4% пациентов имелись указания на перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт или транзиторная ишемическая атака). Табакокурение как фактор риска было зарегистрировано у 17% участников исследования. Исходная медикаментозная терапия представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Принимаемая медикаментозная терапия в общей группе

Фармакологическая группа препаратов	Частота приема (n=326)
ААП 1А, n (%)	0 (0)
ААП 1В, n (%)	0 (0)
ААП 1С, n (%)	125 (38)
ААП 2, n (%)	78 (24)
ААП 3, n (%)	237 (73)
ААП 4, n (%)	3 (1)
НОАК, n (%)	322 (99)
Варфарин, n (%)	4 (1)
БМКК, n (%)	58 (18)
Диуретики, n (%)	114 (35)
АСК, n (%)	6 (2)
Статины, n (%)	173 (53)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа - n и долей, выраженных в процентах (%).

Согласно данным таблицы 2.2, большинство пациентов получали антиаритмические препараты (ААП) 3 класса — 73 % участников, в то время как препараты 1С класса применялись реже — у 38 % пациентов. Поскольку обязательным этапом протокола подготовки к катетерной аблации является проведение антикоагулянтной терапии не менее 1 месяца до вмешательства, все участники исследования получали антикоагулянты: 322 пациента (99 %) принимали НОАК, и 4 пациента (1 %) — варфарин. Треть пациентов принимала диуретическую терапию и половина когорты – статины (53%). Ниже представлены данные лабораторных и инструментальных методов диагностики (таблицы 2.4, 2.5).

Таблица 2.4. Предоперационные данные лабораторных методов обследования включенных пациентов

Параметр	Значение (n=326)
Гемоглобин, г/л	138,2 (128,2; 148,1)
Гематокрит, %	42,4 (39,9; 45,2)
Лейкоциты, 10*9/л	6,3 (5,3; 7,5)
Нейтрофилы абс., 10*9/л	3,4 (2,8; 4,3)
Нейтрофилы, %	55 (49,3; 60,8)
Моноциты абс., 10*9/л	0,5 (0,4; 0,6)
Моноциты %	7,6 (6,3; 9,2)
Лимфоциты абс., 10*9/л	2,1 (1,7; 2,5)
Лимфоциты, %	33,8 (28,4; 38,3)
Тромбоциты, 10*9/л	221,1 (189,7;261,9)
SIRI	0,78 (0,59; 1,09)
SII	356,90 (269,85; 499,40)
AISI	171,81 (121,56; 252,04)
NLR	1,59 (1,30; 2,09)
PLR	109,34 (87,08; 131,78)
MLR	0,23 (0,18; 0,29)
Общий ХС, ммоль/л	4,71 (3,86; 5,38)
ТГ, ммоль/л	1,19 (0,86; 1,54)
ЛПВП, ммоль/л	1,18 (1,03; 1,43)

ЛПНП, ммоль/л	2,66 (2,07; 3,53)
Креатинин, мкмоль/л	79,1 (70,5; 91,9)
Глюкоза, ммоль/л	5,24 (4,86; 5,75)
АСТ, Ед/л	20 (17; 24)
АЛТ, Ед/л	21 (16; 27)
Калий, ммоль/л	4,3 (4,1; 4,6)
Натрий, ммоль/л	140 (139; 142)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3).

Таблица 2.5. Предоперационные данные инструментальных методов обследования включенных пациентов

Параметр	Значение (n=326)
ФВ ЛЖ, %	61 (57,5; 65)
иКДР, см/м^2	23,7 (22,2; 25,1)
иКСР, см/м^2	15,5 (14,5; 16,4)
иКСО, мл/м^2	20,0 (16,9; 24,6)
иКДО, мл/м^2	54,5(46,4; 62,6)
Степень МН, ед.	1,5 (1; 2)
МЖП,мм	12 (11; 13)
Индексированный объем ЛП, мл/м²	56,0 (47,3; 66,7)
Скорость в УЛП, см/с	33 (28; 43)

Примечание: данные представлены в виде медианы Me и интерквартильного диапазона Me (Q1; Q3).

В таблицах ниже представлены операционные и послеоперационные данные (таблицы 2.6 и 2.7, соответственно). Как видно в таблице 2.7, у одного пациента за период госпитализации в послеоперационном периоде возникла транзиторная ишемическая атака (ТИА), в связи с чем осуществлен перевод в профильное медицинское учреждение.

Таблица 2.6. Интраоперационные данные

Параметр	Значение (n=326)
Длительность операции, мин	90 (80; 118)
Длительность основного периода, мин	40 (35; 55)
РЧА, n (%)	87 (26,7)
Криобалонная изоляция, n (%)	239 (73,3)
Изоляция правого перешейка, n (%)	28 (9)
Изоляция всех ЛВ, n (%)	315 (97)

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Таблица 2.7. Послеоперационные данные инструментальных методов обследования включенных пациентов

Параметр	Значение (n=326)
ФВ ЛЖ, %	58,7 (56,2; 60,2)
иКСО, мл/м^2	18,8 (15,9; 22,9)
иКДО, мл/м^2	45,9 (39,6; 54,2)
Жидкость в полости перикарда, n (%)	30 (15)
Жидкость в плевральной полости, n (%)	2 (2)
ТИА/ОНМК, n (%)	1 (0,3)

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

2.2. Методы исследования

Перед интервенционным вмешательством каждому пациенту проводилось обследование в рамках стандартного протокола, принятого в нашем учреждении.

Электрокардиография (ЭКГ). В соответствии с актуальными клиническими протоколами и стандартами обследования, всем пациентам при госпитализации выполнялась регистрация 12-канальной ЭКГ. В послеоперационном периоде в рамках рутинного мониторинга плановые записи ЭКГ проводились повторно: непосредственно в день выполнения процедуры аблации, а также на следующие сутки после вмешательства.

Дополнительная регистрация ЭКГ осуществлялась при появлении у пациента жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца и другие соответствующие симптомы для подтверждения или исключения нарушения ритма сердца. Проводилась оценка и последующее описание следующих параметров: ритм, оценка регулярности сердечных сокращений, частота сердечных сокращений, электрическая ось сердца, оценка проведения, оценка комплекса QRS, зубцов и различных интервалов.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из наиболее информативных методов диагностики структурно-функционального состояния сердца, выполнение которого рекомендовано всем пациентам с ФП для структурно-функциональной оценки сердца. Исследование проводилось с использованием аппаратов «Philips CX50» (Нидерланды) и «Vivid E95» фирмы General Electric (США) с трансторакальным датчиком S5-1 в режиме Cardiac. Эхокардиографическое исследование выполнялось всем пациентам в соответствии со стандартным клиническим протоколом на двух этапах: при поступлении (в рамках предоперационной подготовки) и планово на следующие сутки после оперативного вмешательства. Перед операцией применялся стандартный протокол, включающий двухмерное и доплеровское исследование, с оценкой таких параметров, как размеры и объемы камер сердца, оценка систолической и диастолической функций миокарда, диаметры фиброзных колец клапанов, измерение пикового и среднего градиентов и т.д. После операции стандартно проводилось измерение сократительной способности миокарда,

расчет КДО и КСО левого желудочка, оценка наличия жидкости в перикардиальной и плевральных полостях.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводилось всем пациентам на догоспитальном этапе. При регистрации эпизодов наджелудочковой тахикардии продолжительностью более 30 секунд с характерными морфологическими признаками ФП пациентам выставлялся соответствующий диагноз. Дополнительно осуществлялась оценка наличия других нарушений ритма и проводимости сердца. Исследование повторялось на следующие сутки после операции.

Селективная диагностическая коронароагниография (КАГ) выполнялась пациентам перед операцией при наличии соответствующих показаний с целью исключения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. При наличии значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий консилиумом решался вопрос об этапности и объеме хирургического вмешательства.

Чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) рутинно выполнялась всем пациентам не позднее, чем за 24 часа для операции для исключения наличия тромба в полости левого предсердия, расчета скорости кровотока в ушке.

Мультиспиральная компьютерная томография левого предсердия и легочных вен с контрастированием (МСКТ) проводилась на догоспитальном этапе с целью визуализации анатомии лёгочных вен, оценки их характеристик, определения объёма левого предсердия, а также для исключения тромбоза.

Общий анализ крови (ОАК) выполнялся всем пациентам при поступлении. Оценивались стандартные показатели: уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, гематокрит, уровень лейкоцитов с расчетом лейкоцитарной формулы. Также производился расчет биомаркеров воспаления, изучение которых основано на рутинных измерениях общего количества периферических нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [91,170-172].

- SIRI (Systemic Inflammation Response Index – индекс системного воспалительного ответа) = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов;

- SII (Systemic Inflammation Index – индекс системного воспаления) = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index – совокупный системный индекс воспаления) = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- NLR (Neutrophils Lymphocytes Ratio – нейтрофило-лимфоцитарное отношение) = количество нейтрофилов ÷ количество лимфоцитов;
- PLR (Platelets Lymphocytes Ratio – тромбоцито-лимфоцитарное отношение) = количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- MLR (Monocytes Lymphocytes Ratio – моноцито-лимфоцитарное отношение) = количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов [91,170-172].

Биохимический анализ крови (БАК), как и ОАК выполнялся всем пациентам при поступлении перед операцией. Оценивались такие параметры, как уровень креатинина и мочевины, печеночных ферментов, электролитный состав, липидный спектр, уровень глюкозы.

2.3. Хирургические принципы, методика выполнения операции

1. Используемая энергия

Радиочастотная аблация (РЧА). В основе метода РЧА лежит использование высокочастотного переменного электрического тока (обычно порядка 300–750 кГц) для нагревания сердечной ткани. Ток подается через специальный катетер-электрод, введенный в полость сердца, и замыкается на индифферентный электрод (пластину) на поверхности тела пациента. За счет сопротивления тканей прохождению тока происходит локальное резистивное нагревание миокарда в зоне контакта электрода. Радиочастотная энергия нагревает прилежащие клетки до температуры порядка 50–60 °C, что приводит к коагуляционному некрозу – необратимой денатурации белков и гибели кардиомиоцитов в этой области. Таким образом, РЧА, по сути, создаёт контролируемый «термический ожог» сердечной ткани (точечный или линейный), после заживления которого формируется локальный рубец. Для доставки энергии

используются катетеры различных диаметров и конструкций наконечника: так, применяются как обычные электродные катетеры, так и катетеры с принудительным охлаждением (ирригацией) наконечника. Ирригация позволяет отводить излишнее тепло с поверхности электрода, предотвращая перегрев и карбонизацию, а также дает возможность подавать большую мощность глубже в ткань, формируя более обширные поражения. Типичные параметры РЧ-воздействия при аблации фибрилляции предсердий (ФП) – мощность 30–40 Вт в течение 20–40 секунд на каждую точку приложения (в режиме контроля по температуре или мощности). Важной особенностью является использование немодулированного (непрерывного) высокочастотного тока, поскольку именно непрерывное радиочастотное воздействие вызывает полноценный термический некроз тканей. Частота порядка 500 кГц выбрана также потому, что при таких высоких частотах электрическое поле не вызывает прямой деполяризации нервов и мышц (нет возбуждения миокарда или диафрагмы), а реализует только нагревающий эффект.

Криоаблация. В противоположность РЧА, метод криоаблации основан на использовании экстремально низких температур для деструкции тканей сердца. Чаще всего при аблации ФП применяется баллонная криоаблация устьев лёгочных вен: через катетер-баллон подается жидкий хладагент (обычно закись азота, N_2O), который при испарении резко охлаждает окружающие ткани. За счет эффекта Джоуля–Томсона жидкий N_2O, проходя через узкое отверстие в системе катетера, переходит в газообразное состояние и поглощает тепло из окружающего пространства. В результате внутренняя поверхность криобаллона и прилежащие ткани остужаются до температур порядка –50…–60 °C. Такая криоэнергия вызывает замораживание клеточной и внеклеточной жидкости в стенке предсердия, фактически создавая контролируемое обморожение патологического участка. Подача охлаждения обычно проводится сериями длительностью по 2–4 минуты, что необходимо для формирования достаточной глубины заморозки. В ходе криоаблации измеряется температура наконечника; как правило, достижение температуры ниже –40 °C считается критическим уровнем, при котором наступает

необратимое повреждение миокарда. Таким образом, в методе криоаблации источником повреждающего воздействия служит экстремальный холод, а не тепло, как при РЧА. Важной особенностью криоаблации является эффект адгезии: замороженная ткань прочно прилипает к охлажденному катетеру. Это улучшает стабильность контакта во время подачи энергии и предотвращает случайное смещение баллона или катетера.

2. Механизм повреждения тканей

Криоаблация – повреждение холодом. Механизмы клеточной гибели при замораживании более сложны и включают как непосредственное физическое воздействие льда, так и последующие биохимические и сосудистые эффекты. Условно их делят на немедленные (прямые) и отсроченные (косвенные) повреждения ткани при криоаблации. Прямой механизм связан с образованием льда в ткани во время быстрой заморозки: при снижении температуры сначала формируются внеклеточные кристаллы льда, которые вытягивают воду из клеток (осмотическая дегидратация). Клетки сморщиваются, их мембраны повреждаются изменением структуры липидного бислоя и механическим стрессом. При более глубоком охлаждении и высокой скорости заморозки лед возникает и внутри клеток – внутриклеточные кристаллы физически разрушают органеллы и мембрану, что сразу ведет к гибели клетки. Летальное внутриклеточное замерзание происходит в центральной части охлажденного участка (ближе всего к криоинструменту), тогда как по периферии образуется только внеклеточный лед (менее глубокое охлаждение) и клетки могут частично выжить. Существует также зона минимального охлаждения, где ткань подвергается лишь гипотермии без образования льда – там изменения носят функциональный обратимый характер. Отсроченные эффекты криоаблации связаны прежде всего с сосудистым компонентом повреждения и вторичными биохимическими процессами. Ледяное воздействие травмирует эндотелий капилляров и мелких сосудов, вызывая локальный стаз и тромбоз микрососудов после оттаивания. Таким образом, замороженная область испытывает ишемию – прекращение кровотока приводит к

дополнительной гибели клеток через несколько часов после процедуры. Также в охлажденных клетках запускаются каскады программированной клеточной смерти: стресс от холода, дисбаланс ионов, повреждение белков и мембран активируют апоптоз в окружающей зоне. Не менее важен процесс оттаивания: при возвращении температуры от минусовой к физиологической происходят дополнительные повреждения. Мелкие кристаллы льда при согревании склонны слипаться в более крупные, которые могут вновь разрывать структуры клетки при переходе через 0 °C. Кроме того, в момент таяния льда внеклеточная среда становится кратковременно гипотонической – вода устремляется обратно в клетки, они набухают, что может приводить к разрыву мембран. После восстановления кровотока в зоне аблации имеет место реперфузионное повреждение, сходное с таковым при ишемии миокарда. Все эти явления усиливают общую степень некроза ткани после криоаппликации. Итогом эффективной криоаблации, как и при РЧА, становится рубец из фиброзной ткани на месте разрушенных кардиомиоцитов, электрически изолирующий этот участок. Однако структура крионекроза может отличаться: считается, что при заморозке в большем объеме сохраняется каркас внеклеточного матрикса, меньше повреждаются коллагеновые волокна стромы миокарда. Поэтому формирующийся посткрио рубец может быть более эластичным и с меньшей склонностью к усадке, чем после термического ожога. Клинически важное свойство криоаблации – относительная безболезненность подачи энергии: экстремальный холод действует как анестетик, блокируя чувствительные нервные окончания в зоне заморозки. Благодаря этому многие пациенты переносят процедуру криоизоляции легче, а потребность в обезболивании и седативных препаратах ниже, чем при аналогичном объеме РЧ-аблации.

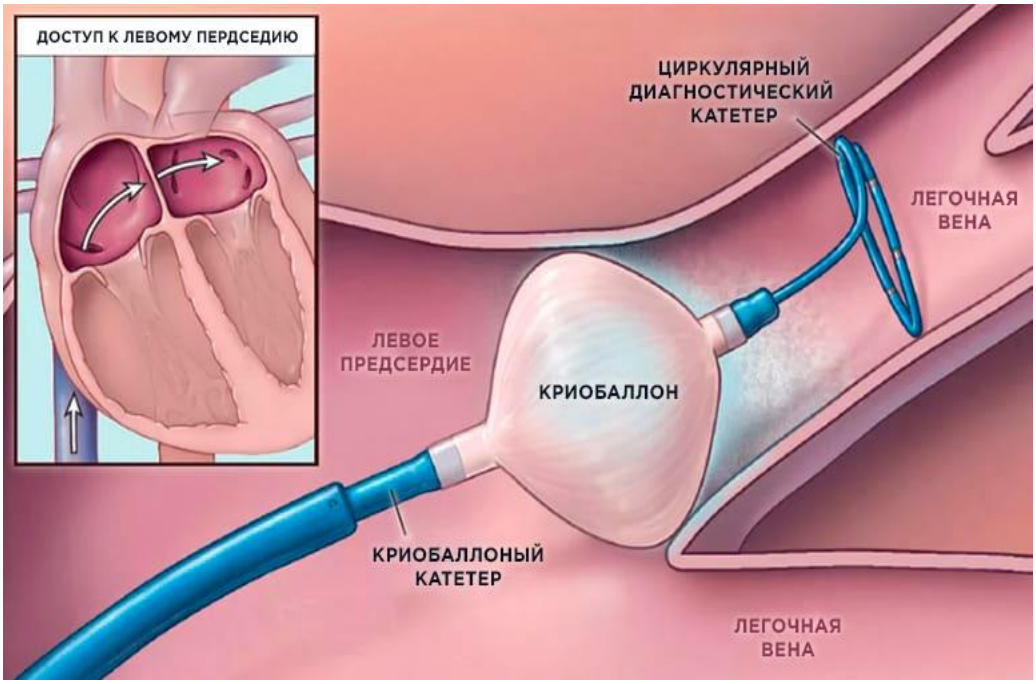


Рисунок 2.2. Техника выполнения криобаллонной аблации легочных вен.

Радиочастотная аблация – термическое поражение. Повреждение миокарда при РЧ-воздействии целиком обусловлено повышением температуры («тепловой некроз»). Локальный нагрев до 50 °С и выше в течение нескольких секунд вызывает гибель клеток за счет денатурации белков, разрушения мембранных структур и коагуляции цитоплазмы. На микроскопическом уровне формируется зона коагуляционного некроза– участок мертвых клеток, сохранивших архитектуру на ранней стадии, окруженный переходной зоной теплового повреждения. Уже в первые секунды подачи РЧ-энергии высокие температуры приводят к функциональному блокированию проводимости: считается, что кратковременная обратимая утрата проведения связана с острой деполяризацией кардиомиоцитов под действием тепла. Это проявляется, например, временным прекращением фибрилляции или эктопической активности сразу во время аппликации. Окончательная необратимая деструкция клеток развивается по мере достижения летальных температур и экспозиции: обычно нагрев выше ~50–55 °С более чем на 10 секунд вызывает гибель ткани. В результате успешной РЧА образуется локальный некротический очаг, который затем проходит стадии воспаления и рубцевания. Морфологически зона аблации состоит из центральной области коагуляционного некроза и окружающей ее пограничной зоны, где клетки

повреждены, но частично жизнеспособны. В последующие часы и дни после аблации развивается воспалительная реакция и ишемия вследствие повреждения микрососудов, что может увеличить окончательный объем некроза. С другой стороны, на границе поражения возможно частичное восстановление некоторых сублетально поврежденных клеток, поэтому неполное поражение может со временем приводить к реканализации проводящих путей (восстановлению проведения) у 5–10% пациентов. Именно по этой причине иногда возникают рецидивы аритмии после изначально успешной аблации: если участок ткани в зоне пограничного повреждения зажил без образования полноценного рубца, проводимость может вернуться. В целом же, механизм действия РЧА – создание небольшой области рубцовой ткани в сердце. Рубец электрически неактивен и не способен поддерживать или проводить патологические импульсы, благодаря чему нарушается круг поддержания аритмии или блокируется путь прохождения эктопических сигналов.

Отдельно следует отметить, что чрезмерное тепловое воздействие при РЧА нежелательно, так как перегрев выше ~100 °C приводит к кипению внутриклеточной жидкости и формированию газовых пузырьков. Это чревато феноменом «steam pop» – взрывным разрывом ткани из-за образующегося пара. Кроме того, перегрев поверхности электрода вызывает пригорание крови и образование тромботических масс (нагары) на катетере, что повышает риск тромбоэмболических осложнений. Поэтому современные РЧ-системы имеют режимы контроля температуры или мощности, а также используют орошение катетера физиологическим раствором для охлаждения.

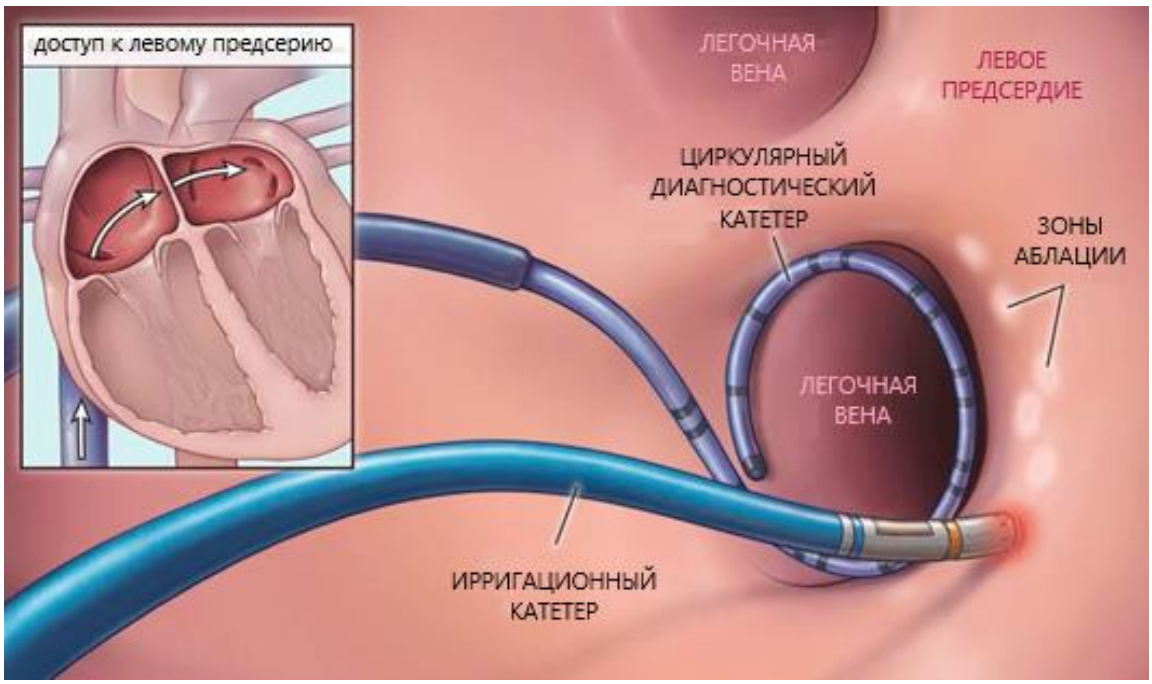


Рисунок 2.3. Техника выполнения радиочастотной аблации легочных вен.

3. Техника выполнения операции

И катетерная РЧ-аблация, и криобаллонная аблация ФП относятся к малоинвазивным вмешательствам на сердце, выполняемым эндоваскулярным доступом под рентгеновским контролем. Обе процедуры во многом схожи по технике выполнения: они проводятся в рентгеноперационной (электрофизиологической лаборатории) под местной анестезией в сочетании с седацией или под общим наркозом, в зависимости от клинической ситуации и длительности вмешательства. Основной анатомической целью при ФП является изоляция устьев лёгочных вен – разрушение мышечных проводящих волокон, соединяющих легочные вены с миокардом левого предсердия, где обычно локализуются триггеры аритмии. Ниже пошагово описана техника выполнения каждой из процедур.

Радиочастотная катетерная аблация фибрилляции предсердий

1. Сосудистый доступ и установка катетеров. После проведения премедикации и местного обезболивания выполняется пункция вены (обычно правой или левой бедренной, иногда также используются подключичная или яремная вены). В вену устанавливают интродьюсер(ы) – короткие полые трубочки, через просвет которых вводятся катетеры. Как правило, для РЧА ФП используют 2–3 катетера:

аблационный катетер для прижигания и один или два диагностических катетера для навигации и регистрации сигналов. Под рентгеноскопическим контролем катетеры проводятся через нижнюю полую вену в правое предсердие.

2. Транссептальный доступ в левое предсердие. Поскольку при ФП ключевыми структурами являются элементы левого предсердия, катетер вводился из правых отделов сердца в левое предсердие с помощью пункции межпредсердной перегородки. Специальной пункционной иглой под рентген-контролем (или с использованием внутрисердечного УЗИ) пунктируется область овальной ямки и проводятся проводник и аблационный катетер в полость левого предсердия.

3. Электрофизиологическое картирование. На этапе перед аблацией осуществляется электроанатомическое картирование предсердий. С помощью навигационной 3D-системы (CARTO, EnSite или аналогичной) выполняют построение трёхмерной модели левого предсердия и легочных вен. Одновременно проводится поиск и анализ электрических сигналов: выявляются потенциальные эктопические очаги, зоны наибольшей электрической активности, определяются анатомические ориентиры проведения импульсов. Цель картирования – наметить области, где нужно нанести аблационные линии, и обеспечить точное позиционирование катетера относительно устьев вен и других структур сердца. В случае пароксизмальной формы ФП часто основным ориентиром является анатомия – круговые линии вокруг каждого устья легочной вены (или общие кольца вокруг групп вен) для их электрической изоляции.

4. Радиочастотная аблация лёгочных вен. Определив целевые зоны, приступают непосредственно к аблации. Аблационный катетер с электродом на конце последовательно подводят к месту впадения каждой лёгочной вены в левое предсердие. На каждом участке катетер устанавливается перпендикулярно стенке предсердия с хорошим контактом. Через электрод катетера подается радиочастотная энергия (как правило, серия точечных аппликаций по 20–30 секунд). Каждая аппликация вызывает локальный нагрев тканей ~до 60 °C и формирует крошечную зону некроза диаметром ~4–5 мм. Путём нанесения серии таких «точечных прижиганий» по окружности в области устья вены формируется

сплошное кольцо рубца. Полученное рубцовое кольцо электрически изолирует легочную вену от остального миокарда предсердия, препятствуя прохождению патологических импульсов из вен. Таким образом устраняется основной механизм поддержания ФП – триггерные импульсы из лёгочных вен больше не в состоянии инициировать аритмию.

5. Контроль изоляции. После выполнения аблации всех запланированных зон врач проводит повторные измерения и тесты. С помощью диагностического катетера проверяют блокирована ли проводимость между изолированными лёгочными венами и левым предсердием. Если регистрируются остаточные проведения (например, на каком-то сегменте кольца рубца проводимость сохранена), выполняют дополнительные РЧ-аппликации до достижения полной электрической блокады на входе каждой вены. Также могут проводиться провокационные пробы на индукцию аритмий, чтобы убедиться в отсутствии других активных очагов.

6. Завершение процедуры. Катетеры аккуратно извлекаются из сердца и сосудов. На место пункции бедренной вены накладывается тугая давящая повязка для профилактики кровотечения. Пациента переводят в палату, где он должен соблюдать постельный режим в течение ~12 часов, лежа на спине, чтобы обеспечить надёжный гемостаз пункционного отверстия. В стационаре больного обычно наблюдают 1–2 дня. В раннем послеоперационном периоде выполняются контрольные исследования: ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ, УЗДС в месте проведения пункции. При отсутствии осложнений пациент выписывается. В первые недели возможно некоторое ощущение перебоев ритма (вследствие воспалительной реакции и процессов рубцевания) – это является нормальным явлением. Рекомендовано продолжить приём антикоагулянтов как минимум 2–3 месяца после аблации для профилактики тромбозов. Постепенно (за 2–3 месяца) происходит электроанатомическое ремоделирование предсердия, после чего ожидается оценка окончательного эффекта вмешательства.

Процедура РЧА длится в среднем от 2 до 4 часов в зависимости от анатомической сложности и формы аритмии. Благодаря использованию

современных навигационных систем время рентгеноскопии значительно сокращено, а сама операция относительно безопасна. Тем не менее, аблация является инвазивной процедурой и несёт определенные риски: среди потенциальных осложнений РЧА можно отметить тампонаду сердца (при перфорации стенки катетером), образование тромбов и эмболий, повреждение пищевода (очень редко, при глубоком заднем расположении очага) и стеноз лёгочных вен вследствие чрезмерного рубцевания. К счастью, такие осложнения возникают достаточно редко (в высококвалифицированных центрах ≤1–2%). В целом радиочастотная катетерная аблация зарекомендовала себя как эффективный метод: по данным центров, успешная изоляция вен приводит к стойкой ремиссии аритмии у ~70–80% пациентов с пароксизмальной ФП после одной процедуры, а после повторной – до 90%.

Криобаллонная аблация фибрилляции предсердий

1. Доступ и катетеризация сердца. Подготовительные этапы криоаблации во многом сходны с РЧА. Осуществляется трансвенозный доступ к сердцу с дальнейшем проведением криобаллона с использованием циркулярного катетера для позиционирования и регистрации активности легочных вен. Диаметр баллона подбирается под размер целевых вен (чаще 28 мм для легочных вен человека).

2. Позиционирование баллона в левом предсердии. После попадания в левое предсердие врач продвигает криобаллон к устью целевой лёгочной вены. Баллонный катетер располагают напротив отверстия вены и затем раздувают баллон до полного раскрытия диаметра внутри полости предсердия. Очень важно правильно разместить баллон: он должен закрыть собой весь просвет устья вены. Достигается так называемая окклюзия лёгочной вены – баллон плотно прилегает к устью ЛВ, предотвращая прохождение крови между баллоном и стенкой сосуда. Для подтверждения герметичного прилегания нередко используют контраст: через катетер вводят рентгеноконтрастное вещество и убеждаются, что оно не выходит из замкнутого баллоном венозного русла (контраст «застревает» в вене, что видно на рентгене). Полная окклюзия важна, поскольку ток крови может согревать зону аблации; прекращение кровотока улучшает заморозку и делает её равномерной по окружности вены

3. Заморозка (аблация) легочных вен. Как только баллон установлен и окклюзия подтверждена, начинают подачу охлаждающего агента. Через систему катетера в полость баллона из консоли поступает жидкая закись азота, которая мгновенно испаряется и вызывает замораживание тканей вокруг баллона. Температура на внутренней поверхности баллона падает до –45…–60 °C, и эта холодовая энергия передается стенке предсердия по окружности устья вены. Каждая криоаппликация длится около 180–240 секунд. В течение этого времени происходит глубокая заморозка прилегающего миокарда: клетки подвергаются ледяному повреждению, о механизме которого подробно изложено выше. Фактически создается круговая зона крионекроза вокруг входа в вену. Когда заданное время воздействия истекает, подача охлаждения прекращается, баллон пассивно оттаивает. В результате обработанная область рубцуется и более не проводит электрические импульсы.

4. Контроль и завершение процедуры. После заморозки всех необходимых вен баллонный катетер сдувают и удаляют. При необходимости электрофизиологическим путём проверяют, достигнута ли полная блокада проведения с использованием циркулярного катетера, который заводят в каждую вену и убеждаются в отсутствии электрической активности. Если выявлены «прорывы» – участки, где проводимость сохранилась, возможна дополнительная заморозка этого сегмента либо дозаморозка (например, слегка изменив положение баллона). Завершив аблацию, все катетеры извлекаются. Место пункции бедренной вены закрывается давящей повязкой, после чего пациента перевозят в палату интенсивного наблюдения. Дальнейшие меры аналогичны РЧА: рекомендуется соблюдать постельный режим первые часы, контролируются ЭКГ и гемодинамика, профилактически продолжается антикоагулянтная терапия. При благоприятном течении восстановление после криоаблации происходит довольно быстро. Полное заживление рубцов и электрическое «отключение» изолированных зон происходит в течение нескольких недель. В этот период важно избегать интенсивных нагрузок, экстремальных температур и соблюдать другие рекомендации по реабилитации, сходные с таковыми после РЧА.

Криоаблация легочных вен зарекомендовала себя как эффективный, безопасный и относительно быстрый способ лечения фибрилляции предсердий. Средняя продолжительность операции несколько меньше, чем при точечной РЧА, составляя около 1–2 часов. Это объясняется тем, что каждая аппликация замораживает целое устье вены сразу (меньше суммарного числа точек воздействия). Рентгенологическая нагрузка при криоаблации также зачастую ниже благодаря меньшей длительности процедуры. Важное преимущество – меньшая болезненность: многие пациенты переносят криоэнергию лучше, что позволяет снизить дозы используемых анестетиков. Разумеется, криометодика имеет и свои риски. Наиболее характерным осложнением является повреждение диафрагмального нерва во время изоляции правых верхних вен (при слишком глубокой заморозке холод может повредить проходящий рядом нерв, иннервирующий диафрагму). Это проявляется парезом диафрагмы и нарушением дыхания, в большинстве случаев временным (функция восстанавливается через несколько месяцев). С целью избежания такой проблемы, во время криоаппликаций рядом с правой верхней веной выполняют стимуляцию диафрагмального нерва и мониторируют двигательные ответы – при первых признаках ослабления сокращений заморозку прекращают. Другие осложнения (тампонада, инсульт, тромбозы, предсердно-пищеводный свищ) встречаются весьма редко, частота сопоставима с РЧА. В целом, криоаблация дополняет радиочастотный метод, позволяя врачам выбирать оптимальный способ для каждого пациента с ФП. По эффективности долгосрочного поддержания синусового ритма крио- и РЧ-изоляция лёгочных вен сопоставимы (успешность порядка 70–80% после первичной процедуры, повышается при повторных вмешательствах), поэтому выбор метода чаще зависит от индивидуальных анатомических особенностей и оснащения клиники, опыта оператора и предпочтений пациента. Главное – оба метода позволяют достичь основную цель: устранить аритмогенные очаги и восстановить нормальный ритм сердца у пациентов с мерцательной аритмией, улучшая качество и прогноз их жизни.

2.4. Проспективная оценка исходов

Как отмечено выше, настоящее исследование выполнено в ретроспективном дизайне с проспектовой оценкой исходов. Проспективный сбор данных об отдаленных клинических исходах проводился не менее чем через 12 месяцев после оперативного вмешательства посредством телефонного опроса, анкетирования и анализа предоставленных пациентами данных. В ходе данного этапа фиксировалась информация о рецидиве аритмии, госпитализациях, повторных вмешательствах и приеме медикаментозной терапии путем анализа электрокардиограмм, выписных эпикризов, амбулаторных карт и иной медицинской документации, в которой отражена информация. В соответствии с общепринятой практикой при оценке эффективности катетерной аблации ФП, рецидивы аритмии, зарегистрированные в первые три месяца после первичной изоляции легочных вен (так называемый «слепой период»), не учитывались при определении основной конечной точки. Это позволяет исключать из анализа проявления транзиторных аритмий, возникающих вследствие послеоперационного воспаления в раннем периоде.

2.5. Статистический анализ

Все методы статистического анализа, включая непараметрические тесты, распределение данных по тертилям и сопоставление по оценке склонности (PSM), выполнялись аналогично ранее опубликованным работам [170,171,172].

Статистическая обработка данных включала в себя несколько этапов

1. Предварительная обработка данных и проверка допущений.

- Очистка данных: выявление и обработка пропущенных значений, выбросов, опечаток.
- Проверка нормальности распределения, определяющий дальнейший выбор методов (параметрических и непараметрических). Цель этапа – определить, соответствуют ли количественные данные закону нормального распределения (Гаусса).

Были использованы следующие статистические тесты: 1) тест Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk test): предпочтителен для небольших выборок (n < 50); 2) тест Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) (Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction): более универсален, но менее мощен, чем Шапиро-Уилка для малых выборок.

Большинство количественных данных не удовлетворяли закону нормального распределения (пример скриншот – рисунок 2.3.). Поэтому далее количественные данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (25%;75) и использованы методы непараметрической статистики. Категориальные параметры представлены в виде абсолютного значения (n) и доли (%).

Variable	Tests of Normality (Лист1 in Все пациенты итог 2)					
	N	max D	K-S p	Lilliefors p	W	p
Возраст	326	0,086327	p < ,05	p < ,01	0,966227	0,000001
Пол	326	0,355221	p < ,01	p < ,01	0,635388	0,000000
Вес	322	0,050169	p > .20	p < ,05	0,991055	0,047779
Тромбоциты	326	0,058697	p > .20	p < ,01	0,979823	0,000153
SIRI	326	0,133054	p < ,01	p < ,01	0,828360	0,000000
SII	326	0,111028	p < ,01	p < ,01	0,888111	0,000000
AISI	325	0,120461	p < ,01	p < ,01	0,887741	0,000000
NLR	326	0,111695	p < ,01	p < ,01	0,851869	0,000000
PLR	326	0,062618	p < ,20	p < ,01	0,961744	0,000000
MLR	326	0,112353	p < ,01	p < ,01	0,879314	0,000000
Общий ХС	204	0,049831	p > .20	p > .20	0,984334	0,023022
ТГ	196	0,200607	p < ,01	p < ,01	0,757772	0,000000
ЛПВП	202	0,098364	p < ,05	p < ,01	0,949579	0,000002
ЛПНП	202	0,060387	p > .20	p < ,10	0,985585	0,037329
Креатинин	321	0,081515	p < ,05	p < ,01	0,926460	0,000000
Глюкоза крови	320	0,185698	p < ,01	p < ,01	0,639288	0,000000
АСТ	314	0,216930	p < ,01	p < ,01	0,546694	0,000000
АЛТ	314	0,162688	p < ,01	p < ,01	0,718353	0,000000
Калий	319	0,074889	p < ,10	p < ,01	0,988576	0,013130
Натрий	318	0,115182	p < ,01	p < ,01	0,975884	0,000035
ФВ ЛЖ	312	0,052932	p > .20	p < ,05	0,966828	0,000001
КСР	183	0,088756	p < ,15	p < ,01	0,933489	0,000000

Рисунок 2.4. Снимок экрана из программы STATISTICA 12.0, на котором представлена проверка на нормальность распределения количественных данных несколькими методами.

2. Выбор и применение статистических методов.

Выбор методов напрямую зависит от результатов проверки нормальности и типа данных. Как уже упоминалось были использованы методы непараметрической статистики:

- Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) для количественных данных и хи-квадрат Пирсо на для категориальных данных. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.
- Сравнение трех независимых групп проводилось с помощью методов непараметрической статистики: для количественных данных с использованием критерия Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H test), для категориальных – критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении трех групп использовали поправку Бонферрони на 3 группы. Различия считались статистически значимыми при $p <0,016$.

3. Специальные методы анализа данных.

Для выявления пороговых диагностических точек отсечения cut-off количественных параметров (уровней SIRI, SII, AISI, NLR, PLR и MLR) был использован ROC-анализ с оценкой площади под кривой AUC и данных о чувствительности и специфичности. Строится кривая, где по оси X откладывается - Специфичность, а по оси Y - Чувствительность для всех возможных пороговых значений теста. Рассчитывается площадь под кривой (Area Under the Curve - AUC): при AUC = 0,5 – тест не информативен (как случайное угадывание); при $0,7 \leq AUC <0,8$ - приемлемая точность; при $0,8 \leq AUC <0,9$ - отличная точность. Если $AUC \geq 0.9$ это рассматривается как выдающаяся точность.

Для минимизации потенциального влияния исходных различий между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП на результаты анализа был применен метод сопоставления по оценке склонности (Propensity Score Matching, PSM). Данная методика позволяет сформировать уравненные по ключевым характеристикам подгруппы, воспроизводя некоторые преимущества рандомизированного контролируемого исследования (РКИ). Оценка

склонности (Propensity Score) для каждого пациента рассчитывалась с использованием модели многомерной логистической регрессии, в которую в качестве ковариат были включены следующие параметры: возраст, пол, масса тела и площадь поверхности тела (BSA). Стандартизованные различия (Standardized Differences / Std. Diff. / SMD) рассчитывались для каждой ковариаты как разность средних (или пропорций) между группами, деленная на объединенное стандартное отклонение до сопоставления (или усредненное SD). Критерий баланса: SMD <0,1 (в идеале <0,05) считается хорошим балансом. Значения> 0,1 указывают на остаточный дисбаланс.

Чтобы сравнить частоту изучаемых событий с течением времени, мы использовали Logrank test с построением кривых выживаемости Каплана-Мейера (Kaplan-Meier survival curves). Это описательная оценка вероятности «выживания» (т.е. вероятности того, что событие не наступило) в зависимости от времени для двух групп пациентов и визуализация данных выживаемости. Различия считались статистически значимыми при Logrank test, $p<0,05$.

Чтобы оценить влияние различных факторов на вероятность возникновения рецидива ФП в течение отдаленного периода, мы использовали многофакторную регрессионную модель Кокса (Cox proportional hazards regression). Это анализ времени до наступления события (survival analysis) с учетом влияния нескольких прогностических факторов (ковариат). Анализ работает с цензурированными данными (censored data) (пациенты, у которых событие не наступило к концу наблюдения или они выбыли из исследования) и основан на модели пропорциональных рисков (proportional hazards assumption) - предполагается, что отношение рисков для любых двух индивидуумов постоянно во времени. Результат для каждого фактора выражается в виде отношения рисков (Hazard Ratio - HR) с доверительным интервалом: HR = 1: фактор не влияет на риск; HR > 1: фактор увеличивает риск события; HR < 1: фактор уменьшает риск события.

Корреляционный анализ был использован для выявления и оценки силы и направления статистической связи между уровнем изучаемых биомаркеров воспаления (SIRI, SII, AISI, NLR, PLR и MLR) и клиническими количественными

переменными. Анализ измеряет степень линейной связи. Диапазон значений может быть от -1 до +1. Если r = 1, это - идеальная прямая линейная связь (возрастание одной переменной строго соответствует возрастанию другой). Если r = -1, это идеальная обратная линейная связь (возрастание одной переменной строго соответствует убыванию другой). Если r = 0, это значит, что отсутствует линейная связь (но может существовать нелинейная!). Интерпретация силы связи следующая: $|r| < 0.3$: очень слабая / отсутствует; $0.3 \leq |r| < 0.5$: слабая; $0.5 \leq |r| < 0.7$: умеренная; $|r| \geq 0.7$: сильная.

Для выявления ассоциации уровней биомаркеров системного воспаления с клиническими параметрами мы использовали метод распределения количественных данных на тертили (tertiles) и последующее сравнение групп.

Тертили позволяют разделить ранжированный набор данных на три равные части. В нашем исследовании группы пациентов по уровню биомаркеров были распределены на три тертиля: первый тертиль (Т1) включал значения ниже 33,3 % ранжированных данных, второй тертиль (Т2) охватывал диапазон от 33,3 % до 66,6 %, а третий тертиль (Т3) включал показатели выше 66,6 % данных. Для сравнения трёх независимых групп использовались методы непараметрической статистики: количественные показатели анализировались с помощью критерия Краскела–Уоллиса, а категориальные — с использованием критерия хи-квадрат. Статистическая значимость оценивалась с применением поправки Бонферрони при уровне $p < 0,016$.

В работе были использовали программные продукты для статистического анализа STATISTICA 12.0 (Statsoft, USA), Microsoft Office Excel, MedCalc version 23.0.1. (MedCalc Software Ltd., Belgium), IBM SPSS 26.0 (IBM, USA).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Сравнение уровней «новых» биомаркеров системного воспаления у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

Проведена стратификация всей исследуемой когорты (n=326) по клинической форме фибрилляции предсердий: в первую группу с пароксизмальной ФП вошли 78 % участников (n = 255), а во вторую — 22 % пациентов (n = 71) с персистирующей формой заболевания (таблица 3.1)

Таблица 3.1. Распределение основных характеристик по группам

Параметр	Пароксизмальная ФП (n = 255)	Персистирующая ФП (n =71)	p
Возраст, лет	62 (55; 67)	59 (53;66)	0,095
Муж пол, n (%)	123 (48)	49 (69)	**0,002***
Вес, кг	86 (74; 97)	93 (80;103)	**0,002***
ППТ, м^2	2,04 (1,86; 2,19)	2,16 (1,99; 2,29)	**<0,001***
ИМТ, кг/м²	29,41 (26,18; 32,47)	30,12 (27,17; 33,74)	0,109
Длительность ФП, мес	48 (24; 84)	36 (12;72)	**0,012***
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1;3)	0, 067
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (1;1)	0,071
СД, n (%)	33 (13)	7 (9)	0,485
Атеросклероз КА, n (%)	39 (15)	11 (15)	0,978
ХОБЛ, n (%)	4 (2)	3 (4)	0,174
АГ, n (%)	196 (77)	53 (75)	0,699
ОНМК, n (%)	11 (4)	2 (3)	0,571
Курение, n (%)	37 (15)	18 (25)	**0,031***

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

При сравнении групп статистически значимые отличия были выявлены по следующим параметрам: пол, вес, площадь поверхности тела (ППТ), длительности анамнеза ФП, табакокурению (таблица 3.1).

В группе пациентов с персистирующей ФП доля мужчин была выше, чем в группе с пароксизмальной формой — 69 % против 48 %, p = 0,002. Средний вес пациентов с персистирующей ФП также был статистически значимо выше по сравнению с пациентами из группы пароксизмальной ФП: 93 (80;103) против 86 (74; 97), p=0,002, как и ППТ: 2,17 (2,01;2,29) $м^2$ против 2,16 (1,99; 2,29) $м^2$,соответственно, p <0,001.

Стоит отметить, что данные за табакокурение в анамнезе у пациентов с персистирующей ФП встречались чаще: 25 % против 15% по сравнению с группой пароксизмальной ФП, p = 0,031.

Касательно медикаментозной терапии, принимаемой до операции: пациенты группы персистирующей ФП чаще принимали диуретическую терапию – 51% против 31%, соответственно, p=0,002, а также ААП 2 класса – 34% против 21%, соответственно, p= 0,029. В то же время пациенты с пароксизмальной ФП чаще принимали ААП 1С: 41% против 28%, соответственно, p=0,044 (таблица 3.2).

Таблица 3.2. Принимаемая медикаментозная терапия

Параметр	Пароксизмальная ФП (n = 255)	Персистирующая ФП (n =71)	p
ААП 1А, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1В, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1С, n (%)	105 (41)	20 (28)	**0,044***
ААП 2, n (%)	54 (21)	24 (34)	**0,029***
ААП 3, n (%)	188 (74)	49 (69)	0,403
ААП 4, n (%)	3 (1)	0 (0)	0,361
НОАК, n (%)	251 (99)	69 (97)	0,324
Варфарин, n (%)	2 (1)	2 (3)	0,172
БМКК, n (%)	49 (19)	9 (13)	0,199
Диуретики, n (%)	78 (31)	36 (51)	**0,002***
АСК, n (%)	6 (2)	0 (0)	0,192
Статины, n (%)	136 (54)	37 (52)	0,733

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа - n и долей, выраженных в процентах (%).

Как можно увидеть в таблице 3.3, между сравниваемыми группами пациентов наблюдались статистически значимые различия по уровню гемоглобина: 137,7 (127; 146,4) г/л – в группе пароксизмальной ФП и 142,9 (133,6; 155,40) г/л в группе персистирующей ФП, p= 0,003.

Изучаемые биомаркеры системного воспаления SIRI, SII, AISI, NLR, PLR и MLR статистически значимо не отличались между группами (таблица 3.3).

Таблица 3.3. Данные лабораторных методов исследования включенных пациентов

Параметр	Пароксизмальная ФП (n = 255)	Персистирующая ФП (n = 71)	p
Гемоглобин, г/л	137,7 (127; 146,4)	142,9 (133,6; 155,40)	**0,003***
Гематокрит, %	42,08 (39,75 44,50)	44,4 (40,42; 47,49)	**0, 001***
Лейкоциты, 10*9/л	6,30 (5,27; 7,53)	6,56 (5,64; 7,51)	0,217
Нейтрофилы абс., 10*9/л	3,38 (2,75; 4,21)	3,4 (2,95; 4,28)	0,434
Нейтрофилы, %	54,90 (49,45; 60,84)	54,15 (48,72; 60,8)	0,758
Моноциты абс., 10*9/л	0,48 (0,39; 0,57)	0,49 (0,40; 0,62)	0,213
Моноциты %	7,50 (6,20; 9,15)	7,68 (6,43; 9,65)	0,586
Лимфоциты абс., 10*9/л	2,09 (1,69; 2,50)	2,2 (1,9; 2,42)	0,335
Лимфоциты, %	33,56 (28,35; 38,18)	33,9 (27,71; 38,67)	0,905
Тромбоциты, 10*9/л	220 (189,50; 264,50)	223 (192; 258,9)	0,864
SIRI	0,74 (0,59; 1,11)	0,84 (0,64; 1,01)	0,311
SII	354,07 (268,7; 498,72)	365,9 (269,96; 505,21)	0,965
AISI	170,22 (121,15; 252,03)	191,7 (125,62; 266,5)	0,456
NLR	1,59 (1,30; 2,08)	1,56 (1,26; 2,14)	0,954
PLR	111,93 (87,08; 132,24)	105,04 (85,2; 129,01)	0,244
MLR	0,22 (0,18; 0,29)	0,23 (0,18; 0,28)	0,740
Общий ХС, ммоль/л	4,70 (3,86; 5,48)	4,72 (3,84; 5,12)	0,847
ТГ, ммоль/л	1,19 (0,85; 1,48)	1,13 (0,92; 1,7)	0,493
ЛПВП, ммоль/л	1,18 (1,06; 1,45)	1,13 (0,93; 1,33)	0,060
ЛПНП, ммоль/л	2,59 (2,06; 3,56)	2,78 (2,09; 3,21)	0,820
Креатинин, мкмоль/л	77,65 (69,05; 91,70)	84,6 (73,5; 94,1)	0,055
Глюкоза, ммоль/л	5,26 (4,87; 5,76)	5,21 (4,86; 5,54)	0,522
АСТ, Ед/л	20 (17; 24)	19 (16; 24)	0,917
АЛТ, Ед/л	21 (16; 27)	22 (15; 29)	0,704
Калий, ммоль/л	4,3 (4; 4,6)	4,4 (4,1; 4,7)	0,177
Натрий, ммоль/л	140 (139; 142)	140 (139; 142)	0,750

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Далее был выполнен ROC-анализ с целью определения пороговых значений биомаркеров системного воспаления, ассоциированных с пароксизмальной формой ФП (рис. 3.1–3.6).

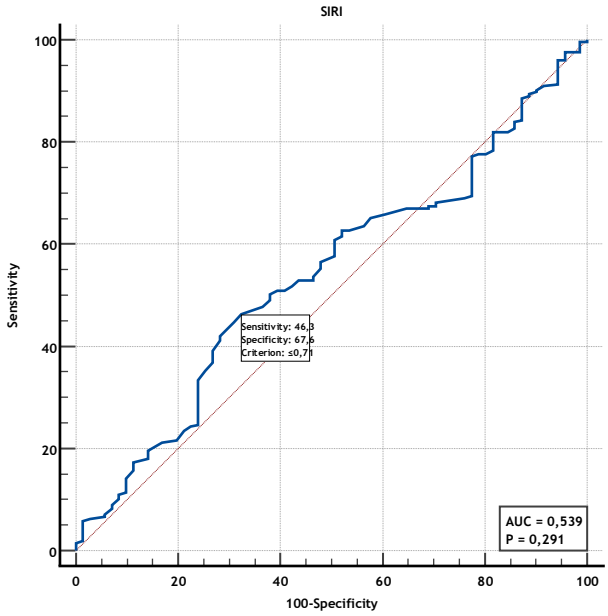


Рисунок 3.1. ROC-кривая уровня SIRI, ассоциированного с пароксизмальной формой ФП.

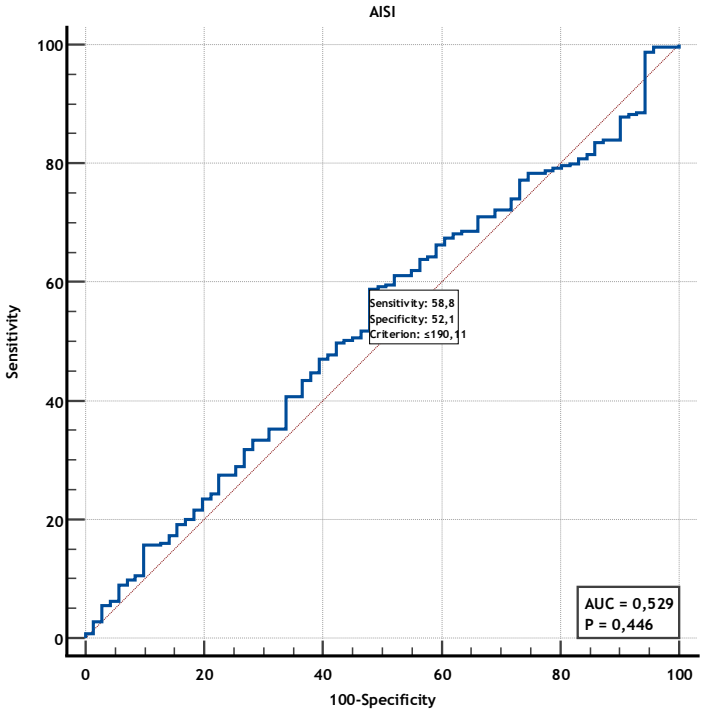


Рисунок 3.2. ROC-кривая уровня AISI, ассоциированного с пароксизмальной формой ФП.

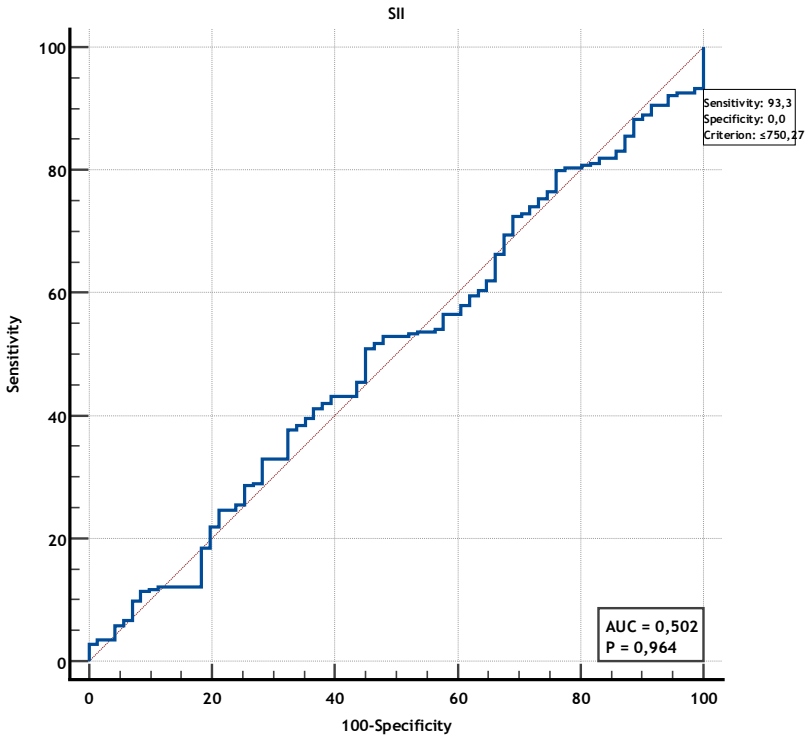


Рисунок 3.3. ROC-кривая уровня SII, ассоциированного с пароксизмальной формой ФП.

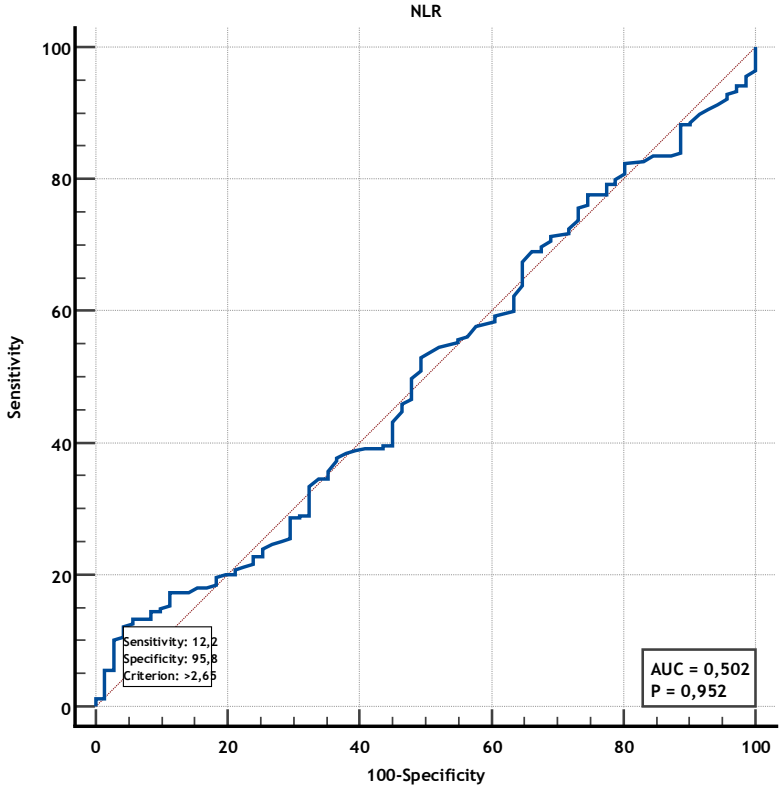


Рисунок 3.4. ROC-кривая уровня NLR, ассоциированного с пароксизмальной формой ФП.

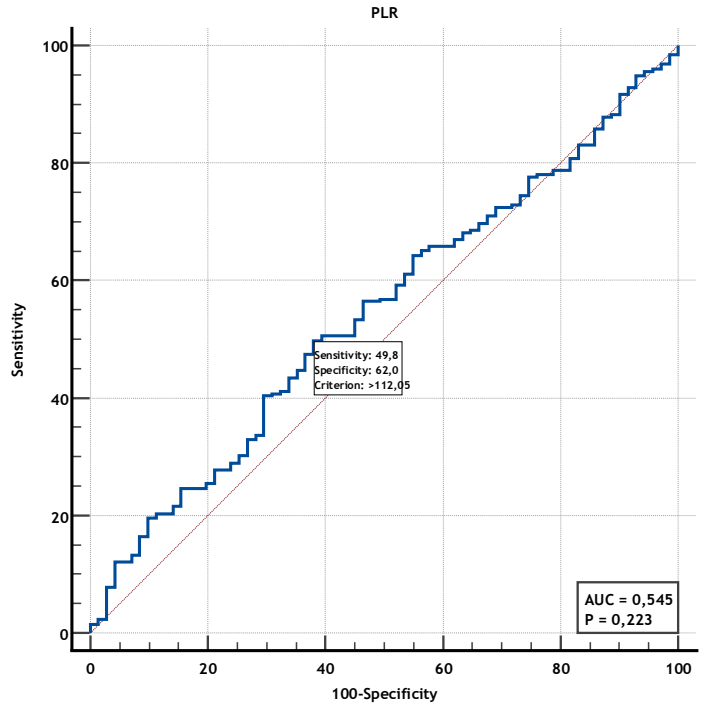


Рисунок 3.5. ROC-кривая уровня PLR, ассоциированного с пароксизмальной формой ФП

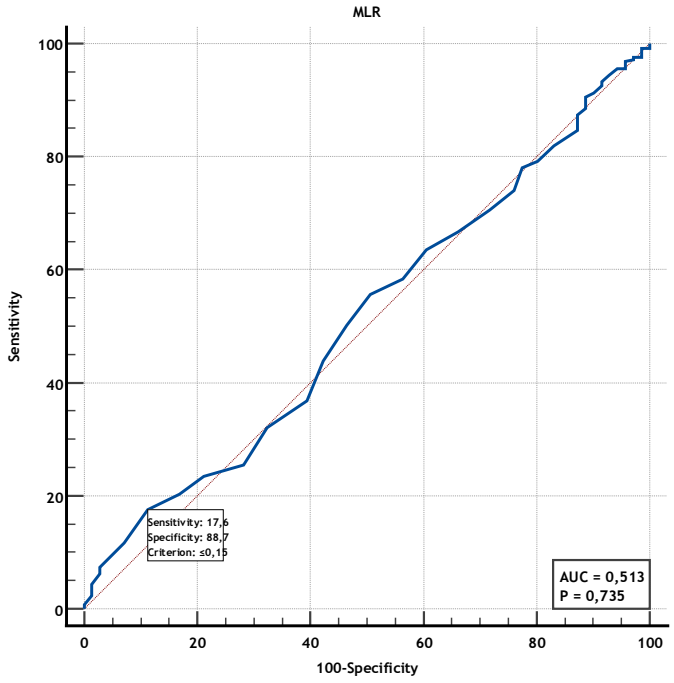


Рисунок 3.6. ROC-кривая уровня MLR, ассоциированного с пароксизмальной формой ФП

Таким образом, ROC-анализ не выявил статистически значимых пороговых значений уровней SIRI, SII, AISI, NLR, PLR и MLR, ассоциированных с пароксизмальной формой ФП. Площадь под кривой (AUC), а также показатели чувствительности и специфичности оказались низкими и статистически незначимыми.

ФВ ЛЖ у пациентов с пароксизмальной ФП была выше и составила 62 % (58,9; 65,4 %) по сравнению с 57,7 % (53; 61,5 %) в группе персистирующей ФП, $p < 0,001$. Также пациенты, страдающие пароксизмальной ФП, отличались менее выраженной митральной регургитацией: 1 (1;2) степень против 1,5 (1;2) степени – в группе персистирующей ФП, p=0,025. У пациентов с пароксизмальной ФП скорость кровотока в ушке левого предсердия, определённая при чреспищеводной ЭхоКГ, была статистически значимо выше, чем в группе с персистирующей ФП: 34 (30; 45) см/с против 29,5 (22; 40) см/с, соответственно, p=0,002. Важно отметить, что индексированный объем ЛП по данным КТ сердца с контрастированием ЛВ был статистически значимо выше у пациентов с персистирующей ФП: 55,2 (45,2; 62,7) мл/м^2 в группе пароксизмальной ФП против 68,4 (59,1; 75,4) мл/м^2 в группе персистирующей ФП, p<0,001 (таблица 3.4).

Таблица 3.4. Предоперационные данные инструментальных методов исследования включенных пациентов

Параметр	Пароксизмальная ФП (n = 255)	Персистирующая ФП (n = 71)	p
ФВ ЛЖ, %	62 (58,9; 65,4)	57,7 (53; 61,5)	**<0,001***
иКДР, см/м^2	24,1 (22,8; 26,0)	23,1 (21,5; 25,1)	0,182
иКСР, см/м^2	15,8 (14,8; 16,9)	15,7 (14,5; 17,4)	0,960
иКСО, мл/м^2	20,6 (17,2; 23,4)	22,7 (18,4; 27,1)	**0,002***
иКДО, мл/м^2	54,8 (47,7; 61,6)	53,8 (46,1; 60,6)	0,715
Степень МН, ед.	1 (1; 2)	1,5 (1; 2)	**0,025***
МЖП, мм	12 (10; 13)	12 (11; 13)	0,152
Индексированный объем ЛП, мл/м^2	55,2 (45,2; 62,7)	68,4 (59,1; 75,4)	**<0,001***
Скорость в УЛП, см/с	34 (30; 45)	29,5 (22; 40)	**0,002***

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

В исходной выборке пациенты с пароксизмальной (n = 255) и персистирующей (n = 71) формами ФП различались по ряду клинических и демографических параметров, включая возраст, пол, а также лабораторно-инструментальные показатели, способные потенциально влиять на уровни исследуемых маркеров воспаления. Для минимизации возможного искажения результатов и формирования сопоставимых подгрупп был использован метод сопоставления по оценке склонности (PSM). В результате были сформированы две сопоставимые группы пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, каждая по 65 человек. Повторное сравнение уровней маркеров воспаления показало, что, несмотря на устранение различий по возрасту, полу и другим потенциальным факторам, статистически значимых различий между группами выявлено не было (таблица 3.5).

Таблица 3.5. Характеристики пациентов в сопоставленных группах (после PSM)

Параметр	Пароксизмальная ФП (n = 65)	Персистирующая ФП (n = 65)	p
-Исходные клинические данные -			
Возраст, лет	60 (53; 66)	60 (54; 67)	0,752
Мужской пол, n (%)	40 (62)	43 (66)	0,587
Вес, кг	93 (82; 104)	92 (80; 100)	0,729
ППТ,м^2	2,13 (1,98; 2,27)	2,15 (1,98; 2,24)	0,922
ИМТ, кг/м²	30,6 (27,7; 32,9)	30,1 (27,2; 32,5)	0,689
Длительность ФП, мес	36 (12; 84)	36 (12; 72)	0,317
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 2)	2 (1; 3)	0,395
HAS-BLED, балл	1 (0; 1)	1 (1; 1)	0,335
СД, n (%)	6 (9)	7 (11)	0,774
Атеросклероз КА, n (%)	8 (13)	11 (17)	0,483
ХОБЛ, n (%)	2 (3)	2 (3)	0,994
АГ, n (%)	48 (74)	48 (74)	0,998
ОНМК, n (%)	2 (3)	2 (3)	0,994
Курение, n (%)	16 (25)	13 (20)	0,531
- Принимаемая медикаментозная терапия -			
ААП 1А, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1В, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1С, n (%)	23 (36)	15 (23)	0,111
ААП 2, n (%)	13 (20)	21 (32)	0,124
ААП 3, n (%)	46 (72)	47 (72)	0,959
ААП 4, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,321
НОАК, n (%)	64 (100)	63 (97)	0,162

Варфарин, n (%)	0 (0)	2 (3)	0,162
БМКК, n (%)	10 (16)	8 (12)	0,591
Диуретики, n (%)	16 (25)	32 (49)	**0,005***
АСК, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,321
Статины, n (%)	26 (41)	34 (52)	0,186
- Данные лабораторных методов исследования -			
Гемоглобин, г/л	139 (130,4; 147,5)	141,9 (132,6; 152,3)	0,248
Гематокрит, %	42,25 (40,7; 45,39)	44,31 (40,27; 46,9)	0,241
Лейкоциты, 10*9/л	6,31 (5,55; 7,6)	6,66 (5,64; 7,51)	0,668
Нейтрофилы абс., 10*9/л	3,57 (2,78; 4,44)	3,4 (2,95; 4,28)	0,955
Нейтрофилы, %	54,9 (49,2; 62,4)	54,63 (48,57; 60,9)	0,928
Моноциты абс., 10*9/л	0,47 (0,41; 0,59)	0,48 (0,39; 0,62)	0,915
Моноциты %	7,62 (6,58; 9,01)	7,54 (6,3; 9,16)	0,773
Лимфоциты абс., 10*9/л	2,2 (1,78; 2,67)	2,2 (1,9; 2,42)	0,944
Лимфоциты, %	33,89 (28,05; 39,63)	33,9 (27,67; 38,92)	0,691
Тромбоциты, 10*9/л	219,1 (184,2; 264,5)	225,2 (193; 258,9)	0,627
SIRI	0,83 (0,61; 1,04)	0,84 (0,58; 1,01)	0,763
SII	354,71(252,55;504,06)	367,8 (269,96; 544,29)	0,731
AISI	176,78 (135,32; 248,29)	191,7 (125,62; 270,13)	0,680
NLR	1,59 (1,22; 2,19)	1,59 (1,26; 2,20)	0,878
PLR	106,05 (83,56; 125,67)	105,4 (87,89; 129,01)	0,937
MLR	0,23 (0,19; 0,28)	0,22 (0,18; 0,28)	0,996
Общий ХС, ммоль/л	4,74 (4,03; 5,16)	4,72 (3,66; 5,3)	0,572
ТГ, ммоль/л	1,21 (1,03; 1,59)	1,13 (0,82; 1,64)	0,675
ЛПВП, ммоль/л	1,13 (1,04; 1,31)	1,13 (0,93; 1,32)	0,597
ЛПНП, ммоль/л	3,01 (2,13; 3,46)	2,69 (1,91; 3,51)	0,314
Креатинин, мкмоль/л	83,25 (71,95; 94,6)	84,8 (73,4; 94,9)	0,879
Глюкоза, ммоль/л	5,19 (4,97; 5,72)	5,2 (4,81; 5,5)	0,532
АСТ, Ед/л	19 (16; 23)	19 (16; 24)	0,624
АЛТ, Ед/л	19 (15; 27)	20 (15; 28)	0,568
Калий, ммоль/л	4,3 (4; 4,7)	4,4 (4,1; 4,7)	0,527
Натрий, ммоль/л	141 (139; 141,5)	140 (139; 141)	0,362
- Данные инструментальных методов исследования -			
ФВ ЛЖ	63,1 (58,9; 66,6)	57,9 (53,8; 61,9)	**<0,001***
иКДР, см/м^2	23,2 (21,6; 24,9)	23,1 (21,5; 25,1)	0,576
иКСР, см/м^2	15,3 (13,6; 16,1)	15,7 (14,5; 17,4)	0,092
иКСО, мл/м^2	19,3 (16,5; 22,6)	22,3 (18,4; 26,7)	**0,005***
иКДО, мл/м^2	52,7 (47,5; 61,1)	53,9 (45,4; 62,8)	0,904
Степень МН, ед.	1,25 (1; 1,75)	2 (1; 2)	**0,01***
МЖП, мм	12 (10; 13)	12 (11; 13)	0,161
Индексированный объем ЛП, мл/м^2	56,4 (45; 62,9)	68,9 (61,3;75,8)	**<0,001***

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

3.2. Ассоциация уровней биомаркеров системного воспаления с клиническими параметрами у пациентов с фибрилляцией предсердий

В контексте данной задачи проведена оценка потенциальной связи между уровнем исследуемых воспалительных маркеров и клинико-демографическими характеристиками у пациентов с ФП путем разделения выборки на три группы (на три тертиля), в зависимости от значений каждого из изучаемых маркеров воспаления. Первый тертиль (Т1) включал диапазон значений уровня биомаркеров ниже точки, отсекающей 33,3% данных, второй тертиль (Т2) – значения между 33,3% по 66,6%, и третий тертиль (Т3) – значения выше точки, отсекающей 66,6% данных (таблица 3.6). Такой подход позволяет сравнить параметры между подгруппами с низкими, средними и высокими уровнями маркеров и выявить потенциальные тренды или закономерности. В таблице 3.6. представлены границы тертилей уровней маркеров воспаления.

Таблица 3.6. Границы тертилей для уровней маркеров воспаления

Биомаркер	33,3%	66,6%
SIRI	0,65	0,94
SII	303,16	449,65
AISI	141,08	218,49
NLR	1,41	1,91
PLR	95,0	123,4
MLR	0,2	0,27

Результаты анализа представлены в таблицах 3.7- 3.12.

Таблица 3.7. Сравнение клинических данных пациентов, в зависимости от тертиля уровня SIRI

Параметр	T1 (n = 108)	T2 (n = 110)	T3 (n = 108)	p
Возраст, лет	62 (54; 67)	60,5 (54; 66)	61 (54,5;67)	0,905
Муж пол, n (%)	46 (43)	58 (53)	68 (63)	**0,011***
Вес, кг	85,5 (74; 97)	90 (78; 100)	90 (77; 99)	0,219
ППТ, $м^2$	2,03 (1,86; 2,19)	2,1 (1,9; 2,21)	2,09 (1,92; 2,23)	0,124
ИМТ, $кг/м^2$	29,7 (26,4; 31,9)	30,4 (26,8; 33,4)	29,1 (26,1; 33,1)	0,391
Форма ФП: - Пароксизмальная, n (%) - Персистирующая, n (%)	 90 (83) 18 (17)	 91 (74) 19 (26)	 84 (78) 24 (22)	0,221
Длительность ФП, мес	48 (24; 96)	48 (12; 84)	48 (12; 72)	0,102
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,136
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,828
СД, n (%)	16 (15)	13 (12)	11 (10)	0,576
Атеросклероз КА, n (%)	14 (13)	18 (17)	18 (17)	0,695
ХОБЛ, n (%)	2 (2)	1 (1)	4 (4)	0,352
АГ, n (%)	79 (73)	85 (77)	85 (79)	0,608
ОНМК, n (%)	6 (6)	4 (4)	3 (3)	0,566
Курение, n (%)	17 (16)	21 (19)	17 (16)	0,747

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Как видно в таблице 3.7, при анализе распределения пола по тертилям уровня SIRI отмечалась тенденция к увеличению доли мужчин с ростом уровня маркера: в нижнем тертиле – 43%, в среднем – 53%, в верхнем – 63% (p=0,011).

Таблица 3.8. Сравнение клинических данных пациентов, в зависимости от тертиля уровня SII

Параметр	T1 (n = 108)	T2 (n = 110)	T3 (n = 108)	p
Возраст, лет	61 (53,5; 66)	60 (53; 66)	63 (55; 67)	0,132
Муж пол, n (%)	52 (48)	60 (55)	60 (56)	0,497
Вес, кг	90 (78; 100)	91 (77; 100)	86,5 (74; 95)	0,313
ППТ, $м^2$	2,07 (1,9; 2,21)	2,1 (1,9; 2,22)	2,04 (1,86; 2,18)	0,437
ИМТ, $кг/м^2$	30,1 (26,6; 33)	29,4 (26,3; 33,6)	28,8 (26,2; 31,2)	0,280
Форма ФП: - Пароксизмальная, n (%) - Персистирующая, n (%)	 85 (79) 23 (21)	 85 (77) 25 (23)	 85 (79) 23 (21)	0,957
Длительность ФП, мес	60 (24; 108)	48 (24; 72)	48 (12; 72)	0,033
CHA_2DS_2VASc , балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,464
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,331
СД, n (%)	14 (13)	12 (11)	14 (13)	0,867
Атеросклероз КА, n (%)	14 (13)	21 (19)	15 (14)	0,407
ХОБЛ, n (%)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	0,857
АГ, n (%)	81 (75)	81 (74)	87 (81)	0,447
ОНМК, n (%)	7 (6)	4 (4)	2 (2)	0,216
Курение, n (%)	20 (19)	19 (17)	16 (15)	0,761

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Таблица 3.9. Сравнение клинических данных пациентов, в зависимости от тертиля уровня AISI

Параметр	T1 (n = 108)	T2 (n = 110)	T3 (n = 108)	p
Возраст, лет	62 (53,5; 66)	60,5 (54; 67)	62 (55; 67)	0,498
Муж пол, n (%)	48 (44)	8 (53)	66 (61)	0,049
Вес, кг	87,5 (76; 99)	90 (75; 100)	90 (77; 96)	0,899
ППТ, $м^2$	2,06 (1,9;2,2)	2,08 (1,86; 2,2)	2,08 (1,92;2,22)	0,729
ИМТ, $кг/м^2$	29,7 (26,4; 32,5)	30,42 (26,4; 33,2)	28,7 (26,3; 31,5)	0,487
Форма ФП: - Пароксизмальная, n (%) - Персистирующая, n (%)	 86 (80) 22 (20)	 88 (80) 22 (20)	 81 (75) 27 (25)	0,611
Длительность ФП, мес	48 (24; 84)	48 (12; 90)	48 (12; 72)	0,165
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1;3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,056
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (0;2)	1 (1; 2)	0,229
СД, n (%)	14 (13)	13 (12)	13 (12)	0,964
Атеросклероз КА, n (%)	20 (19)	11 (10)	19 (16)	0,169
ХОБЛ, n (%)	2 (2)	1 (1)	4 (4)	0,352
АГ, n (%)	83 (77)	77 (70)	89 (82)	0,097
ОНМК, n (%)	7 (6)	5 (5)	1 (1)	0,107
Курение, n (%)	13 (12)	26 (24)	16 (15)	0,058

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Таблица 3.10. Сравнение клинических данных пациентов, в зависимости от тертиля уровня NLR

Параметр	T1 (n = 108)	T2 (n = 110)	T3 (n = 108)	p
Возраст, лет	61 (54; 66,5)	59, 5 (53; 66)	63 (56; 68)	0,032
Муж пол, n (%)	50 (46)	62 (56)	60 (56)	0,257
Вес, кг	90 (78; 100)	90 (78; 100)	85 (73,5; 95)	0,132
ППТ, $м^2$	2,1 (1,9; 2,22)	2,08 (1,91; 2,23)	2,03 (1,86; 2,17)	0,198
ИМТ, $кг/м^2$	30,1 (27,5; 32,8)	29,7 (26,1; 33,8)	28,7 (25,8; 32)	0,102
Форма ФП: - Пароксизмальная, n (%) - Персистирующая, n (%)	 83 (77) 25 (23)	 89 (81) 21 (19)	 85 (79) 23 (21)	0,913
Длительность ФП, мес	48 (24; 96)	48 (12; 84)	48 (12; 72)	0,146
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,275
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,101
СД, n (%)	13 (12)	13 (12)	14 (13)	0,964
Атеросклероз КА, n (%)	12 (11)	18 (16)	20 (19)	0,288
ХОБЛ, n (%)	3 (3)	87 (79)	2 (2)	0,858
АГ, n (%)	82 (76)	80 (73)	87 (81)	0,394
ОНМК, n (%)	6 (6)	3 (3)	4 (4)	0,557
Курение, n (%)	21 (19)	20 (18)	14 (13)	0,403

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Таблица 3.11. Сравнение клинических данных пациентов, в зависимости от тертиля уровня PLR

Параметр	T1 (n = 108)	T2 (n = 109)	T3 (n = 109)	p
Возраст, лет	60,5 (53; 66)	62 (54; 67)	62 (56; 67)	0,115
Муж пол, n (%)	64 (59)	60 (55)	48 (44)	0,068
Вес, кг	90 (80; 100)	88 (74; 99)	87 (73; 96)	0,188
ППТ, $м^2$	2,1 (1,95; 2,24)	2,07 (1,9; 2,22)	2,04 (1,86; 2,18)	0,136
ИМТ, $кг/м^2$	30,04 (27,4; 33,3)	29,7 (25,5; 32,5)	28,8 (26,3; 32,2)	0,226
Форма ФП: - Пароксизмальная, n (%) - Персистирующая, n (%)	 82 (76) 26 (24)	 85 (78) 24 (22)	 88 (81) 21 (19)	0,691
Длительность ФП, мес	48 (24; 96)	36 (12; 72)	87 (73; 96)	0,034
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,973
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,905
СД, n (%)	17 (16)	8 (7)	15 (14)	0,144
Атеросклероз КА, n (%)	17 (16)	21 (19)	12 (11)	0,226
ХОБЛ, n (%)	6 (6)	0 (0)	1 (1)	**0,010***
АГ, n (%)	84 (78)	81 (74)	84 (77)	0,812
ОНМК, n (%)	5 (5)	6 (6)	2 (2)	0,352
Курение, n (%)	23 (21)	24 (22)	8 (7)	**0,005***

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

При анализе данных распределения характеристик пациентов по тертилям PLR, отраженных в таблице 3.11, выявлено, что частота ХОБЛ была наибольшей в первом тертиле (6%), отсутствовала во втором тертиле и составляла 1% в третьем тертиле (p=0,010). Также установлено снижение частоты курения с повышением PLR: 21 % в первом тертиле, 22% – во втором и лишь 7% – в третьем (p=0,005).

Таблица 3.12. Сравнение клинических данных пациентов, в зависимости от тертиля уровня MLR

Параметр	T1 (n = 105)	T2 (n = 126)	T3 (n = 95)	p
Возраст, лет	60 (53; 65)	62 (55; 68)	61 (55; 67)	0,213
Муж пол, n (%)	51 (49)	68 (54)	53 (56)	0,560
Вес, кг	87 (75; 98)	88 (77; 100)	90 (77; 100)	0,712
ППТ, $м^2$	2,05 (1,9; 2,2)	2,07 (1,87; 2,23)	2,09 (1,88; 2,20)	0,764
ИМТ, $кг/м^2$	29,6 (26,5; 32,04)	30,02 (26,8; 33)	28,8 (25,9; 32,8)	0,644
Форма ФП: - Пароксизмальная, n (%) - Персистирующая, n (%)	 82 (78) 23 (22)	 98 (78) 28 (22)	 75 (79) 20 (21)	0,979
Длительность ФП, мес	48 (24; 84)	48 (24; 84)	48 (12; 72)	0,326
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,380
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,522
СД, n (%)	21 (20)	10 (8)	9 (9)	**0,013***
Атеросклероз КА, n (%)	13 (13)	20 (16)	17 (18)	0,566
ХОБЛ, n (%)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0,713
АГ, n (%)	78 (74)	99 (79)	72 (76)	0,738
ОНМК, n (%)	6 (6)	2 (2)	5 (5)	0,211
Курение, n (%)	19 (18)	25 (20)	11 (12)	0,247

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

В таблице 3.12 видно, что частота СД достоверно различалась между тертилями MLR и была максимальной в первой группе – 20%, тогда как во второй и третьей группах составила 8% и 9% соответственно (p=0,013).

Помимо описанных выше ассоциаций, иных достоверных закономерностей по параметрам выявлено не было.

3.3. Оценка прогностической роли маркеров воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен в течение 12 месяцев.

Процедура первичной криобаллонной изоляции легочных вен по поводу ФП проведена 239 пациентам, включенным в исследование. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.13, принимаемая медикаментозная терапия представлена в таблице 3.14, лабораторно-инструментальные данные описаны и проанализированы в таблице 3.15.

Таблица 3.13. Исходная клиническая характеристика включенных больных, которым выполнена криоаблация ЛВ

Параметр	Значение (n=239)
Муж пол, n (%)	126 (53)
Возраст, лет	61 (54; 67)
Вес, кг	90 (77; 99,5)
ППТ, $м^2$	2,08 (1,9; 2,22)
ИМТ, $кг/м^2$	29,7 (26,6; 32,5)
Сахарный СД, n (%)	29 (12)
Атеросклероз КА, n (%)	29 (12)
Форма ФП: - Пароксизмальная ФП, n (%) - Персистирующая ФП, n (%)	 182 (76) 57 (24)
Длительность ФП, мес	48 (18; 84)
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)
ХОБЛ, n (%)	5 (2)
АГ, n (%)	181 (76)
ОНМК, n (%)	8 (3)
Курение, n (%)	45 (19)

Примечание: Непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Из них 126 пришлось на долю мужчин, что составило 53 % от общего количества участников исследования, и 113 женщин, что соответствует 47%. Медиана возраста составила 61 (54; 67) год. Включенные пациенты имели индекс массы тела 29,7 (26,6; 32,5).

В среднем продолжительность течения ФП составила 48 (18; 84) месяцев. Группа пароксизмальной формы ФП состояла из 182 пациентов, что соответствует 76 % от общего количества пациентов, в то время как группу персистирующей формы ФП составили 57 пациентов (24%).

Средний показатель риска ТЭО по шкале CHA_2DS_2VASc, составил 2 (1; 3) балла, тогда как средний балл риска кровотечений по шкале HAS-BLED составил 1 (1; 2) балл.

Среди коморбидных состояний у пациентов наиболее часто встречались артериальная гипертония (76% пациентов), ИБС (12%). Из сопутствующей патологии – сахарным диабетом страдали 12%, ХОБЛ – 2% пациентов. Среди всей выборки у 3% пациентов имелись анамнестические данные о перенесенном нарушении мозгового кровообращения. 19 % включенных пациентов отличались табакокурением.

В целом в общей группе можно отметить тот факт, что практически все пациенты принимали непрямые оральные антикоагулянты (99%), 3 пациента принимали варфарин, что составило 1% из общей выборки, таким образом, все получали антикоагулянтную терапию согласно требованиям предоперационной подготовки.

Большая часть пациентов принимала ААП 3 класса, что соответствует 70%. ААП 2 класса принимали 27% пациентов, 1 С класса – 39%. Треть пациентов принимали диуретическую терапию (35%) и более половины когорты – статины (54%) (таблица 3.14).

Таблица 3.14. Принимаемая до операции медикаментозная терапия в группе пациентов, которым выполнена криоаблация ЛВ

Фармакологическая группа препаратов	Частота приема (n=239)
ААП 1А, n (%)	0 (0)
ААП 1В, n (%)	0 (0)
ААП 1С, n (%)	94 (39)
ААП 2, n (%)	65 (27)
ААП 3, n (%)	167 (70)
ААП 4, n (%)	3 (1)
НОАК, n (%)	236 (99)
Варфарин, n (%)	3 (1)
БМКК, n (%)	46 (19)
Диуретики, n (%)	83 (35)
АСК, n (%)	4 (2)
Статины, n (%)	129 (54)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа - n и долей, выраженных в процентах (%).

Как видно в таблице 3.15, средний уровень гемоглобина составил 139 (128; 149) г/л, гематокрита – 42,6 (40,3; 45,5) %. Средний уровень креатинина составил 78,4 (69,1; 92,4) мкмоль/л. Рассчитанные индексы воспаления имели следующие значения: SIRI – 0,81 (0,57; 1,08), SII – 363,7 (278,5; 486,9), AISI – 178,3 (121,3; 254,6), NLR – 1,6 (1,3; 2,08), PLR – 108,5 (85,9; 130,9), MLR – 0,22 (0,18; 0,27).

Таблица 3.15. Данные лабораторных методов обследования пациентов, которым выполнена криоаблация ЛВ

Параметр	Значение (n=239)
Гемоглобин, г/л	139 (128; 149)
Гематокрит, %	42,6 (40,3; 45,5)
Лейкоциты, 10*9/л	6,3 (5,3; 7,5)
Нейтрофилы абс., 10*9/л	3,5 (2,9; 4,4)
Моноциты абс., 10*9/л	0,48 (0,39; 0,6)
Лимфоциты абс., 10*9/л	2,2 (1,8; 2,6)
Тромбоциты, 10*9/л	219,2 (191,5; 260,9)
SIRI	0,81 (0,57; 1,08)
SII	363,7 (278,5; 486,9)
AISI	178,3 (121,3; 254,6)
NLR	1,6 (1,3; 2,08)
PLR	108,5 (85,9; 130,9)
MLR	0,22 (0,18; 0,27)
Общий ХС, ммоль/л	4,7 (3,9; 5,3)
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,8; 1,7)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,03; 1,41)
ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,16; 3,54)
Креатинин, мкмоль/л	78,4 (69,1; 92,4)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8; 5,77)
АСТ, Ед/л	19 (17; 24)
АЛТ, Ед/л	21 (15; 28)
Калий, ммоль/л	4,3 (4,1; 4,6)
Натрий, ммоль/л	140 (139; 142)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q1; Q3).

Как показано в таблице 3.16, исходная ФВ ЛЖ включенных пациентов составила 60,7 (51,1; 64,4) %, иКДО, 54,2 (44,7; 61,5) мл/м^2. По данным компьютерной томографии ЛВ перед операцией средний показатель индексированного объема ЛП составил 55,8 (47,6; 67,3) мл/м^2, скорость в ушке ЛП – 33 (28; 45) см/сек.

Таблица 3.16. Предоперационные данные инструментальных методов обследования пациентов, которым выполнена криоаблация ЛВ

Параметр	Значение (n=239)
ФВ ЛЖ, %	60,7 (57,1; 64,4)
иКДР, см/м^2	23,6 (22,1; 24,5)
иКСР, см/м^2	15,4 (14,4; 16,3)
иКСО, мл/м^2	19,7 (16,8; 24,5)
иКДО, мл/м^2	54,2 (44,7; 61,5)
Степень МН, ед.	1 (1; 2)
МЖП, мм	12 (11; 13)
Индексированный объем ЛП, мл/м^2	55,8 (47,6; 67,3)
Скорость в УЛП, см/с	33 (28; 45)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q1; Q3).

Средняя длительность операции составила 90 (80; 112) минут, длительность основного этапа – 40 (31; 48) минут. 13-ти пациентам помимо изоляции ЛВ выполнялась изоляция правого перешейка (таблица 3.17).

Таблица 3.17. Интраоперационные данные пациентов, которым выполнена криоаблация ЛВ

Параметр	Значение (n=239)
Длительность операции, мин	90 (80; 112)
Длительность основного этапа, мин	40 (31; 48)
Изоляция правого перешейка, n (%)	13 (5)
Изоляция всех ЛВ, n (%)	238 (100)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q1; Q3).

Также были проанализированы данные в раннем послеоперационном периоде (таблица 3.18). ФВ ЛЖ составила 58,7 (56; 61) %, иКСО 19,2 (16,3; 22,6) мл/м^2, иКДО 45,7 (41,8; 54,3) мл/м2. Жидкость в полсти перикарда наблюдалась у 13% пациентов, в то время как плевральный выпот – у 1%. Также стоит отметить, что у одного пациента на госпитальном этапе развилось ОНМК, что потребовало перевод в профильное медицинское учреждение.

Таблица 3.18. Послеоперационные данные инструментальных методов обследования пациентов, которым выполнена криоаблация ЛВ

Параметр	Значение (n=239)
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	58,7 (56; 61)
иКСО, мл/м^{2,} Me (Q25; Q75)	19,2 (16,3; 22,6)
иКДО, мл/м^2, Me (Q25; Q75)	45,7 (41,8; 54,3)
Жидкость в полости перикарда, n (%)	20 (13)
Жидкость в плевральной полости, n (%)	1 (1)
ТИА/ОНМК, n (%)	1 (1)

Примечание: непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

В отдалённом послеоперационном периоде под наблюдением оставались 167 человек, что соответствует 70% от исходного состава когорты. едиана продолжительности наблюдения составила 22 месяца (интерквартильный размах: 17–25 месяцев). За указанный период первичная конечная точка исследования — рецидив аритмии — была зафиксирована у 63 пациентов (38 %), тогда как 104 пациента сохраняли синусовый ритм на протяжении срока наблюдения. Инсульт зарегистрирован у 4 пациентов (2 % от общей когорты) в послеоперационном периоде. 13% пациентов проведена повторная операция. Отдаленные данные представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19. Отдаленные данные пациентов, которым выполнена криоаблация ЛВ

Параметр	Значение (n=167)
Инсульт/ТИА/ОНМК, n (%)	4 (2)
Ритм ФП, n (%)	63 (38)
Повторная госпитализация, n (%)	40 (25)
Баллы EHRA, балл	2 (1; 2)
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)
Кровотечение, n (%)	13 (8)
Повторная операция, n (%)	21 (13)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа (n) и доли (%).

Таблица 3.20. Медикаментозная терапия пациентов после криоаблации ЛВ в отдаленном периоде

Фармакологическая группа препаратов	Частота приема (n=167)
ААП 1А, n (%)	0 (0)
ААП 1В, n (%)	0 (0)
ААП 1С, n (%)	56 (34)
ААП 2, n (%)	55 (33)
ААП 3, n (%)	87 (53)
ААП 4, n (%)	5 (3)
НОАК, n (%)	137 (82)
Варфарин, n (%)	4 (2)
БМКК, n (%)	34 (20)
Диуретики, n (%)	50 (30)
АСК, n (%)	0 (0)
Статины, n (%)	87 (52)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа (n) и доли (%).

Далее проведено сравнение двух групп: с рецидивом ФП и без него. В таблице 3.21. представлены клинические и лабораторно-инструментальные данные больных обеих групп.

Исходно группы статистически значимо различались по массе тела: медианное значение в первой группе составило 83 кг (74; 96 кг), во второй группе — 91 кг (78; 100 кг). Частота атеросклероза коронарных артерий была выше у пациентов с рецидивом ФП по сравнению с группой без рецидива — 16 % против 7 %, $p = 0{,}01$. Кроме того, пациенты группы рецидива имели более длительный анамнез аритмии: 60 месяцев (48; 84) против 36 месяцев (12; 84) в группе без рецидива, $p < 0{,}001$.

Также наблюдались статистически значимые различия относительно параметра индексированного объема ЛП по данным КТ: среднее значение для первой группы составило 61 (54; 69) мл/м^2, для второй группы – 56 (45; 64) мл/м^2, p = 0,021.

При сравнении двух групп пациентов по изучаемым биомаркерам системного воспаления выявлены статистически значимые различия в уровнях SII, SIRI и NLR: исходные показатели этих маркеров были выше у пациентов с рецидивом аритмии. Так, средний уровень SIRI у пациентов с рецидивом после операции составил0,91 (0,67; 1,1) против 0,76 (0,55; 1,05) в группе без рецидива, p = 0,018. SII также был значимо выше в первой группе – 410,5 (309,6; 565,1) против 350,95 (257,1; 462,8) во второй группе, p = 0,008. Как видно в таблице, аналогичные различия получены и для NLR: для первой группы получено среднее значение – 1,8 (1,5; 2,5), для второй –1,6 (1,3; 2), p = 0,002. Относительно уровней таких параметров, как PLR и MLR не было получено статистически значимых различий между пациентами обеих групп. Касательно AISI – обнаружена лишь тенденция к статистической значимости: в группе рецидива аритмии медианное значение – 193,1 (139,8; 285,8), в группе без рецидива – 166,9 (116,5; 241,9, p = 0,061.

В таблице представлены отдаленные исходы (вторичные конечные точки) у пациентов с рецидивом ФП и без него. Имелись различия по частоте повторной госпитализации, которая была выше в группе рецидива (57% против 5% соответственно, p <0,001), по степени тяжести симптомов согласно шкале EHRA, которая также была более выраженной в группе рецидива: Me (Q25,Q75): 2 (2;3) против 0 (0;0), p<0,001. Различия по частоте инсульта/ТИА/ОНМК, кровотечений, а также баллам CHA_2DS_2VASc и HAS-BLED между группами статистически значимыми не были (p> 0,05).

Анализ медикаментозной терапии в послеоперационном периоде не выявил значимых различий между группами, за исключением применения ААП 3 класса: 63 % пациентов в группе рецидива аритмии по сравнению с 46 % в группе без рецидива, p= 0,034.

Таблица 3.21. Исходная клиническая характеристика больных с рецидивом и без рецидива ФП после криоаблации ЛВ

Параметры	Рецидив ФП (n=63)	Без рецидива ФП (n=104)	*p*
- Исходные клинические данные -			
Муж пол, n (%)	27 (43)	60 (58)	0,064
Возраст, лет	63 (56; 67)	59,5 (53,5; 66,5)	0, 139
ППТ, м^2	2,03 (1,86; 2,18)	2,1 (1,96; 2,23)	0,056
ИМТ, кг/м²	28,4 (26,2; 31,6)	29,9 (27,2; 32,5)	0,109
Сахарный СД, n (%)	10 (16)	10 (10)	0,229
Атеросклероз КА, n (%)	13 (20)	7 (7)	**0,008***
Форма ФП, n (%) - Пароксизмальная ФП - Персистирующая ФП	 44 (70) 19 (30)	 80 (77) 24 (23)	0,403
Длительность ФП, мес	60 (48; 84)	36 (12; 84)	**<0,001***
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,450
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (0; 2)	0,401
ХОБЛ, n (%)	3 (5)	1 (1)	0,122
АГ, n (%)	49 (78)	77 (74)	0,588
ОНМК, n (%)	1 (1,8)	4 (4)	0,411
Курение, n (%)	12 (19)	18 (17)	0,779
- Принимаемая медикаментозная терапия до операции-			
ААП 1А, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1В, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1С, n (%)	26 (41)	39 (38)	0,633
ААП 2, n (%)	23 (37)	31 (30)	0,371
ААП 3, n (%)	44 (70)	69 (66)	0,642
ААП 4, n (%)	0 (0)	2 (2)	0,273
НОАК, n (%)	63 (100)	101 (97)	0,181
Варфарин, n (%)	0 (0)	3 (3)	0,182
БМКК, n (%)	8 (13)	17 (16)	0,521
Диуретики, n (%)	24 (38)	32 (31)	0,334
АСК, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,202
Статины, n (%)	45 (71)	46 (44)	0,133

- Данные лабораторных методов обследования до операции -			
Гемоглобин, г/л	135,1 (127,5; 148)	140 (127; 150,4)	0,350
Гематокрит, %	41,4 (39; 44,4)	432 (40,3; 46)	0,146
Лейкоциты, 10*9/л	6,3 (4,9; 7,8)	6,1 (5,3; 7,1)	0,790
Нейтрофилы абс., 10*9/л	4 (3,4; 4,8)	3,3 (2,8; 4)	**<0,001***
Моноциты абс., 10*9/л	0,45 (0,38; 0,58)	0,5 (0,4; 0,6)	0,784
Лимфоциты абс., 10*9/л	2,2 (1,7; 2,4)	2,1 (1,8; 2,5)	0,942
Тромбоциты, 10*9/л	214,2 (187,7; 270,6)	222,2 (190,2; 256,1)	0,916
SIRI	0,91 (0,67; 1,1)	0,76 (0,55; 1,05)	**0,018***
SII	410,5 (309,6; 565,1)	350,95 (257,1; 462,8)	**0,008***
AISI	193,1 (139,8; 285,8)	166,9 (116,5; 241,9)	0,061
NLR	1,8 (1,5; 2,5)	1,6 (1,3; 2)	**0,002***
PLR	111,9 (83,7; 130)	107,5 (86,1; 132)	0,805
MLR	0,22 (0,17; 0,27)	0,2 (0,2; 0,3)	0,737
Общий ХС, ммоль/л	4,6 (3,7; 5,1)	4,8 (3,9; 5,7)	0,512
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7; 1,7)	1,2 (0,9; 1,7)	0,244
ЛПВП, ммоль/л	1,17 (1,03; 1,36)	1,11 (0,95; 1,33)	0,09
ЛПНП, ммоль/л	2,44 (2,02; 3,45)	2,8 (2,2; 3,6)	0,212
Креатинин, мкмоль/л	76,2 (68,4; 94,7)	78,4 (69; 90,7)	0,881
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (5; 5,9)	5,2 (4,7; 5,7)	0,349
АСТ, Ед/л	21 (16; 25)	19 (16; 23)	0,390
АЛТ, Ед/л	20 (15; 28)	22 (15,5; 27)	0,702
Калий, ммоль/л	4,3 (4; 4,5)	4,4 (4,1; 4,7)	0,241
Натрий, ммоль/л	140 (139; 142)	141 (139; 142)	0,535
- Предоперационные данные инструментальных методов обследования до операции -			
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 53,7)	61,7 (58; 65,1)	0,092
иКДР, см/м^{2,}	24,2 (23,0; 25,3)	23,4 (21,7; 26,4)	0,132
иКСР, см/м^2	15,8 (15,3; 16,9)	15,4(14,2; 16,7)	0,913
иКСО, мл/м^2	20 (17; 24)	21 (17; 24)	0,839
иКДО, мл/м^2	52 (45; 60)	54 (48; 61)	0,137
Степень МН, ед	1 (1; 2)	1,5 (1; 2)	0,19
МЖП, мм	12 (10; 13)	12 (10; 13)	0,43

Индексированный объем ЛП, мл/м^2	61 (54; 69)	56 (45; 64)	**0,021***
Скорость в УЛП, см/с	34 (30; 43)	33 (30; 52)	0,842
- Интраоперационные данные -			
Длительность операции, мин	90 (80; 120)	90 (82; 110)	0,326
Длительность основного этапа, мин	37 (32; 42)	40 (30; 46,5)	0,666
Изоляция правого перешейка, n (%)	6 (10)	5 (5)	0,232
Изоляция всех ЛВ, n (%)	63 (100)	104 (100)	-
- Послеоперационные данные инструментальных методов обследования после операции -			
ФВ ЛЖ, %	58,6 (56; 60)	60 (57; 61,2)	0,269
иКСО, мл/м^2	19,7 (17,2; 23,3)	18,8 (16,2; 20,5)	0,422
иКДО, мл/м^2	46,8 (43,8; 51,2)	44,8 (40,0; 51,0)	0,841
Жидкость в полости перикарда, n (%)	5 (12)	9 (15)	0,637
Жидкость в плевральной полости, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ТИА/ОНМК, n (%)	0 (0)	1 (1)	0,444
- Отдаленные данные -			
Инсульт/ТИА/ОНМК, n (%)	3 (5)	1 (1)	0,120
Повторная госпитализация, n (%)	35 (57)	5 (5)	**<0,001***
Степень EHRA, балл	2 (2; 3)	0 (0; 0)	**<0,001***
CHA_2DS_2VASc, балл	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,415
HAS-BLED, балл	1 (1; 2)	1 (0; 2)	0,399
Кровотечение, n (%)	5 (8)	8 (8)	0,925
- Принимаемая медикаментозная терапия после операции -			
ААП 1А, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1В, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
ААП 1С, n (%)	22 (35)	34 (33)	0,771
ААП 2, n (%)	20 (32)	35 (34)	0,808
ААП 3, n (%)	40 (63)	47 (46)	**0,034***
ААП 4, n (%)	1 (1)	4 (4)	0,415
НОАК, n (%)	55 (87)	82 (79)	0,175

Варфарин, n (%)	0 (0)	4 (4)	0,128
БМКК, n (%)	10 (16)	24 (23)	0,253
Диуретики, n (%)	21 (33)	29 (28)	0,469
АСК, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Статины, n (%)	39 (62)	48 (46)	0,051

Примечание: непрерывные переменные представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном (Q1–Q3), а категориальные — в виде абсолютных значений (n) и долей (%).

Таким образом, в результате сравнительной оценки изучаемых клинических и лабораторно-инструментальных характеристик и проведенного статистического анализа, выявлены различия между группами с рецидивом ФП и без рецидива ФП после криоаблации по следующим параметрам: атеросклероз КА, длительность существования аритмии, индексированный объем ЛП, SIRI, SII, NLR.

Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ.

На основании полученных выше данных был проведен однофакторный, а затем многофакторный логистический регрессионный анализ для определения предикторов рецидива ФП и построения моделей прогнозирования.

Сначала выполнен однофакторный регрессионный анализ. Для каждого потенциального предиктора рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ), что представлено в таблице 3.22. В результате анализа выявлены статистически значимые независимые переменные, оказывающие влияние на риск рецидива ФП после первичной криоаблации.

Таблица 3.22. Данные однофакторного регрессионного анализа.

Параметр	ОШ (95% ДИ)	*p*
NLR	1,862 (1,241 – 2,795)	**0,001***
SII	1,002 (1,0005 –1,004)	**0,006***
Атеросклероз КА	3,57 (1,34 – 9,50)	**0,009***
иЛП	1,023 (1,001 – 1,046)	**0,036***
Длительность ФП	1,006 (1,0002 – 1,012)	**0,038***
SIRI	1,910 (0,983 – 3,712)	**0,046***

Таким образом, в результате однофакторного регрессионного анализа все предикторы продемонстрировали статистическую значимость. Повышение уровня NLR в крови было связано с увеличением риска рецидива ФП: при росте данного показателя на 1 единицу риск рецидива возрастал в 1,862 раза (95 % ДИ 1,241; 2,795; p = 0,001). Аналогично, повышение уровня SII ассоциировалось с увеличением риска рецидива ФП: при увеличении показателя на 1 единицу риск рецидива повышался в 1,002 раза (95 % ДИ 1,0005; 1,004; p = 0,006). Также повышение уровня SIRI в крови ассоциируется с увеличением риска рецидива ФП: при увеличении уровня показателя на 1 единицу риск возрастает в 1,910 раза (95% ДИ 0,983 – 3,712; p = 0,046). Наличие атеросклероза коронарных артерий также ассоциируется со значительно более высоким риском рецидива ФП – вероятность его развития увеличивается в 3,57 раза (95% ДИ 1,34 – 9,50; p=0,009). Повышение индексированного объема ЛП ассоциируется с возрастанием риска рецидива ФП: при увеличении значения показателя на 1 мл/м^2 риск рецидива возрастает в 1,023 раза (95% ДИ 1,001 – 1,046; p=0,036). Кроме того, увеличение длительности ФП связано с повышением риска рецидива аритмии: при увеличении продолжительности на 1 месяц риск рецидива возрастает в 1,006 раза (95% ДИ 1,0002–1,0121; p= 0,038).

В таблицах 3.23–3.25 представлены многофакторные регрессионные модели, включающие все значимые предикторы риска рецидива ФП, выявленные ранее. В каждой модели последовательно использовались различные маркеры воспаления: SIRI, SII и NLR.

Таблица 3.23. Многофакторная регрессионная модель для оценки риска развития рецидива ФП у больных после криоаблации ЛВ [с учетом уровня SII (χ^2 =28,804; p<0,0001)]

Фактор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	OR	95% ДИ
Атеросклероз КА	1,751	0,623	7,910	**0,005***	5,762	1,7003-19,523
SII	0,003	<0,001	7,463	**0,006***	1,003	1,0008-1,0046
Длительность ФП	0,009	0,004	6,071	**0,014***	1,009	1,0018-1,0163
иЛП	0,023	0,012	3,455	0,063	1,023	1,9988-1,0476

Примечание: OR – odds ratio – отношение шансов

Таблица 3.24. Многофакторная регрессионная модель для оценки риска развития рецидива ФП у больных после криоаблации ЛВ [с учетом уровня SIRI (χ^2=24,404; p=0,0001)]

Фактор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	OR	95% ДИ
Атеросклероз КА	1,698	0,623	7,441	**0,006***	5,464	1,6128-18,512
Длительность ФП	0,009	0,004	6,106	**0,014***	1,009	1,0018-1,0161
иЛП	0,024	0,012	3,968	**0,046***	1,0242	0,0004-1,0485
SIRI	0,759	0,383	3,938	**0,047***	2,136	1,0094-4,5217

Примечание: OR – odds ratio – отношение шансов

Таблица 3.25. Многофакторная регрессионная модель для оценки риска развития рецидива ФП у больных после криоаблации ЛВ [с учетом уровня NLR (χ^2 =31,969; p<0,0001)]

Фактор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	p	OR	95% ДИ
NLR	0,772	0,248	9,719	**0,002***	2,165	1,3320-3,5173
Атеросклероз КА	1,865	0,629	8,789	**0,003***	6,458	1,8815-22,163
Длительность ФП	0,009	0,004	6,039	**0,014***	1,009	1,0018-1,0162
иЛП	0,023	0,012	3,646	0,056	1,024	0,9994-1,0484

Примечание: OR – odds ratio – отношение шансов

В многофакторной регрессионной модели статистически значимыми предикторами рецидива ФП оказались атеросклероз коронарных артерий, длительность анамнеза аритмии, повышенный индексированный объем ЛП по данным КТ, а также маркеры воспаления SII, NLR и SIRI.

Далее был выполнен анализ с построением ROC-кривых для каждого из этих показателей. На основании полученных результатов определены пороговые значения, отражающие их прогностическую значимость в отношении развития рецидива ФП после криоаблации.

Таблица 3.26. Результаты ROC- анализа для определения пороговых значений исходных уровней биомаркеров воспаления, ассоциированных с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде

Параметр	Точка «cut-off»	AUC (ДИ)	Se	Sp	p
NLR	>1,59	AUC 0,644 (0,566 – 0,716)	68,3	55,8	***0,001****
SII	> 365,8	AUC 0,623 (0,545 – 0,697	63,5	57,7	***0,006****
SIRI	> 0, 84	AUC 0,609 (0,530 – 0,683)	66,7	58,7	***0,014****
AISI	>170,4	AUC 0,587 (0,508 – 0,662)	69,8	54,8	*0,053*
MLR	≤0,31	AUC 0,516 (0,437 – 0,594)	85,7	25	0,727
PLR	≤130,7	AUC 0,511 (0,433 – 0,589)	77,8	29,8	0,805

Примечание: Se- чувствительность, Sp- специфичность

Согласно ROC-анализу, пороговое значение для исходного уровня SII >365,8 (AUC 0,623 (0,545 – 0,697), p = 0,006) ассоциировано с рецидивом ФП после операции со специфичностью 57,7% и чувствительностью 63,5% (рис.3.7).

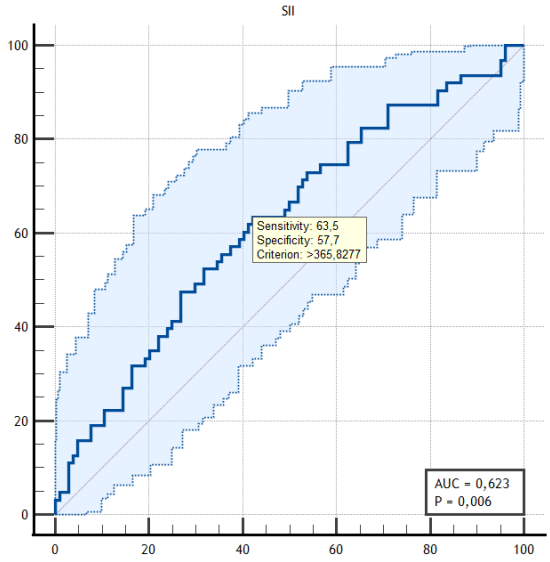


Рисунок 3.7. ROC-кривая определения порогового значения исходного уровня SII, ассоциированного с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

В результате проведения ROC-анализа получено пороговое значение для исходного уровня SIRI: значение >0, 84 (AUC 0,609 (0,530 – 0,683), p = 0,014) ассоциировано с рецидивом ФП после операции со специфичностью 58,7% и чувствительностью 66,7% (рис. 3.8).

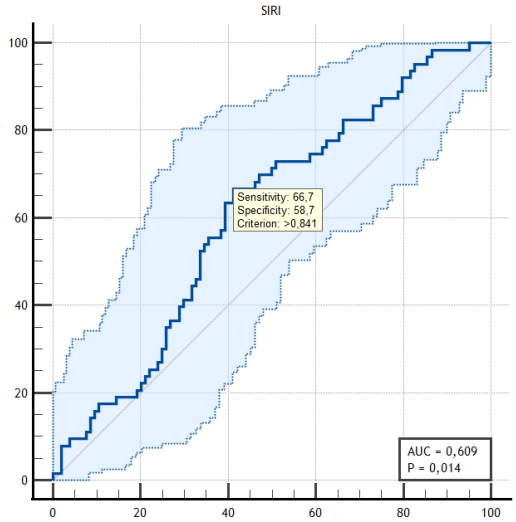


Рисунок 3.8. ROC-кривая определения порогового значения исходного уровня SIRI, ассоциированного с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

По данным ROC- анализа пороговое значения для уровня NLR >1,59 (AUC 0,644 (0,566 – 0,716), p = 0,001) ассоциировано с рецидивом ФП после операции со специфичностью 55,8% и чувствительностью 68,3% (рисунок 3.9).

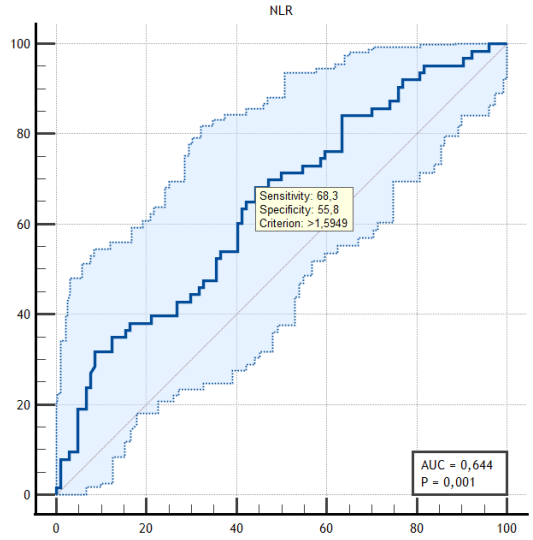


Рисунок 3.9. ROC-кривая определения порогового значения исходного уровня NLR, ассоциированного с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

Что касается таких маркеров воспаления, как AISI, MLR, PLR, по результатам ROC-анализа не получено статистически значимой диагностической ценности для определения пороговых значений (рис. 3.10-3.12).

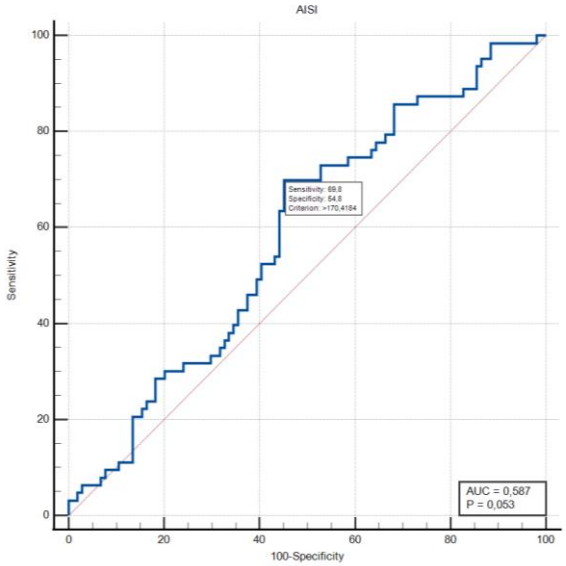


Рисунок 3.10. ROC-кривая определения порогового значения исходного уровня AISI, ассоциированного с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

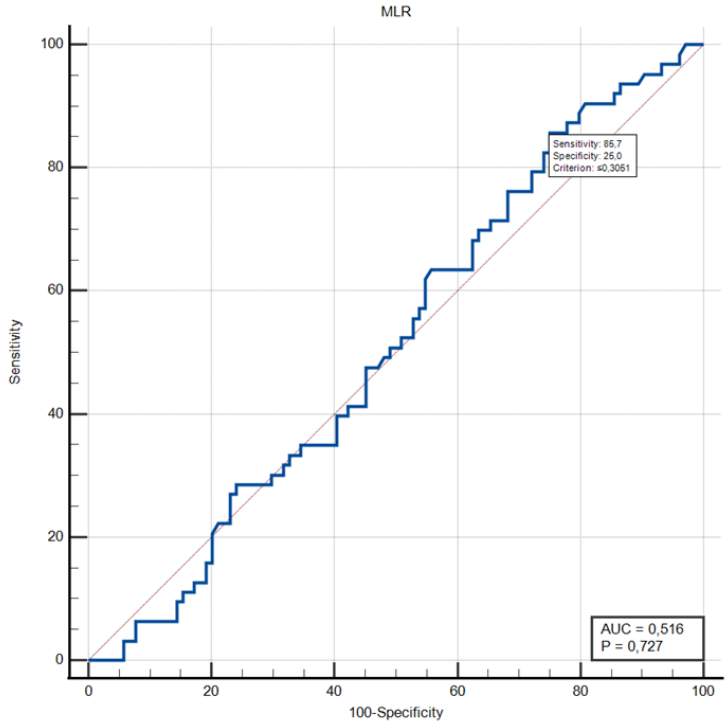


Рисунок 3.11. ROC-кривая определения порогового значения исходного уровня MLR, ассоциированного с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

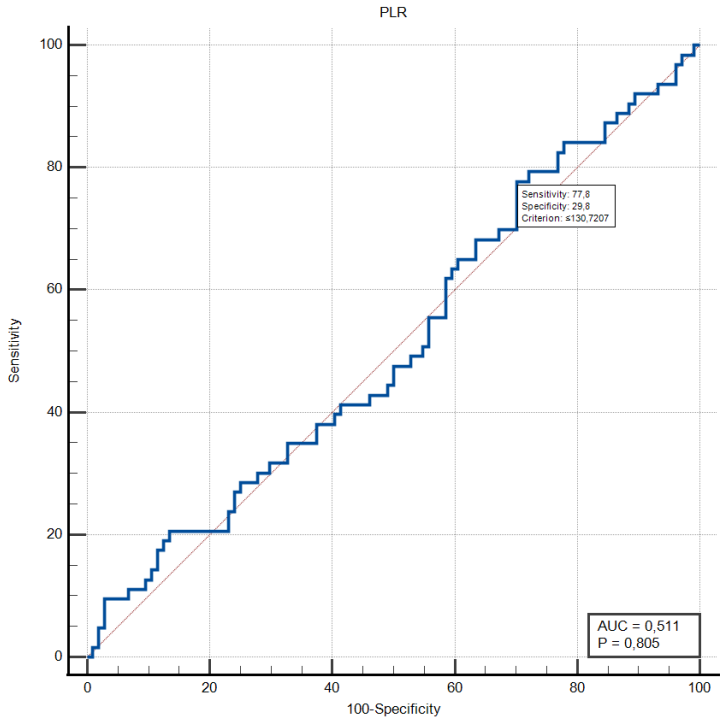
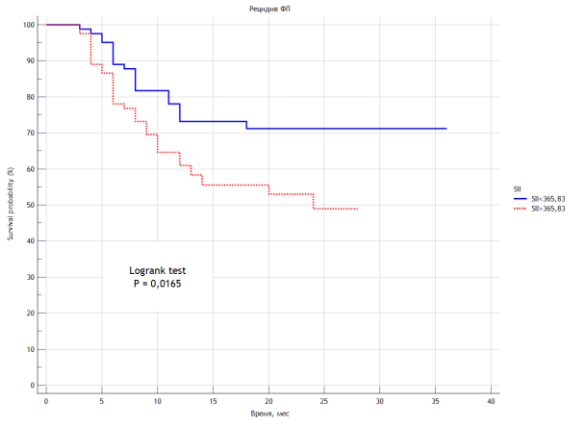


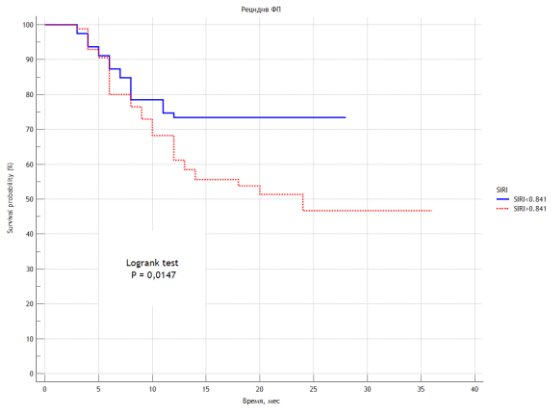
Рисунок 3.12. ROC-кривая определения порогового значения исходного уровня PLR, ассоциированного с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

Затем согласно полученным пороговым значениям изучаемых маркеров воспаления, вся выборка была разделена на две группы: с уровнем маркера выше и ниже порога повышенного риска. Для сравнения этих групп были построены кривые выживаемости Каплана–Мейера по первичной конечной точке (рецидив ФП), статистическая значимость различий оценивалась с помощью критерия Logrank test. Анализ показал, что пациенты с повышенными уровнями SII демонстрировали достоверно более высокую частоту рецидива по сравнению с пациентами с низким уровнем маркера (Logrank test, p = 0,017). Аналогичные результаты наблюдались относительно SIRI (Logrank test, p = 0,015) и NLR (Logrank test, p = 0,008), что подчёркивает прогностическую значимость этих маркеров для оценки риска рецидива заболевания (Рис. 3.13 (А, Б, В)).

А)



Б)



В)

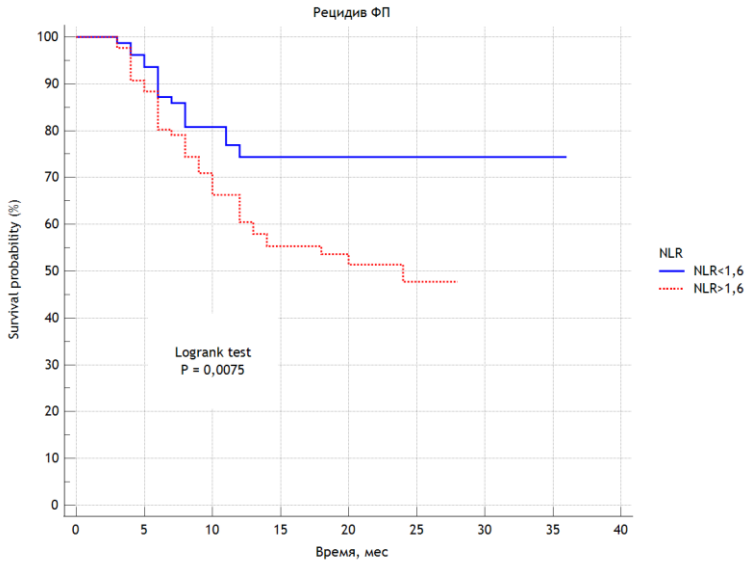


Рисунок 3.13. Сравнение кривых Каплана-Майера развития рецидива ФП после процедуры криоаблации ЛВ в группах: А) SIRI>0,841 против SIRI <0,841 Б) SII>365,83 против SII<365,83 В) NLR>1,6 против NLR<1,6.

Оценка прогностической значимости маркеров воспаления по вторичным клиническим конечным точкам

Для оценки прогностической значимости изучаемых маркеров воспаления был проведен ROC-анализ относительно вторичных конечных точек. К исходам были отнесены осложнения, способные существенно повлиять на качество жизни пациентов и отдаленный прогноз, такие как: инсульт, кровотечение, повторная госпитализация, повторная операция.

Результаты ROC-анализа показали, что ни один из исследованных маркеров воспаления не обладал статистически значимой прогностической ценностью для прогнозирования вторичных событий. Таким образом, несмотря на известную роль воспаления в патогенезе ФП и сердечно-сосудистых осложнений, в данной когорте пациентов биомаркеры не обеспечивают надежной стратификации риска по указанным исходам (рис. 3.14–3.37).

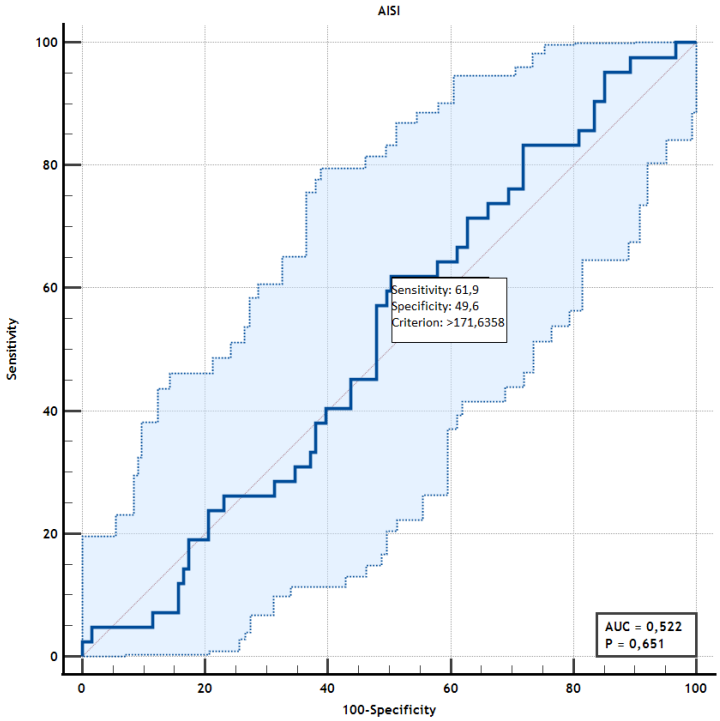


Рисунок 3.14. ROC-кривая уровня AISI, ассоциированного с госпитализацией в отдаленном периоде (AUC 0,522; p= 0,651).

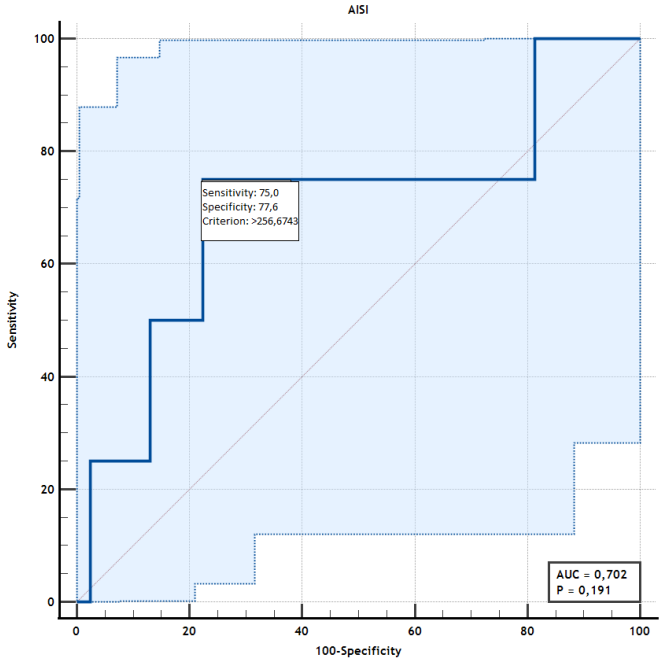


Рисунок 3.15. ROC-кривая уровня AISI, ассоциированного с развитием инсульта в отдаленном периоде (AUC 0,702; p= 0,191).

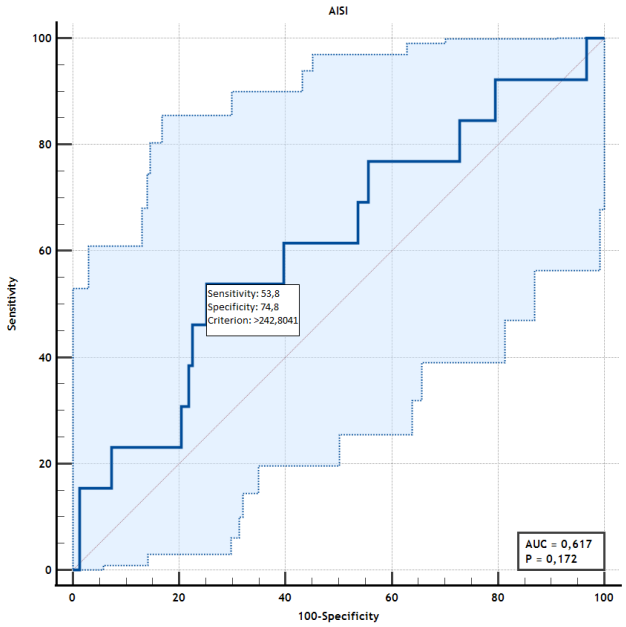


Рисунок 3.16. ROC-кривая уровня AISI, ассоциированного с развитием кровотечения в отдаленном периоде (AUC 0,617; p= 0,172).

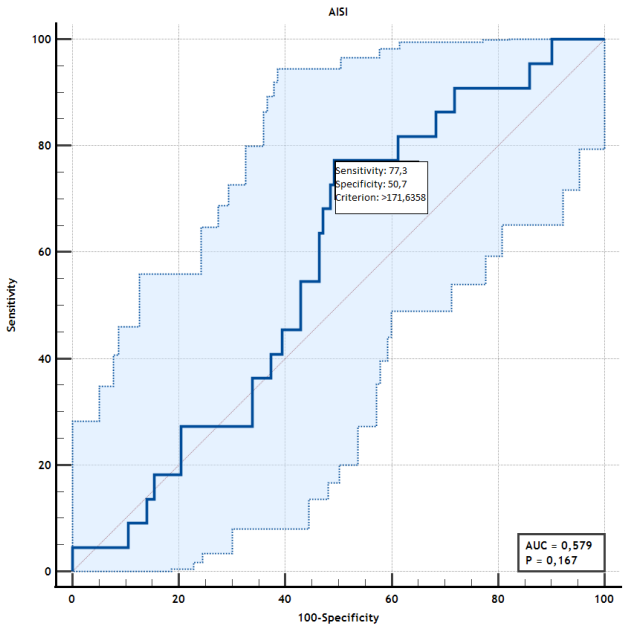


Рисунок 3.17. ROC-кривая уровня AISI, ассоциированного с повторной операцией в отдаленном периоде (AUC 0,579; p= 0,167).

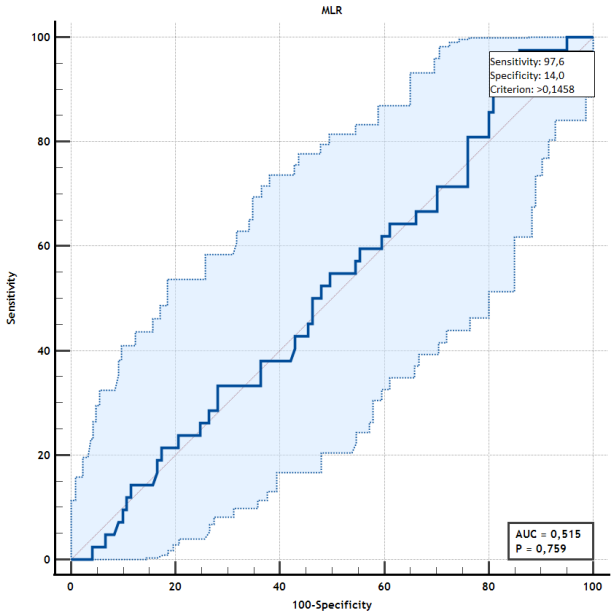


Рисунок 3.18. ROC-кривая уровня MLR, ассоциированного с госпитализацией в отдаленном периоде (AUC 0,515; p= 0,759).

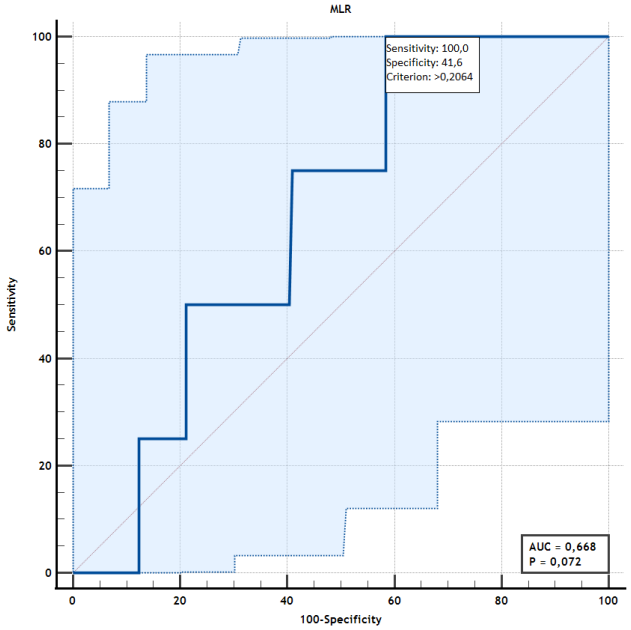


Рисунок 3.19. ROC-кривая уровня MLR, ассоциированного с развитием инсульта в отдаленном периоде (AUC 0,668; p= 0,772).

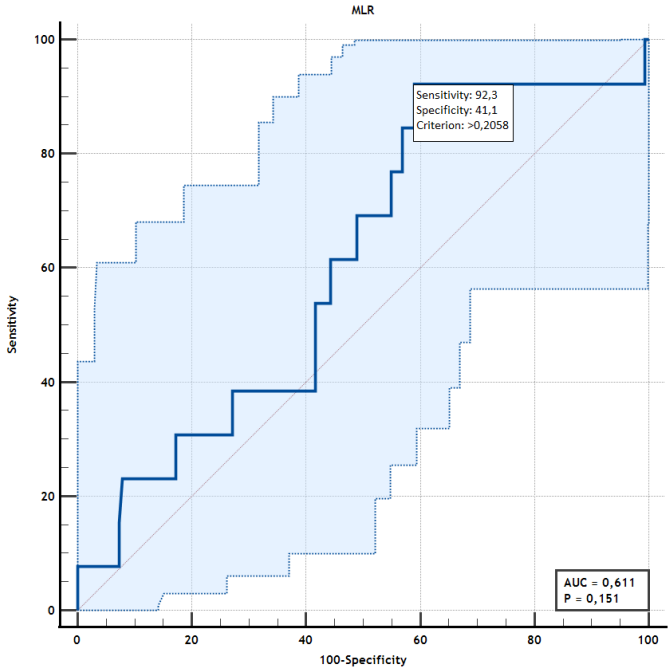


Рисунок 3.20. ROC-кривая уровня MLR, ассоциированного с развитием кровотечения в отдаленном периоде (AUC 0,611; p= 0,151).

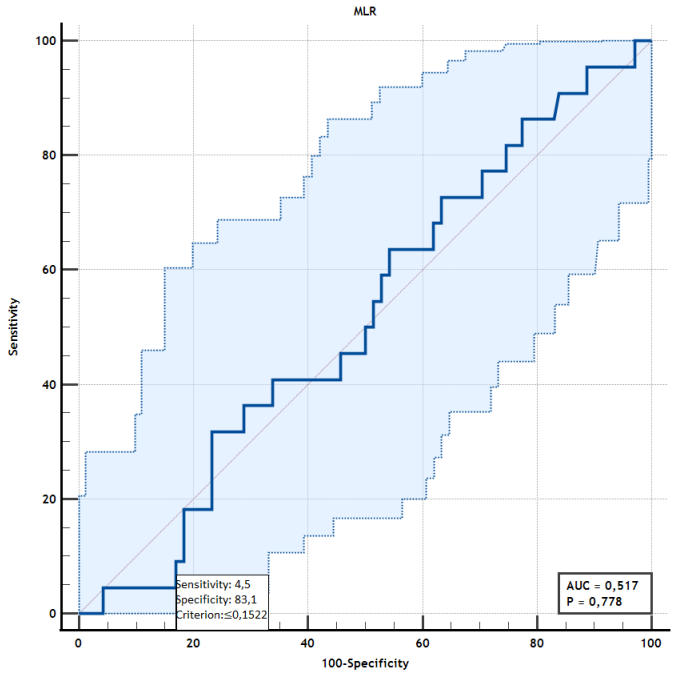


Рисунок 3.21. ROC-кривая уровня MLR, ассоциированного с повторной операцией в отдаленном периоде (AUC 0,517; p= 0,778).

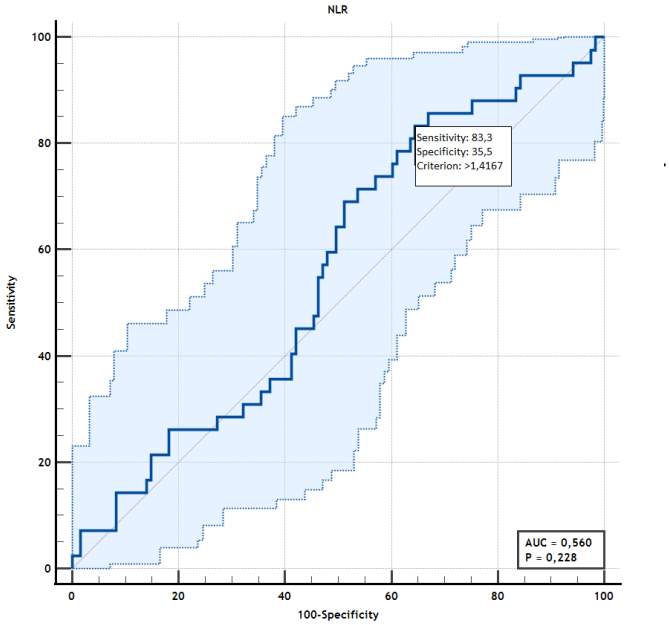


Рисунок 3.22. ROC-кривая уровня NLR, ассоциированного с госпитализацией в отдаленном периоде (AUC 0,560; p= 0,228).

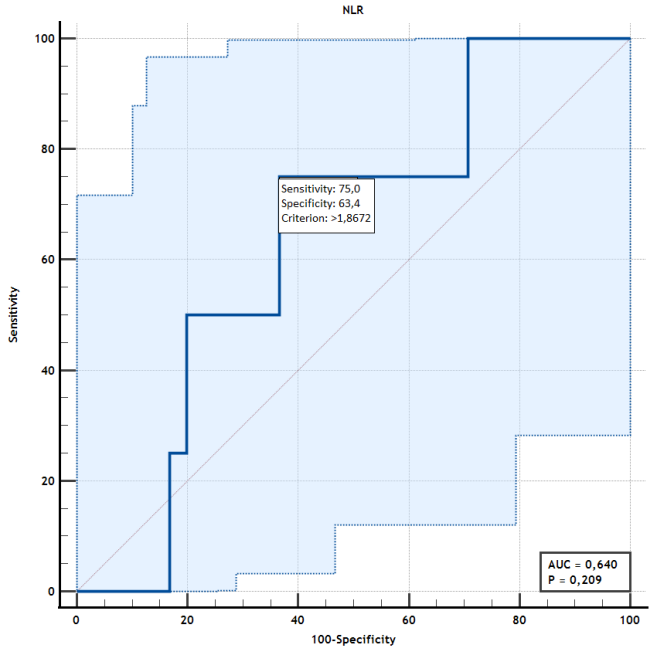


Рисунок 3.23. ROC-кривая уровня NLR, ассоциированного с развитием инсульта в отдаленном периоде (AUC 0,640 p= 0,209).

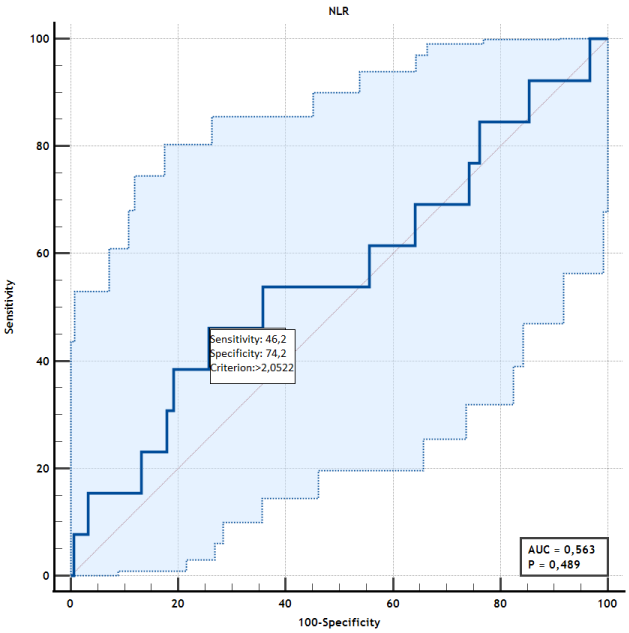


Рисунок 3.24. ROC-кривая уровня NLR, ассоциированного с развитием кровотечения в отдаленном периоде (AUC 0,563 p= 0,489).

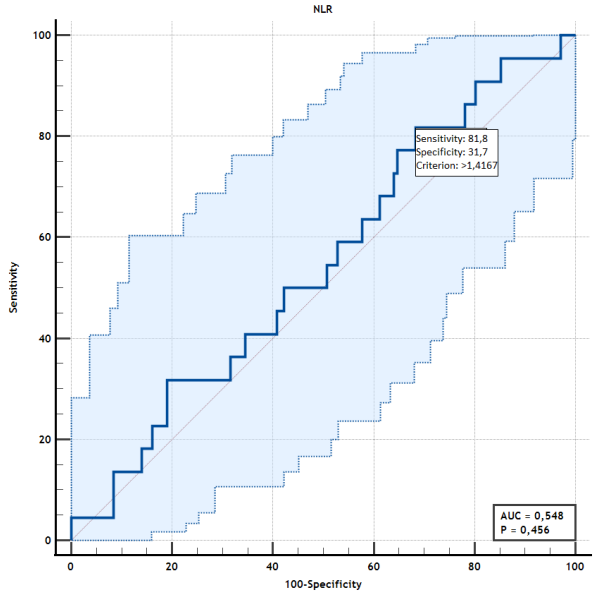


Рисунок 3.25. ROC-кривая уровня NLR, ассоциированного с повторной операцией в отдаленном периоде (AUC 0,548; p= 0,456).

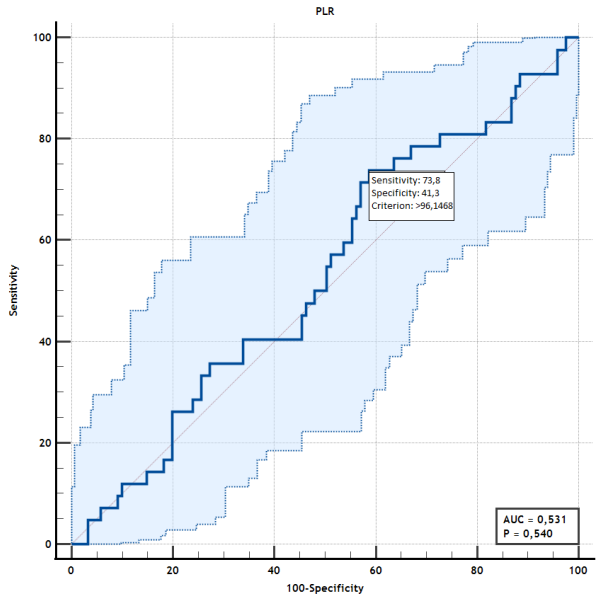


Рисунок 3.26. ROC-кривая уровня PLR, ассоциированного с госпитализацией в отдаленном периоде (AUC 0,531; p= 0,540).

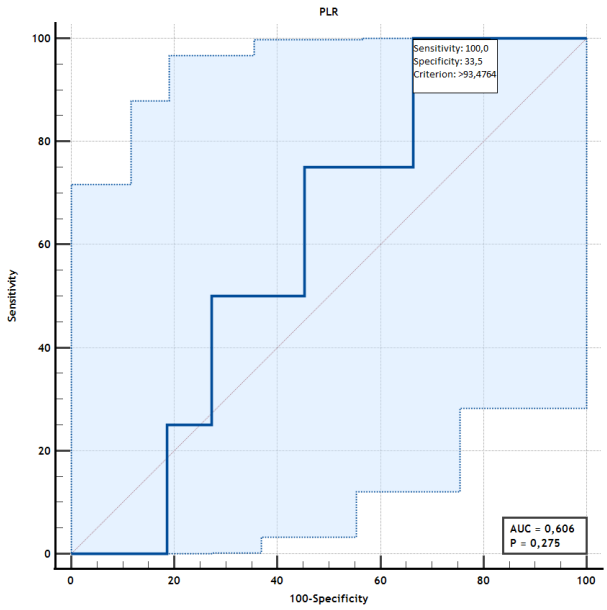


Рисунок 3.27. ROC-кривая уровня PLR, ассоциированного с развитием инсульта в отдаленном периоде (AUC 0,606; p= 0,275).

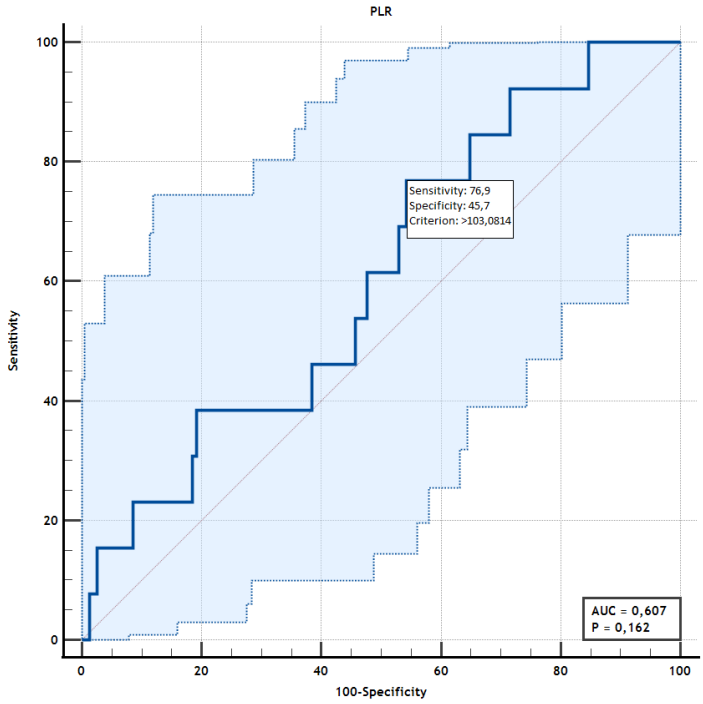


Рисунок 3.28. ROC-кривая уровня PLR, ассоциированного с развитием кровотечения в отдаленном периоде (AUC 0,607; p= 0,162).

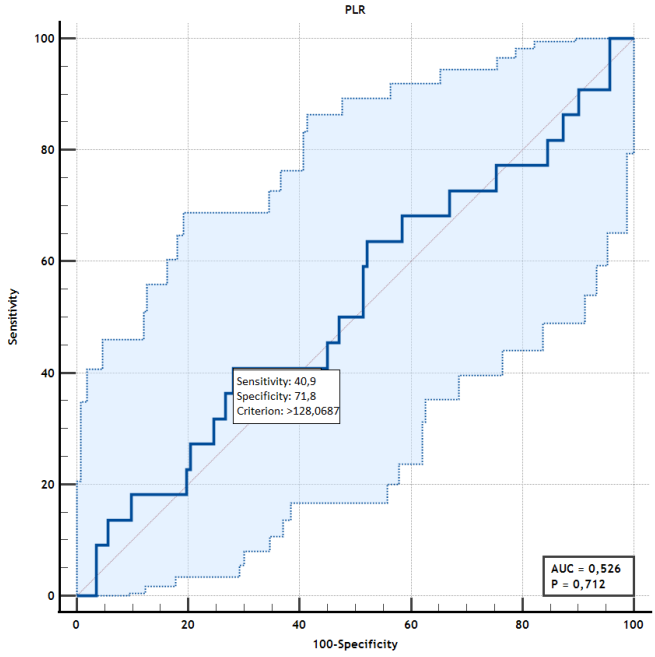


Рисунок 3.29. ROC-кривая уровня PLR, ассоциированного с повторной операцией в отдаленном периоде (AUC 0,526; p= 0,712).

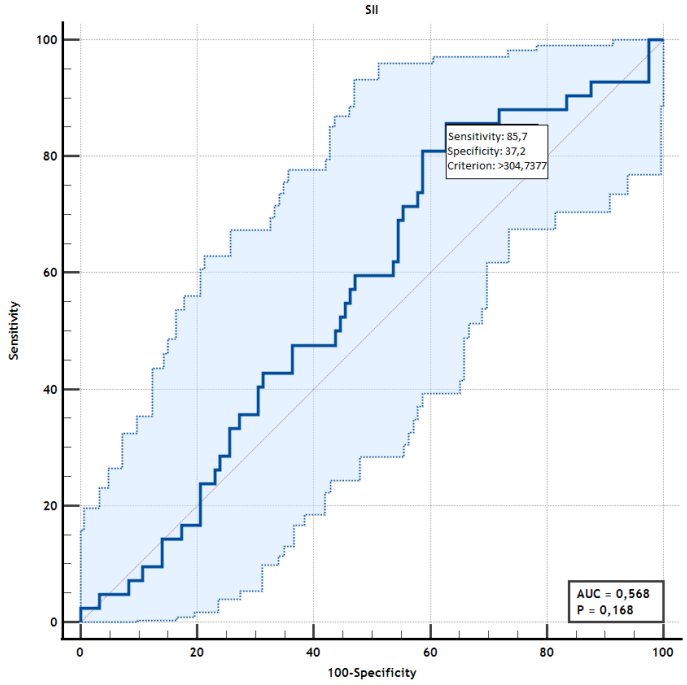


Рисунок 3.30. ROC-кривая уровня SII, ассоциированного с госпитализацией в отдаленном периоде (AUC 0,568; p= 0,168).

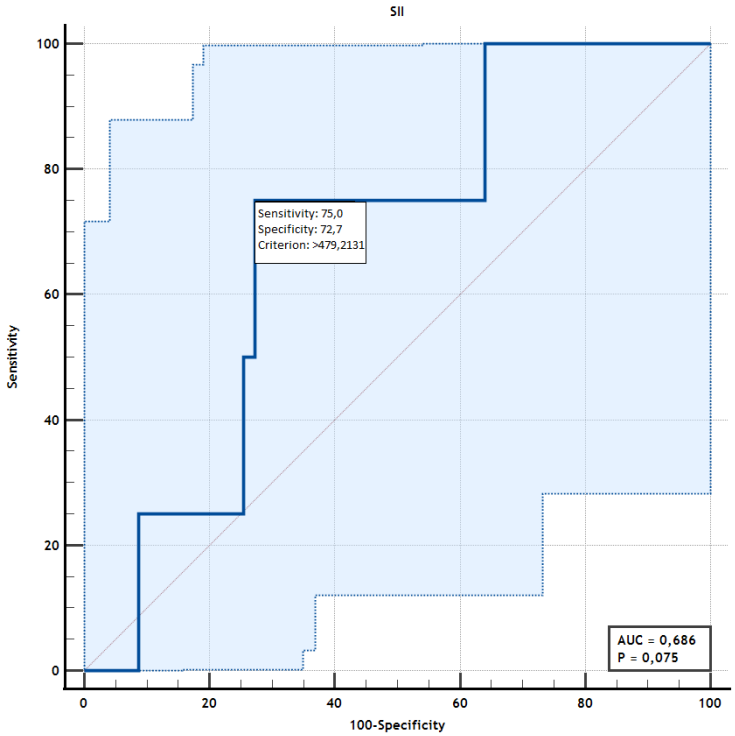


Рисунок 3.31. ROC-кривая уровня SII, ассоциированного с развитием инсульта в отдаленном периоде (AUC 0,686; p= 0,075).

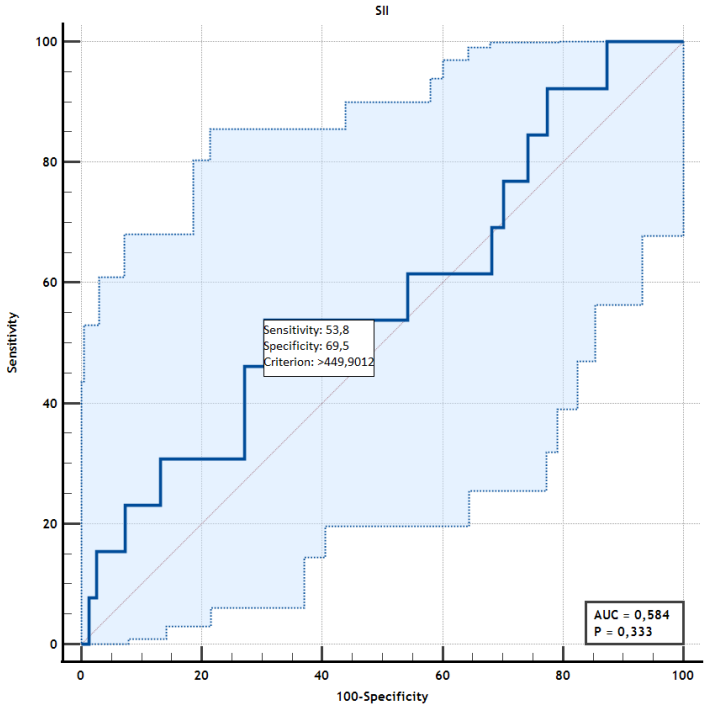


Рисунок 3.32. ROC-кривая уровня SII, ассоциированного с развитием кровотечения в отдаленном периоде (AUC 0,584; p= 0,333).

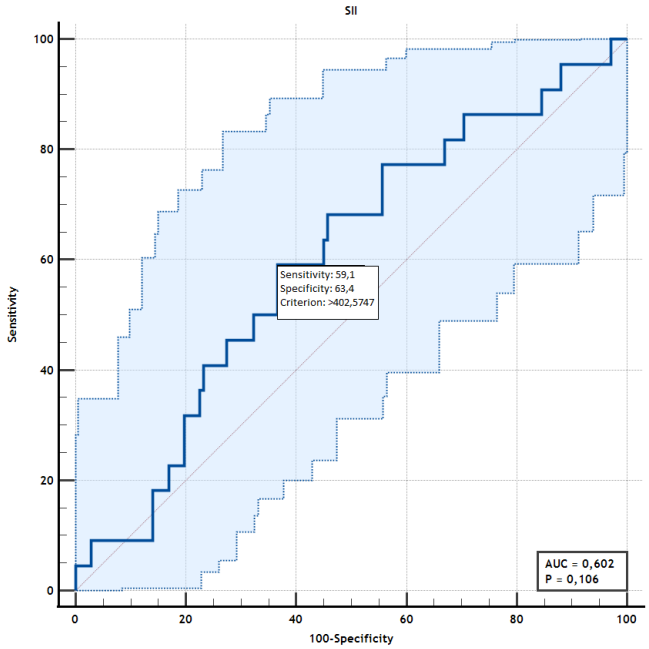


Рисунок 3.33. ROC-кривая уровня SII, ассоциированного с повторной операцией в отдаленном периоде (AUC 0,602; p= 0,106).

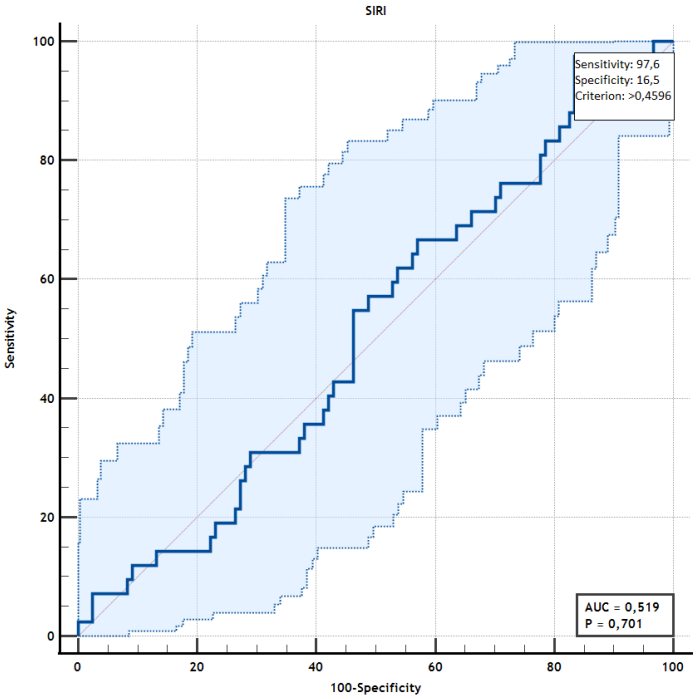


Рисунок 3.34. ROC-кривая уровня SIRI, ассоциированного с госпитализацией в отдаленном периоде (AUC 0,519; p= 0,701).

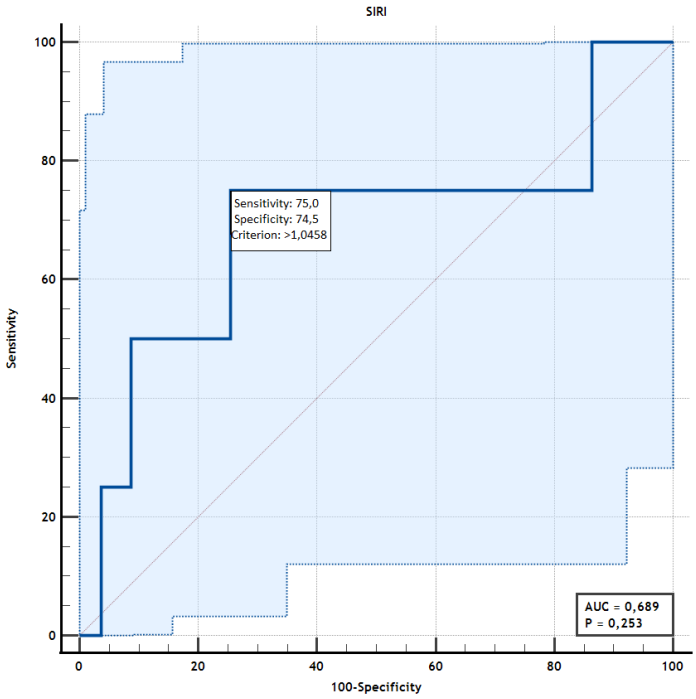


Рисунок 3.35. ROC-кривая уровня SIRI, ассоциированного с развитием инсульта в отдаленном периоде (AUC 0,689; p= 0,253).

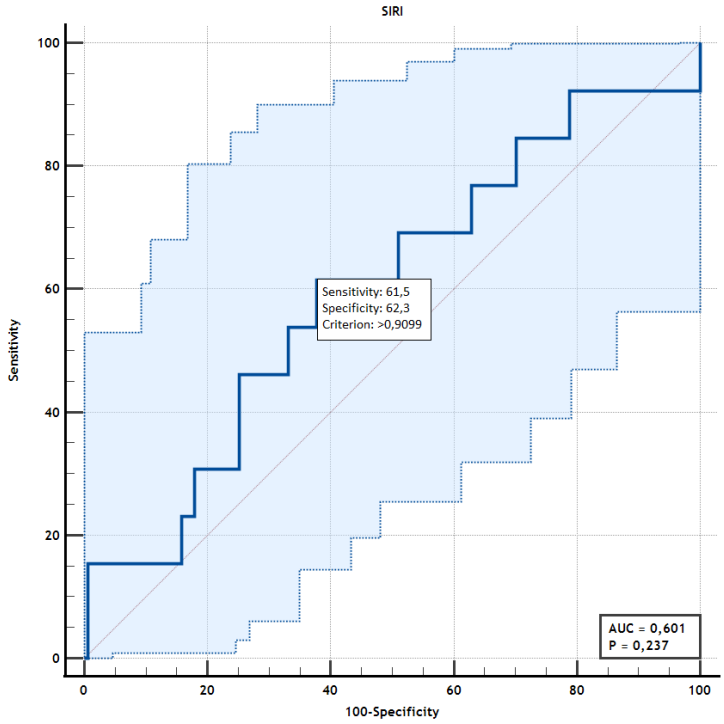


Рисунок 3.36. ROC-кривая уровня SIRI, ассоциированного с развитием кровотечения в отдаленном периоде (AUC 0,601; p= 0,237).

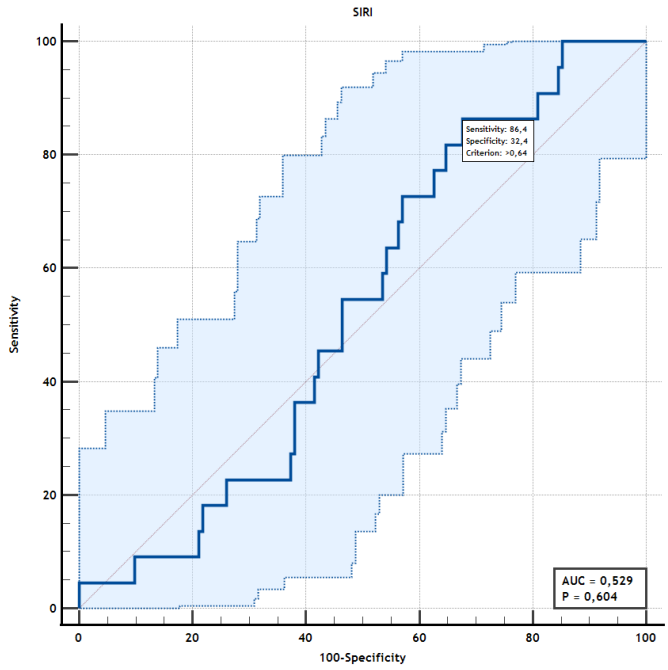


Рисунок 3.37. ROC-кривая уровня SIRI, ассоциированного с повторной операцией в отдаленном периоде (AUC 0,529; p= 0,604).

Клинические примеры применения индексов системного воспаления для прогнозирования рецидива ФП после первичной процедуры криобаллонной изоляции устьев легочных вен.

Для демонстрации практического применения результатов диссертационного исследования представлены два клинических наблюдения пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, которым была выполнена первичная криоаблация легочных вен.

Пациенты сопоставимы по полу, возрасту, длительности анамнеза аритмии, сопутствующей артериальной гипертензии, баллам тромбоэмболического и геморрагического риска, по основным инструментальным (ЭхоКГ, КТ) показателям, отражающим ремоделирование камер сердца, а также по принимаемой медикаментозной терапии до и после вмешательства. Основное различие между пациентами заключалось в уровнях индексов системного воспаления.

Пациент №1 (случай рецидива ФП)

Женщина 67 лет с пароксизмальной формой ФП длительностью 3 года.

- ИМТ составил 30,4 кг/м^2. По шкале CHA_2DS_2VASc - 4 балла, HAS-BLED - 2 балла. Из сопутствующих заболеваний отмечается АГ.
- Медикаментозная терапия до вмешательства: антиаритмический препарат 3 класса, НОАК, диуретик, статин.
- Инструментальные показатели: иКСО – 24,4 мл/м^2; иКДО – 65,3 мл/м^2; иЛП 55,2 мл/м^2; митральная недостаточность – 2 степени.
- Лабораторные показатели: гемоглобин – 126 г/л; гематокрит – 39,52%; лейкоциты – 8,36 х10^9/л; креатинин - 73,3 мкмоль/л; калий – 4 ммоль/л; глюкоза крови – 5,12 ммоль/л.
- Маркеры воспаления: **SIRI – 1,32**; **SII- 748,67**; AISI- 389,31; **NLR - 2,53**; PLR - 119,6; MLR - 0,21. Все ключевые индексы воспаления превышали пороговые значения, ассоциированные с повышенным риском рецидива ФП (SIRI> 0,841, SII> 365,83, NLR> 1,59).

После выполнения первичной криобаллонной изоляции легочных вен у пациентки через 6 месяцев зарегистрирован рецидив ФП.

Пациент №2 (случай отсутствия рецидива)

Женщина 65 лет с пароксизмальной формой ФП длительностью 3,5 года.

- ИМТ составил 34,1 кг/м^2. По шкале CHA_2DS_2VASc - 4 балла, HAS-BLED - 2 балла. Из сопутствующих заболеваний отмечается АГ.
- Медикаментозная терапия до вмешательства: антиаритмический препарат 3 класса, НОАК, статин.
- Инструментальные показатели: иКСО – 19,6 мл/м^2; иКДО – 61,2 мл/м^2; иЛП 52,8 мл/м^2; митральная недостаточность – 2 степени.
- Лабораторные показатели: гемоглобин – 129,7 г/л; гематокрит – 40,9%; лейкоциты – 5,49 х10^9/л; креатинин – 78,5 мкмоль/л; калий – 4,1 ммоль/л; глюкоза крови - 5,63 ммоль/л.
- Маркеры воспаления: **SIRI - 0,23**; **SII- 218,81**; AISI- 59,08; **NLR - 0,86**; PLR - 93,91; MLR - 0,10. Все ключевые маркеры воспаления находились ниже пороговых значений, ассоциированных с повышенным риском рецидива.

После выполнения первичной криобаллонной изоляции легочных вен в течение 12 месяцев наблюдения рецидив ФП не зарегистрирован.

Заключение. Несмотря на сопоставимость пациентов по клинико-демографическим и лабораторно-инструментальным параметрам, у них отмечались различия в выраженности системного воспаления. Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют практическое значение системных воспалительных маркеров (SIRI, SII, NLR) в прогнозировании рецидива ФП после первичной криобаллонной аблации.

Полученные результаты подтверждают выводы диссертационного исследования о том, что повышение уровней данных маркеров может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор развития рецидива аритмии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фибрилляция предсердий представляет собой глобальную медико-социальную проблему, будучи наиболее распространенной суправентрикулярной тахиаритмией в кардиологической практике. Непосредственная клиническая значимость ФП обусловлена ее устойчивой ассоциацией с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, среди которых ведущее место занимают ТЭО (прежде всего, ишемический инсульт), прогрессирование хронической сердечной недостаточности, стойкое снижение качества жизни, а также увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности [144-146]. Согласно данным современной литературы, распространённость фибрилляции предсердий в популяции составляет 2–4%, при этом прогнозируется дальнейший рост данного показателя, в том числе вследствие увеличения продолжительности жизни населения [147].

В возникновении и прогрессировании ФП участвует множество взаимодействующих механизмов, однако в последние годы всё большее внимание уделяется роли воспаления [148-150]. В ряде исследований зафиксировано статистически значимое повышение концентрации ключевых провоспалительных медиаторов, включая СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли и др., у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [151, 152]. Более того, данные литературы указывают на наличие положительной корреляции между активностью воспалительного процесса и тяжестью течения аритмии: наиболее высокие уровни маркеров воспаления наблюдаются у пациентов с постоянной и персистирующей формами ФП, тогда как при пароксизмальной форме их концентрации, как правило, ниже [153].

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске доступных, объективных и воспроизводимых маркеров системного воспаления, позволяющих количественно отражать активность системного воспаления и его

вклад в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний [91, 154, 155]. Индексы системного воспаления, рассчитываемые на основе стандартного клинического анализа крови, такие как SII, SIRI и AISI демонстрируют потенциал для прогнозирования неблагоприятных исходов у кардиологических пациентов. По данным последних исследований, повышенный уровень SII рассматривается как значимый прогностический показатель при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, он ассоциирован с наличием гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий у больных ИБС [156], с неблагоприятными исходами у пациентов со стенозом аортального клапана после чрескожной транскатетерной имплантацией клапана [157], у лиц с хронической стабильной ИБС [158], а также у пациентов, страдающих гипертрофической кардиомиопатией [159]. Однако прогностическая значимость и роль данных маркеров в оценке степени воспаления в контексте первичной криобаллонной изоляции устьев ЛВ изучены недостаточно, что и определяет актуальность настоящего исследования.

В рамках проведённого исследования статистически значимых различий по значениям воспалительных индексов (SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, MLR) между пациентами с пароксизмальной и персистирующей формами ФП выявлено не было. Отсутствие межгрупповых различий сохранялось как при исходном анализе, так и после проведения статистической коррекции с учётом клинических факторов, потенциально влияющих на показатели воспаления [171].

Полученные данные не согласуются с результатами ряда опубликованных исследований, в которых сообщается о различиях уровней воспалительных биомаркеров в зависимости от клинической формы ФП. Так, в исследовании S.E. Ömür и соавт. [105], включавшем 752 пациента, была продемонстрирована статистически значимая ассоциация между формой ФП и уровнями воспалительных биомаркеров. Авторами проведено сравнение уровней

воспалительных индексов у пациентов с пароксизмальной (n = 145), персистирующей (n = 206) формами ФП и в контрольной группе с СР (n = 140). При этом группы статистически значимо различались по возрасту, а также по ряду лабораторных и инструментальных показателей. Кроме того, частота таких коморбидных состояний, как СД и ИБС, в исследуемой когорте достигала 30-35%, тогда как в нашем исследовании она была существенно ниже (12% и 19% соответственно). В нашей работе для обеспечения сопоставимости групп были изначально применены строгие критерии отбора, а также использован метод PSM, что позволило минимизировать влияние исходных различий между сравниваемыми подгруппами на конечный результат, что снижало риск его искажения. В отличие от нашего подхода, в исследовании Ömür et al. корректировка на гетерогенность клинических и лабораторных параметров не проводилась. Тем не менее, авторы зафиксировали статистически значимые различия между группами по показателям воспаления. Так, медианные значения NLR составили 4,53 (0,27–17,94) для персистирующей ФП, 3,09 (0,40–11,0) — для пароксизмальной и 2,34 (0,61–13,51) — в контрольной группе ($p < 0,05$). Похожие различия выявлены и по PLR: 209,71 (40,73–604), 188,51 (53,95–617,46) и 130,40 (26,42–680,39) соответственно ($p < 0,05$). Для индекса SII значения составили 1569,54 (139–6069), 1035,09 (133–4013) и 629,47 (104–4695) соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, в данном исследовании выявлена зависимость маркеров хронического воспаления от длительности бремени и формы ФП, при этом минимальные значения регистрировались у лиц с СР.

Сопоставимые результаты, указывающие на связь формы ФП с уровнем воспалительных маркеров, представлены в работе A. Naser и соавт. [160]. В данном исследовании, включившем 453 пациента, у лиц с постоянной формой ФП (n=315) по сравнению с пароксизмальной (n=138) были достоверно выше медианные значения PLR (133,94 [98,15–180,95] против 109,75 [90,46–139,90]; $p<0,001$), NLR (2,39 [1,85–3,47] против 1,86 [1,36–2,57]; $p<0,001$) и SII (562,50

[386,41–897,66] против 444,11 [309,25–601,12]; p<0,001). Важно отметить, что группы в этом исследовании также различались по возрасту (73,44±8,98 против 70,32±8,26 лет; p=0,001) и частоте СД (41,6% против 26,1%), что потенциально могло выступать значимым искажающим фактором, влияющим на уровни изучаемых индексов. Таким образом, наблюдаемые различия могут отражать не столько специфику формы аритмии, сколько влияние возраста и коморбидного фона.

Важно отметить, что, помимо различий в дизайне и методологическом подходе, указанные исследования не предусматривали корректирующих статистических методов для учета межгрупповой гетерогенности. Кроме того, обращает на себя внимание широкий диапазон абсолютных значений воспалительных маркеров в различных выборках. В работе Ömür S.E. et al. [105] медиана SII составила 1569,54 при персистирующей и 1035,09 при пароксизмальной форме ФП. В исследовании Naser A. et al. [160] эти показатели были существенно ниже — 562,50 и 444,11 соответственно. В нашей когорте значения SII оказались ещё ниже: 373 (294; 551) при персистирующей и 347 (284; 522) при пароксизмальной форме. Такая значительная разница в абсолютных цифрах, достигающая нескольких порядков, убедительно свидетельствует о выраженной методологической и клинической гетерогенности исследуемых популяций в разных работах [171].

Действительно, полученные нами результаты противоречат выводам упомянутых исследований. Мы полагаем, что это расхождение может быть объяснено фундаментальными различиями в характеристиках когорт. В исследованиях, сообщающих о высоких уровнях биомаркеров, вероятно, была включена популяция с более тяжёлым профилем коморбидности, в частности, с высокой распространённостью ишемической болезни сердца и системного атеросклероза. Известно, что само наличие атеросклероза ассоциировано со стойким повышением уровня системного воспаления [161, 162]. Следовательно,

более высокие абсолютные значения маркеров в этих работах могут в значительной степени отражать не специфику формы ФП, а общий воспалительный фон, обусловленный сопутствующей кардиоваскулярной патологией.

Учитывая приведённые методологические расхождения и неоднородность данных в современной литературе, формулирование окончательных выводов о наличии или отсутствии связи между уровнями комплексных воспалительных индексов и клинической формой фибрилляции предсердий представляется преждевременным. Необходимы дальнейшие исследования с более крупными и клинически однородными выборками, что позволит повысить надёжность получаемых результатов.

В рамках второй задачи в нашем исследовании была изучена взаимосвязь между уровнями биомаркеров системного воспаления и клиническими характеристиками у пациентов с ФП, которым планировалось проведение катетерной аблации лёгочных вен. Для оценки возможных ассоциаций мы разделили выборку на тертили по уровням каждого из изучаемых индексов и провели сравнительный анализ клинических параметров между группами. Применение такой методики обосновано с точки зрения статистики: тертилизация позволяет выявить скрытые тренды в условиях ненормального распределения данных, что часто встречается в клинических выборках [163].

При анализе распределения пациентов по тертилям индекса SIRI выявлена достоверная ассоциация с полом: по мере увеличения уровня SIRI возрастала доля мужчин. В то же время значимых различий по форме и длительности ФП в зависимости от уровня данного маркера также не отмечено. Полученные данные могут указывать на существование гендерных различий в выраженности системного воспалительного ответа при ФП, однако требуют подтверждения в более масштабных исследованиях. В то же время SII продемонстрировал статистически значимую ассоциацию с длительностью анамнеза ФП:

наименьшая продолжительность заболевания наблюдалась у пациентов первого тертиля, что, возможно, отражает более раннюю стадию воспалительного процесса. Это может свидетельствовать о нарастании выраженности воспалительного ответа по мере хронизации аритмии.

При анализе распределения характеристик пациентов по тертилям индексов PLR и MLR выявлены интересные закономерности. Так, наибольшая доля пациентов с ХОБЛ и активных курильщиков была зафиксирована в первом тертиле, тогда как с увеличением PLR эти показатели снижались (p=0,010 и p=0,005 соответственно). Аналогично, частота СД была достоверно выше в первом тертиле MLR (20%) по сравнению со вторым и третьим (8% и 9%; p=0,013). На первый взгляд, полученные результаты кажутся противоречащими патофизиологическим представлениям, так как ХОБЛ, СД и курение традиционно ассоциируются с системным воспалением. Возможным объяснением таких обратных зависимостей является влияние фоновой терапии. Пациенты с ХОБЛ, как правило, получают ингаляционные глюкокортикостероиды и бронхолитики, обладающие системным противовоспалительным действием. У больных с СД стандартная терапия часто включает статины, метформин и ингибиторы н натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, которые способствуют подавлению системного воспалительного ответа, что объясняет более низкие уровни воспалительных индексов у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями. При этом другие клинико-анамнестические характеристики не показали значимых различий между группами, что не позволяет утверждать о существовании устойчивых ассоциаций между уровнями воспалительных биомаркеров и другими параметрами.

Таким образом, выявленные нами закономерности подчёркивают сложность и многофакторность патогенеза воспаления при ФП, зависящим не только от формы и длительности аритмии, но и от пола пациента, наличия

сопутствующих заболеваний, проводимой терапии и других модифицирующих факторов.

Так, Jianan Hu и соавт. [106] провели ретроспективный анализ с участием 207 пациентов с персистирующей формой ФП (n=109) и контрольной группой пациентов с СР (n=98). Участники были разделены на группы по тертилям log-SII, log-SIRI и log-AISI. Частота ФП постепенно увеличивалась от низшего к высшему тертилю маркеров. Так, в верхнем тертиле log-SII риск развития ФП был выше в 3,196 раза, log-SIRI — в 2,884 раза по сравнению с нижними тертилями. Однако, log-AISI не показал статистически значимой связи с вероятностью ФП. ROC-анализ продемонстрировал AUC 0,629 – для SII, 0,721 – для SIRI и 0,646 – для AISI, что отражает умеренную прогностическую ценность каждого маркера.

В другом ретроспективном исследовании, проведенном Xuechen Zhao и коллегами [164], участники были распределены на 2 группы: в первую вошли 91 пациент с пароксизмальной ФП, контрольную группу с СР составили 97 пациентов. Авторы исследовали корреляцию между маркерами системного воспаления и пароксизмальной ФП. Анализ также проводился путем тертилизации по log-SII, log-SIRI и log-AISI. Аналогично результатам вышеописанной работы, результаты данного исследования показали, что по сравнению с пациентами из нижних тертилей, риск развития ФП в верхних тертилях logSII и logSIRI был в 3,2 и 2,9 раза выше соответственно. При этом, в верхнем тертиле logAISI не наблюдалось значимой корреляции между маркером и риском ФП. Анализ ROC-кривой показал AUC 0,60 для SII и AISI, 0,70 для SIRI, с удовлетворительными показателями чувствительности и специфичности.

Таким образом, оба исследования сходятся на высоком предсказательном потенциале SII и SIRI, тогда как AISI оказывается менее информативен при стратификации риска ФП по тертилям.

Катетерная аблация в настоящее время признана одним из наиболее эффективных и широко применяемых методов лечения пациентов с симптомной ФП, особенно в тех случаях, когда антиаритмическая медикаментозная терапия не приводит к удовлетворительному результату в отношении контроля ритма. Несмотря на существенные успехи в развитии аблационных технологий, включая совершенствование навигационных систем, проблема рецидивов аритмии после первичной процедуры остаётся актуальной, в связи с чем ряд пациентов сталкивается с необходимостью проведения повторных вмешательств. Результаты ранее опубликованных исследований подтверждают гипотезу о роли воспаления как фактора, повышающего риск рецидива ФП после катетерной аблации [165]. Ключевой нерешённой проблемой остаётся установление причинно-следственных отношений: является ли воспаление пусковым механизмом, инициирующим и поддерживающим аритмию, или же представляет собой вторичную реакцию на уже существующую аритмию.

В настоящем исследовании при минимальной длительности наблюдения 12 месяцев пациенты были стратифицированы в зависимости от наличия рецидива ФП в послеоперационном периоде. Сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей выявил статистически значимые различия между группами, включая более высокую частоту атеросклеротического поражения КА, большую длительность анамнеза ФП, увеличение индексированного объёма ЛП, а также более высокие исходные уровни воспалительных индексов SII, SIRI и NLR у пациентов с рецидивом аритмии [172].

У пациентов с рецидивом аритмии значительно чаще встречался атеросклероз КА, что, вероятно, отражает системный характер воспаления при этом заболевании. Кроме того, в данной группе пациентов наблюдался более продолжительный анамнез ФП, что может отражать выраженность электрического и структурного ремоделирования предсердий. Кроме того, у этих

пациентов был достоверно выше индексированный объём ЛП по данным КТ, что дополнительно подтверждает участие морфологических изменений в патогенезе рецидива аритмии.

Одновременно с этим, анализ индексов воспаления выявил значимо более высокие исходные уровни системных воспалительных индексов (SII, SIRI, NLR) у пациентов, у которых впоследствии развился рецидив. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что выраженность воспалительного ответа может выступать в роли независимого предиктора неблагоприятного течения после катетерного лечения. Для оценки прогностической значимости указанных показателей был проведён анализ характеристик чувствительности и специфичности с построением ROC-кривых. В результате были определены пороговые значения, обладающие предсказательной ценностью в отношении риска рецидива ФП после криоаблации. Для индекса SIRI установлено, что значение>0,841 (AUC 0,609; 95% ДИ: 0,530–0,683; p=0,014) ассоциировано с повышенным риском рецидива аритмии при чувствительности 66,7% и специфичности 58,7%. Пороговое значение SII >365,83 (AUC 0,623; 95% ДИ: 0,545–0,697; p=0,006) обладало чувствительностью 63,5% и специфичностью 57,7%. Для NLR определённый порог >1,59 (AUC 0,644; 95% ДИ: 0,566–0,716; p=0,001) также показал прогностическую значимость, с чувствительностью 68,3% и специфичностью 55,8%.

На основании определённых пороговых значений пациенты были стратифицированы на две подгруппы — с показателями выше и ниже порога повышенного риска. Для оценки частоты достижения первичной конечной точки (рецидив ФП) был выполнен анализ выживаемости с использованием метода Каплана–Майера. Анализ выявил статистически значимые различия для всех трёх биомаркеров, подтверждая их прогностическую значимость: SIRI (p=0,017), SII (p=0,015) и NLR (p=0,008).

Для определения независимых предикторов рецидива проведен многофакторный регрессионный анализ. В построенные модели поочередно включались биомаркеры воспаления (SIRI, SII, NLR) наряду с клинико-инструментальными характеристиками, полученными при анализе различий между группами. Согласно полученным результатам, наряду с наличием атеросклероза КА, длительностью анамнеза ФП, повышенным индексированным ЛП, маркеры SIRI, SII и NLR сохраняли статистическую значимость в модели как независимые предикторы рецидива.

Помимо первичной конечной точки (рецидив ФП), в нашем исследовании был проведён анализ вторичных конечных точек, включающих инсульт, кровотечение, повторные госпитализации и необходимость повторной абляции. Для оценки прогностической значимости маркеров воспаления применялся ROC-анализ, по результатам которого ни один из изучаемых маркеров не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с развитием вторичных исходов. Это может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, частота этих событий в исследуемой выборке была относительно низкой, что ограничивает статистическую мощность анализа. Во-вторых, вторичные исходы зависят от большого числа клинических факторов, включая сопутствующую патологию, особенности антикоагулянтной терапии и прочее, что может ослаблять влияние системного воспаления как отдельного предиктора. Несмотря на отсутствие достоверной статистической связи, данные результаты имеют клиническое значение. Они свидетельствуют о том, что маркеры воспаления (SII, SII, NLR) оказывают наиболее выраженное влияние на рецидив ФП, тогда как риск инсульта, кровотечений и повторных госпитализаций определяется множеством других факторов и требует комплексного подхода к оценке.

В настоящее время накоплен значительный объём данных, подтверждающих участие системного воспаления в возникновении рецидива ФП после процедуры криобаллонной абляции. Однако роль комплексных

воспалительных индексов в прогнозировании данного исхода изучена в ограниченном числе исследований, что определяет актуальность представленной работы [166-169].

В нескольких недавних работах были получены данные, согласующиеся с нашими результатами. Так, в 2023 году Kaplan E. и соавт. [166] проанализировали когорту из 370 пациентов с симптоматической ФП (средний возраст 56,1 ± 12,3 года), которым была выполнена первичная криоаблация ЛВ. После среднего периода наблюдения 25,0 ± 6,7 месяцев ранний рецидив отмечался у 36 (9,7%) пациентов, а поздний рецидив, после трёхмесячного «слепого» периода, — у 77 (20,8%) пациентов. Авторы также отметили, что группа с рецидивом характеризовалась большей распространённостью коморбидной патологии (АГ, ИБС), более высокими баллами по шкалам CHA_2DS_2-VASc и EHRA, увеличением размеров левого предсердия, а также сниженной ФВ ЛЖ. Многофакторный анализ выявил SII как независимый предиктор рецидива (отношение рисков [HR] 2,32; 95% ДИ: 1,35–3,98; p=0,002). По данным ROC-анализа пороговое значение SII >532 ассоциировалось с рецидивом ФП при чувствительности 71,4% и специфичности 67,9% (AUC: 0,88; 95% ДИ: 0,67-0,80; p <0,001).

В исследовании Pengyang Gu и соавт. [167] с участием 307 пациентов после криоаблации была выявлена связь между повышением SII, NLR, PLR и PIV и рецидивом ФП, зарегистрированным у 21,1% участников. Пациенты с рецидивом чаще были мужчинами, имели персистирующую форму ФП, больший диаметр ЛП и более высокий уровень креатинина. Однофакторный анализ Кокса подтвердил значимость всех четырёх индексов, а в многофакторной модели наибольшую прогностическую ценность показал PIV. ROC-анализ также продемонстрировал более высокую AUC для PIV (0,768; 95% ДИ: 0,696–0,840; p <0,01) по сравнению с SII и NLR. Формула расчёта PIV была аналогична AISI, используемому в нашем исследовании.

В сентябре 2024 года Koray Kalenderoglu et al. опубликовали результаты исследования 399 пациентов, в котором независимыми предикторами рецидива ФП после криоаблации устьев ЛВ оказались индексы CAR (соотношение СРБ/альбумин), SII и UAR (соотношение мочевой кислоты/альбумин) [168]. Наибольшую прогностическую способность продемонстрировал индекс CAR (AUC: 0,73), тогда как значения AUC для SII и UAR составили 0,68 и 0,64 соответственно. Данные результаты подтверждают наличие выраженной связи между маркерами воспаления и вероятностью повторного возникновения аритмии.

В работе Maimaiti Aimaitijiang и соавт. [169] была оценена прогностическая значимость моноцитарных индексов (MHR (соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности) и MLR) у 570 пациентов после криоаблации. У пациентов с рецидивом аритмии показатели MHR и MLR были достоверно выше: MHR 0,37 ± 0,14 против 0,33 ± 0,14 ($p = 0,004$), MLR — 0,49 ± 0,32 против 0,18 ± 0,07 ($p < 0,001$). Эти данные подчёркивают значимость моноцитарного компонента воспалительного каскада в развитии данного исхода.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными, представленными в ряде зарубежных публикаций, и подтверждают ведущую роль воспалительных механизмов в формировании риска рецидива ФП после криобаллонной изоляции устьев ЛВ. Кроме того, полученные результаты подчёркивают не только патофизиологическую значимость хронического воспаления, но и демонстрируют перспективность применения комплексных воспалительных индексов для стратификации риска в клинической практике. Внедрение оценки этих маркеров на этапах предоперационного обследования в рутинной клинической практике может способствовать индивидуализации подходов к выбору стратегии ведения пациентов с ФП и улучшению прогноза после катетерного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий остаётся одной из наиболее распространённых и социально значимых аритмий. Распространённость ФП продолжает увеличиваться во всём мире, что связано с ростом числа пожилых пациентов и увеличением доли сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Заболевание существенно влияет на качество жизни пациентов, повышает риск тромбоэмболических осложнений, инсульта, сердечной недостаточности. Несмотря на широкое использование современных интервенционных методов лечения, таких как криобаллонная и радиочастотная аблация, частота рецидивов ФП остаётся высокой, что обуславливает необходимость разработки новых прогностических критериев и индивидуализированных стратегий ведения пациентов.

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на роли системного воспаления в патогенезе ФП. Хронический воспалительный процесс участвует в структурном и электрическом ремоделировании предсердий, способствует поддержанию аритмии и формированию условий для рецидива после аблации. Воспаление оказывает влияние на эндотелиальную функцию, ремоделирование миокарда и систему свертывания крови, что дополнительно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений. В связи с этим изучение биомаркеров воспаления приобретает практическое и научное значение, поскольку они могут служить объективными инструментами для стратификации риска рецидива аритмии.

Проведённое исследование позволило комплексно оценить интегральные индексы воспаления (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) у пациентов с ФП после первичной криобаллонной изоляции устьев лёгочных вен. Анализ данных показал, что уровни индексов воспаления не различаются между пароксизмальной и персистирующей формами аритмии, что свидетельствует о

сходной степени системного воспалительного ответа независимо от клинической формы ФП. Вместе с тем у пациентов с рецидивом аритмии после аблации исходные значения SIRI, SII и NLR были значительно выше, что подтверждает их прогностическую значимость. Определённые пороговые значения индексов (SIRI > 0,841, SII > 365,83, NLR > 1,59) могут использоваться для стратификации риска рецидива и индивидуализации ведения пациентов.

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований, где показано, что интегральные показатели воспаления являются надёжными предикторами рецидива ФП в различных популяциях пациентов. Это подчёркивает универсальность и воспроизводимость данных индексов, а также их потенциал для включения в клинические протоколы наблюдения и последующей профилактики рецидивов аритмии.

Многофакторный анализ выявил, что помимо воспалительных индексов, независимыми предикторами рецидива являются наличие атеросклероза коронарных артерий, длительность анамнеза аритмии и увеличение индексированного объёма левого предсердия по данным компьютерной томографии. Это подчёркивает мультифакторную природу рецидива ФП и необходимость комплексного подхода к оценке прогноза, объединяющего лабораторные, клинические и инструментальные параметры.

Научная новизна работы заключается в системном анализе комплексных индексов воспаления у пациентов с различными формами ФП, оценке их взаимосвязи с клинико-лабораторными и инструментальными показателями, а также в определении пороговых значений SIRI, SII и NLR, обладающих наибольшей предсказательной ценностью для рецидива аритмии после криоаблации. Практическая значимость исследования состоит в том, что данные индексы представляют собой доступный и воспроизводимый инструмент для прогнозирования риска рецидива, что позволяет оптимизировать наблюдение пациентов и повышает эффективность вторичной профилактики.

Таким образом, проведённая работа подтверждает актуальность изучения воспалительных механизмов при фибрилляции предсердий, демонстрирует их влияние на рецидив аритмии и согласуется с международными исследованиями.

Полученные результаты открывают перспективы для внедрения интегральных индексов воспаления в клиническую практику, что может способствовать разработке персонализированных стратегий ведения пациентов, снижению частоты рецидивов и улучшению долгосрочных исходов после интервенционных процедур.

ВЫВОДЫ

Вывод 1

Сравнительный анализ показал, что уровни системных воспалительных индексов (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП) не имели статистически значимых различий, что свидетельствует о сопоставимой выраженности воспалительной реакции независимо от клинической формы аритмии, несмотря на наличие различий в демографических и инструментальных характеристиках.

Вывод 2

Анализ ассоциаций между уровнями биомаркеров системного воспаления и клинико-демографическими характеристиками у пациентов с ФП показал, что единственной статистически значимой зависимостью было увеличение доли мужчин по мере роста уровня SIRI — в нижнем тертиле 43%, в среднем 53% и в верхнем 63% (p=0,011), тогда как другие параметры не демонстрировали достоверных корреляций с изучаемыми индексами воспаления.

Вывод 3

В течение медианного периода наблюдения в 22 (17; 25) месяца после первичной криобаллонной изоляции устьев лёгочных вен рецидив ФП зарегистрирован у 38% пациентов. Выявлены статистически значимые различия по уровням SII, SIRI, NLR, исходные значения которых были выше у пациентов с рецидивом аритмии — SIRI: 0,91 (0,67; 1,1) против 0,76 (0,55; 1,05), p= 0,018; SII: 410,5 (309,6; 565,1) против 350,95 (257,1; 462,8), p = 0,008; NLR: 1,8 (1,5; 2,5) против 1,6 (1,3; 2), p = 0,002.

Вывод 4

По результатам однофакторного регрессионного анализа выявлены следующие предикторы рецидива ФП после проведения первичной криоаблации: атеросклероз коронарных артерий, длительность анамнеза

аритмии, индексированный объем левого предсердия по данным КТ, повышенные уровни NLR, SII, SIRI. Так, с повышением уровня NLR на 1 единицу повышается риск развития рецидива в 1,862 раза. С повышением уровня SII на 1 единицу повышается риск развития рецидива в 1,002 раза. С повышением уровня SIRI на 1 единицу повышается риск развития рецидива в 1,910 раза. Наличие атеросклероза коронарных артерий повышает риск рецидива ФП в 3,57 раза. Повышение индексированного объема на 1 мл/м^2 увеличивает риск рецидива в 1,023 раза. Увеличение продолжительности ФП на 1 месяц повышает риск рецидива в 1,006 раза.

По результатам ROC-анализа определены пороговые значения индексов системного воспаления, обладающих наибольшей предсказательной ценностью в отношении риска рецидива ФП после криоаблации: SIRI>0,841, SII>365,83, NLR >1,59.

При включении клинико-инструментальных и лабораторных показателей в многофакторную регрессионную модель установлено, что наличие атеросклероза коронарных артерий, длительность анамнеза аритмии, повышенный индексированный объем левого предсердия по данным КТ, а также показатели SII, NLR и SIRI являются независимыми статистически значимыми предикторами рецидива ФП после криоаблации.

Вывод 5.

По данным ROC-анализа ни один из изучаемых индексов воспаления не продемонстрировал статистически значимой прогностической ценности в отношении вторичных конечных точек, включая повторную госпитализацию, повторную операцию, инсульт и кровотечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая отсутствие различий в уровнях системных воспалительных индексов (SIRI, SII, AISI, NLR, MLR, PLR) между пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП), использование данных показателей для стратификации тяжести аритмии и оценки ее бремени нецелесообразно. При оценке состояния пациентов следует ориентироваться на демографические, анамнестические и инструментальные параметры, отражающие структурные изменения предсердий и клиническое течение аритмии.
2. При оценке биомаркеров системного воспаления у пациентов с ФП следует учитывать выявленные гендерные особенности: повышение уровня SIRI чаще наблюдается у мужчин, что может отражать более выраженный воспалительный ответ, в связи с этим при стратификации риска и интерпретации лабораторных показателей целесообразно использовать гендерно-специфический подход к оценке воспалительной активности.
3. У пациентов после первичной криобаллонной изоляции устьев легочных вен рекомендуется учитывать исходные уровни воспалительных индексов SIRI (>0,841), SII (>365,83) и NLR (>1,59) в качестве маркеров повышенного риска рецидива ФП.
4. Для повышения точности стратификации риска рецидива ФП целесообразно использовать комплексную оценку клинических (длительность анамнеза аритмии, наличие атеросклероза коронарных артерий) и инструментальных параметров (индексированный объем левого предсердия по данным КТ) совместно с лабораторными показателями воспаления.

5. При планировании тактики ведения пациентов после криобаллонной аблации рекомендуется выделять группу повышенного риска на основании совокупности указанных признаков, что позволит прогнозировать эффективность вмешательства, оптимизировать частоту и объем последующего динамического наблюдения.

6. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования локальных алгоритмов стратификации риска рецидива ФП и формирования индивидуальных программ постаблационного наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wattigney W. A., Mensah G. A., Croft J. B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998 //American journal of epidemiology. – 2002. –Vol. 155. – no. 9. – P. 819-826.

2. Филатов, А. Г. Отчет о научно-практической деятельности отделения рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий за 2023 г// Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2024. – Т. 25, № 3. – С. 257-267. – DOI 10.24022/1810-0694-2024-25-3-257-267. – EDN WGZHTY.

3. Котляров, С. Н., Любавин А. В. Прогнозирование фибрилляции предсердий по основным показателям трансторакальной эхокардиографии при помощи нейронной сети // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 481-490. – DOI 10.24022/1997-3187-2023-17-4-481-490. – EDN PSWSBQ.

4. Kirchhof P. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS //Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). – 2016. – Vol. 74. – no. 12. – P. 1359-1469.

5. Baman, J. R. Atrial Fibrillation / J. R. Baman, R. S. Passman // JAMA. – 2021. – Vol. 325. – no. 21. – P. 2218.

6. Roth G. A. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study //Journal of the American college of cardiology. – 2020. – Vol. 76. – no. 25. – P. 2982-3021.

7. Chugh S. S. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study //Circulation. – 2014. – Vol. 129. – no. 8. P. 837-847.

8. Mitchell G. F. et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation //Jama. – 2007. –Vol. 297. – no. 7. – P. 709-715.

9. Staerk L. et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes //Circulation research. – 2017. – Vol. 120. – no. 9. – P. 1501-1517.

10. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y.et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk

factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study // Circulation. 2005. Vol. 112, no. 12. P. 1687–1691.

11. Caplan L.R. Atrial fibrillation, past and future: from a stroke non-entity to an over-targeted cause // Cerebrovascular Diseases. 2018. Vol. 45, no. 3–4. P. 149–153.

12. Wang T. J. et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study //Jama. – 2003. – Vol. 290. – no. 8. – P.1049-1056.

13. Wysowski D. K. et al. Sex and age differences in serum potassium in the United States //Clinical Chemistry. – 2003. – Vol. 49. – no. 1. – P. 190-192.

14. Olesen J. B. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study //Bmj. – 2011. – Vol. 342.

15. Wolbrette D. et al. Gender differences in arrhythmias //Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease. – 2002. –Vol. 25. – no. 2. – P. 49-56.

16. Elayi C. S. et al. Sex differences in complications of catheter ablation for atrial fibrillation: results on 85,977 patients //Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2018. – Vol. 53. – no. 3. – P. 333-339.

17. Bollmann A., Ueberham L., Schuler E. et al. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helio s a trial f ibrillation ablation registry (SAFER) // EP Europace. – 2018. – Vol. 20. – no. 12. – P. 1944-1951.

18. Hoyt H. et al. Complications arising from catheter ablation of atrial fibrillation: temporal trends and predictors //Heart Rhythm. – 2011. – Vol 8. – no. 12. – P. 1869-1874.

19. Nielsen J. C. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population //Ep Europace. – 2020. – Vol. 22. – no. 8. – P. 1147-1148.

20. Eisen A. et al. Sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial //Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5. – no. 7. – P. e003735.

21. Трофимова Ю. С., Карабиненко А. А., Дедов Е. И. Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов и предикторы их рецидивов после электроимпульсной терапии // Преемственность в образовании. — 2025. — № 39(4). — С. 27–38. — EDN RLINJK.

22. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82, no. 8A. — P. 2N–9N

23. Аванесян Г. А., Филатов А. Г., Шалов Р. З. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия // Анналы аритмологии. — 2022. — Т. 19, № 4. — С. 218–223. — DOI: 10.15275/annaritmo1.2022.4.2. — EDN VAIPYM.

24. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, Р. Г. Гатаулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 109-114. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-4-109-114. – EDN YZYFRT.

25. Cancello R. et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss //Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – no. 8. – P. 2277-2286.

26. Xu H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance //The Journal of clinical investigation. – 2003. – Vol. 112. – no. 12. – P. 1821-1830.

27. Wang T. J. et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation //Jama. – 2004. – Vol. 292. – no. 20. – P. 2471-2477.

28. Karasoy D. et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study //Europace. – 2013. – Vol. 15. – no. 6. – P. 781-786.

29. Berkovitch A. et al. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults //American heart journal. – 2016. – Vol. 173. – P. 41-48.

30. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий / Е. В. Крюков, Д. В. Черкашин, Е. Е. Кружалин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 107-120. – DOI 10.17816/brmma112458. – EDN XWKUEB.

31. Елисеева Т. В., Тарасов В. А., Салухов В. В. Роль воспаления, фиброза и метаболического стресса в формировании и сохранении фибрилляции предсердий // Медицинский совет. — 2025. — Т. 19, № 6. — С. 173–185. — DOI: 10.21518/ms2025-031. — EDN GXYMBD.

32. Акилджонов Ф. Р., Бузиашвили Ю. И., Асымбекова Э. У. Биомаркеры при фибрилляции предсердий // Клиническая физиология кровообращения. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 195-202. – DOI 10.24022/1814-6910-2020-17-3-195-202. – EDN CLUUHE.

33. Souders C. A., Bowers S. L. K., Baudino T. A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell //Circulation research. – 2009. – Vol. 105. – no. 12. – P. 1164-1176.

34. Krenning G., Zeisberg E. M., Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis //Journal of cellular physiology. – 2010. – Vol. 225. – no. 3. – P. 631-637.

35. Казанова П. В., Басиева М.А., Шварц В.А. Иммунное ремоделирование в патогенезе фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 119-130. – DOI 10.15275/annaritmol.2023.2.7. – EDN QPPPTB.

36. Spencer T. M. et al. Fibroblasts slow conduction velocity in a reconstituted tissue model of fibrotic cardiomyopathy //ACS biomaterials science & engineering. – 2017. – Vol. 3. – no. 11. – P. 3022-3028.

37. Andrade J. et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms //Circulation research. – 2014. – Vol. 114. – no. 9. – P. 1453-1468.

38. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий / К. В. Давтян, А. А. Калемберг, Е. Н. Царева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 110-114. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-7-110-114. – EDN HANWKW.

39. Маркеры воспаления и активации тромбоцитов у пациентов с фибрилляцией предсердий / О. Н. Огуркова, М. А. Драгунова, Р. Е. Баталов [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 271-272. – DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-3-271-272. – EDN UUIZBE

40. Бубешко Д. А., Снежицкий В. А. Фибрилляция предсердий и маркеры воспаления: фокус на интерлейкин-10 // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 533-541. – DOI 10.34883/PI.2022.25.4.015. – EDN EAFECH.]

41. Барашкова Е. И., Ионин В. А., Баранова Е. И. Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 16-23. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-5857. – EDN LWGRMQ.

42. Marcus G. M. et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation //Heart rhythm. – 2010. – Vol. 7. – no. 2. – P. 149-154.

43. Dernellis J., Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation //European heart journal. – 2004. – Vol. 25. – no. 13. – P. 1100-1107.

44. Терещенко С.Н., Чуич Н.Г., Галактионов П.С. Новые возможности профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(8):42-47

45. Канаметов, Т. Н., Панагов З.Г., Аверина И.И. Роль интерлейкина-6 в развитии фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования // Анналы аритмологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 34-42. – DOI 10.15275/annaritmol.2023.1.4. – EDN AYPFFF.

46. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования/ О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева, В.А. Шварц [и др.] // Анналы аритмологии. 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.4

47. Shvartz V., Le T., Enginoev S. et al. Colchicine in cardiac surgery: the COCS randomized clinical trial // Journal of Cardiovascular Development and Disease. — 2022. — Vol. 9, no. 10. — P. 363.

48. Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д. Прогностическое значение маркеров воспаления в развитии фибрилляции предсердий после аортокоронарного шунтирования // Медицинский альманах. – 2023. – № 4(77). – С. 62-68. – EDN EDBGZN.

49. Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 71-76. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-9-71-76. – EDN AIUMBT.

50. Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А. И. Кочетков, И. Ю. Орлова, О. Д. Остроумова [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 170-179. – DOI 10.21518/ms2024-167. – EDN AMGIQS.

51. Krul S. P., Berger W. R., Smit N. W. et al. Atrial fibrosis and conduction slowing in the left atrial appendage of patients undergoing thoracoscopic surgical pulmonary vein isolation for atrial fibrillation // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. — 2015. — Vol. 8, no. 2. — P. 288–295.

52. Conen D., Ridker P. M., Everett B. M. et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 1730–1736. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehq146.

53. Kallergis E. M., Manios E.G., Kanoupakis E. M. et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation //Heart. – 2008. –Vol. 94. – no. 2. – P. 200-204.

54. Maehama T., Okura H., Imai K., et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation //Journal of cardiology. – 2010. – Vol. 56. – no. 1. – P. 118-124.

55. Kaski J. C., Arrebola-Moreno A. L. Inflamación y trombosis en la fibrilación auricular //Revista Española de Cardiología. – 2011. – Vol. 64. – no. 7. – P. 551-553.

56. Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A. S. et al. Inflammatory mechanisms in COVID-19 and atherosclerosis: current pharmaceutical perspectives //International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22. – no. 12. – P. 6607.

57. Ellinor P. T., Low A., Patton K. K. et al. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation //The American journal of cardiology. – 2006. – Vol. 97. – no. 9. – P. 1346-1350.

58. Pellegrino P. L., Brunetti N. D., De Gennaro L. et al. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset //Internal and emergency medicine. – 2013. – Vol. 8. – no. 2. – P. 123-128.

59. Maida C. D., Vasto S., Di Raimondo et al. Inflammatory activation and endothelial dysfunction markers in patients with permanent atrial fibrillation: A cross-sectional study //Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. – no. 9. – P. 8423.

60. Chen P., Chen J., Xie X. et al. Eosinophils in patients with lone atrial fibrillation //Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2017. – Vol. 40. – no. 8. – P. 955-958.

61. Haissaguere M., Jais P., Shah D. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. – 1998 – Vol. 339. – no. 10. – p. 659 – 666

62. Ahmed H. et al. The permanency of pulmonary vein isolation using a balloon cryoablation catheter //Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2010. – Vol. 21. – no. 7. – P 731-737

63. Сравнение эффективности радиочастотной и криоаблации фибрилляции предсердий на основании опыта двух центров / Т. Ю. Чичкова, С. Е. Мамчур, Э. А. Иваницкий [и др.] // Вестник аритмологии. – 2017. – № 88. – С. 30-35. – EDN YPQDFL.

64. Murray M. I., Arnold A., Younis M.et al. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials //Clinical Research in Cardiology. – 2018. – Vol. 107. – no. 8. – P. 658-669.

65. Cappato R., Negroni S., Pecora D. et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical

disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation //Circulation. – 2003. – Т. 108. – №. 13. – С. 1599-1604.

66. Cheema A., Dong J., Dalal D. et al. Incidence and time course of early recovery of pulmonary vein conduction after catheter ablation of atrial fibrillation //Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2007. – Vol. 18. – no. 4. – P. 387-391.

67. Kobza R., Hindricks G., Tanner H. et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment //Heart rhythm. – 2004. – Vol. 1. – no. 6. – P. 676-683.

68. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / Г. А. Аванесян, А. Г. Филатов, Р. З. Шалов [и др.] // Анналы аритмологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 78-85. – EDN HIVTCF.

69. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен / Е. Н. Царева, К. В. Давтян, А. Г. Топчян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 170-175. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2579. – EDN UWHSSO.

70. Zink M. D., Chua W., Zeemering S. et al. Predictors of recurrence of atrial fibrillation within the first 3 months after ablation //EP Europace. – 2020. – Vol. 22. – no. 9. – P. 1337-1344.

71. Zolotarova T. V., Brynza M. S., Volkov D. Y. et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation in patients with chronic heart failure //Wiad. Lek. – 2021. – Vol. 74. – P. 1850-1855.

72. Meyre P. B., Sticherling C., Spies F. et al. C-reactive protein for prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation //BMC cardiovascular disorders. – 2020. – Vol. 20. – no. 1. – P. 427.

73. Jiang Z., Dai L., Song Z. et al. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis //Clinical cardiology. – 2013. – Vol. 36. – no. 9. – P. 548-554.

74. Ozkan E., Elcik D., Barutcu S. et al. Inflammatory markers as predictors of atrial fibrillation recurrence: exploring the C-reactive protein to albumin ratio in cryoablation patients //Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol 12. – no. 19. – P. 6313.

75. Pauklin P., Zilmer M., Eha J. et al. Markers of inflammation, oxidative stress, and fibrosis in patients with atrial fibrillation //Oxidative medicine and cellular longevity. – 2022. – Vol. 2022. – no. 1. – P. 4556671.

76. Изолированная фибрилляция предсердий, воспаление и эффективность радиочастотной аблации / М. С. Хлынин, Р. Е. Баталов, Е. А. Арчаков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S6. – С. 8. – EDN HTGWFV

77. Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий / Е. Н. Калемберг, К. В. Давтян, О. В. Благова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 54-63. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3545. – EDN TDGLZD.

78. Qi Q., Zhuang L., Shen Y. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy //Cancer. – 2016. – Vol. 122. – no. 14. – P. 2158-2167.

79. Geng Y., Zhu D., Wu C. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma //International Immunopharmacology. – 2018. – Vol. 65. – P. 503-510.

80. Xie Q. K., Chen P., Hu W. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor //Journal of Translational Medicine. – 2018. – Vol. 16. – no. 1. – P. 273.

81. Xu Y., He H., Zang Y. et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study //Clinical rheumatology. – 2022. – Vol. 41. – no. 7. – P. 1989-2000.

82. Jin Z. 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 //Journal of inflammation research. – 2021. – С. 131-140.

83. Xia Y., Xia C., Wu L. et al. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults //Journal of clinical medicine. – 2023. – Vol. 12. – no. 3. – P. 1128.

84. Li Q., Nie J., Cao M. et al. Association between inflammation markers and all-cause mortality in critical ill patients with atrial fibrillation: Analysis of the Multi-Parameter Intelligent Monitoring in Intensive Care (MIMIC-IV) database //IJC Heart & Vasculature. – 2024. – Vol. 51. – P. 101372.

85. Zhang H., Li J., Chen X. et al. Association of systemic inflammation score with atrial fibrillation: a case-control study with propensity score matching //Heart, Lung and Circulation. – 2018. – Vol. 27. – no. 4. – P. 489-496.

86. Жалевич Е.В., Якубцевич А.Р. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с выявленной фибрилляцией предсердий // XIII Евразийский конгресс кардиологов : Сборник тезисов, Москва, 14–15 мая 2025 года. – Москва: ООО "ИнтерМедсервис", 2025. – С. 6-7. – EDN TQJMFI.

87. Lin K. B., Fan F. H., Cai M. et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke //European Journal of Medical Research. – 2022. – Vol. 27. – no. 1. – P. 106.

88. Maisel W. H., Rawn J. D., Stevenson W. G. Atrial fibrillation after cardiac surgery //Annals of internal medicine. – 2001. – Vol. 135. – no. 12. – P. 1061-1073.

89. Gungor H., Babu A. S., Zencir C. et al. Association of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery //Medical Principles and Practice. – 2017. – Vol. 26. – no. 2. – P. 164-168.

90. Hinoue T., Yatabe T., Nishida O. Prediction of postoperative atrial fibrillation with the systemic immune-inflammation index in patients undergoing cardiac surgery

using cardiopulmonary bypass: a retrospective, single-center study //Journal of Artificial Organs. – 2023. – Vol. 26. – no. 2. – P. 112-118.

91. Ассоциация новых маркеров системного воспаления с риском развития впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий при использовании колхицина у пациентов при операциях на открытом сердце / В. А. Шварц, Т. Г. Ле, С. Т. Энгиноев [и др.] // Анналы аритмологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 22-33. – DOI 10.15275/annaritmol.2023.1.3. – EDN QIJQBL.

92. Magoon R., Shri I., Kashav R. C. et al. Atrial fibrillation and perioperative inflammation (FIBRILLAMMED study): A retrospective analysis of the predictive role of preoperative albumin-adjusted platelet-leukocytic indices in OPCABG //Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation. – 2023. – Vol. 51. – no. 4. – P. 331.

93. Yilmaz Y., Kelesoglu S., Elcik D. et al. Predictive Values of Systemic Immune-Inflammation Index in New-Onset Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting / // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2023. – Vol. 38. – no1. – P. 96-103.

94. Uğuz B., Topal D., Badem S. et al. Systemic Immune-Inflammation Index: A Novel Predictor for Risk of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: Systemic Immune-inflammation Index //The Heart Surgery Forum. – 2022. – Vol. 25. – no. 5. – P. E665-E673.

95. Che, Y. C., Liu C. C., Hsu H. C. et al. Systemic immune–inflammation index for predicting postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a meta-analysis //Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2024. – Vol. 11. – P. 1290610.

96. Wong C. K., White H. D., Wilcox R. G. et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience //American heart journal. – 2000. – Vol. 140. – no. 6. – P. 878-885.

97. Beukema R. J., Elvan A., Ottervanger J. P. et al. Atrial fibrillation after but not before primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction of prognostic importance //Netherlands Heart Journal. – 2012. – Vol. 20. – no. 4. – P. 155-160.

98. Siu C. W., Jim M. H., Ho H. H. et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke //Chest. – 2007. – Vol. 132. – no. 1. – P. 44-49.

99. Mrdovic I., Savic L., Krljanac G. et al. Incidence, predictors, and 30-day outcomes of new-onset atrial fibrillation after primary percutaneous coronary intervention: insight into the RISK-PCI trial //Coronary artery disease. – 2012. – Vol. 23. – no. 1. – P. 1-8.

100. Madsen J. M., Jacobsen M. R., Sabbah M. et al. Long-term prognostic outcomes and implication of oral anticoagulants in patients with new-onset atrial fibrillation following st-segment elevation myocardial infarction //American Heart Journal. – 2021. – Vol. 238. – P. 89-99.

101. ReneA. G., Généreux P., Ezekowitz M. et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial) //The American journal of cardiology. – 2014. – Vol. 113. – no. 2. – P. 236-242.

102. Sayın M. R., Özderya A., Konuş A. H. et al. The use of systemic immune-inflammation index to predict new onset atrial fibrillation in the context of acute coronary syndrome //Kardiologiia. – 2022. – Vol. 62. – no. 8. – P. 59-64.

103. Wang J., Hu S., Liang C. et al. The association between systemic inflammatory response index and new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevated myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention //BMC cardiovascular disorders. – 2022. – Vol. 22. – no. 1. – P. 525.

104. Kutlay Ö., Yalım Z., Aktan A. K. Inflammatory biomarkers derived from whole blood cell count in atrial fibrillation patients //Kardiologiia. – 2023. – Vol. 63. – no. 8. – P. 50-5.

105. Ömür S. E., Zorlu Ç., Yılmaz M. Comparison of the relationship between inflammatory markers and atrial fibrillation burden //Anatolian journal of cardiology. – 2023. – Vol. 27. – no. 8. – P. 486.

106. Hu J., Huang L., Zhao X. et al. Strong positive correlations between the levels of systemic inflammation markers and the occurrence of persistent atrial fibrillation //International Heart Journal. – 2024. – Vol. 65. – no. 6. – P. 1004-1011.

107. Kundnani N. R., Sharma A., Lighezan D. F et al. Use of neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict in-hospital mortality in patients admitted with acute decompensation of atrial fibrillation //Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – no. 16. – P. 4719.

108. Luo Y., Zhang J., Liu T. et al. The systemic-immune-inflammation index predicts the recurrence of atrial fibrillation after cryomaze concomitant with mitral valve surgery //BMC cardiovascular disorders. – 2022. – Vol. 22. – no. 1. – P. 45.

109. Zhao Z., Jiang B., Zhang F. et al. Association between the systemic immune-inflammation index and outcomes among atrial fibrillation patients with diabetes undergoing radiofrequency catheter ablation //Clinical cardiology. – 2023. – Vol. 46. – no. 11. – P. 1426-1433.

110. Chen Y., Wang W., Zhang X. et al. Prognostic significance of combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing surgery with stage IB non-small-cell lung cancer //Cancer Management and Research. – 2018. – P. 5411-5422.

111. Кутукова, С. И. Прогностическая роль факторов системного воспаления в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта / С. И. Кутукова, Н. П. Беляк, Ю. В. Иваськова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 10. – С. 28-34. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-10-28-34. – EDN ELOPXY.

112. Системное воспаление в течении аденогенного рака слюнных желез / С. И. Кутукова, Н. П. Беляк, Ю. В. Иваськова [и др.] // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 74-80. – DOI 10.24884/1607-4181-2022-29-3-74-80. – EDN AIXSSB.

113. Исследование содержания цитокинов воспаления при анемии у больных колоректальным раком с метастазами в печень / Н. А. Романенко, А. А. Алборов,

О. Е. Розанова [и др.] // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 60. – EDN OHFFRF.

114. Пилотное исследование: роль экспрессии PD-L1 и индексов воспаления у пациентовс мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / Д. А. Журавский, А. А. Горелова, С. Л. Воробьев [и др.] // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 462-471. – EDN KPPATC.

115. Прогностическая роль индексов системного воспаления у больных, оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого I-II стадии / И. Ю. Земцова, А. С. Петров, М. А. Атюков [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 75-81. – DOI 10.36422/23076348-2021-9-4-75-81. – EDN SXWACN.

116. Жемчугова, О. А. Прогностическая роль индексов системного воспаления у больных, оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого I-II стадии / О. А. Жемчугова, И. Ю. Земцова // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье : XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, Санкт-Петербург, 26 сентября 2020 года. Том XXIII. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа», 2020. – С. 317-318. – EDN MIVRPS.

117. Zhai B., Chen J., Wu J. et al. Predictive value of the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) in patients with non-small cell lung cancer after radical lung cancer surgery //Annals of Translational Medicine. – 2021. – Vol. 9. – no. 12. – P. 976.

118. Ginesu G. C., Paliogiannis P., Feo C. F. et al. Inflammatory indexes as predictive biomarkers of postoperative complications in oncological thoracic surgery //Current Oncology. – 2022. – Vol. 29. – no. 5. – P. 3425-3432.

119. Shen Y. J., Qian L. Q., Ding Z. P. et al. Prognostic value of inflammatory biomarkers in patients with stage I lung adenocarcinoma treated with surgical dissection //Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 711206.

120. Rezaei Y., Peighambari M. M., Naghshbandi S. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: from pathogenesis to potential therapies //American Journal of Cardiovascular Drugs. – 2020. – Vol. 20. – no. 1. – P. 19-49.

121. Imran Hamid U., Digney R., Soo L. et al. Incidence and outcome of re-entry injury in redo cardiac surgery: benefits of preoperative planning //European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2015. – Vol 47. – no. 5. – P. 819-823.

122. Puchinger J., Ryz S., Nixdorf L., et al. Characteristics of interleukin-6 signaling in elective cardiac surgery—a prospective cohort study //Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – no. 3. – P. 590.

123. Genovesi S., Pogliani D., Faini A. et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients //American journal of kidney diseases. – 2005. – Vol. 46. – no. 5. – P. 897-902.

124. Stefil M., Nabrdalik K., Lip G. Y. H. Renal disease and atrial fibrillation //Cardiac Electrophysiology Clinics. – 2021. – Vol. 13. – no. 1. – P. 95-112.

125. Ding W. Y., Gupta D., Wong C. F. et al. Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease //Cardiovascular research. – 2021. – Vol. 117. – no. 4. – P. 1046-1059.

126. Бакулина Н. В., Щербаков М. Р., Аниконова Л. И. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек: особенности патогенеза и лечения // Cardiac Arrhythmias. – 2023. – Т. 3, № 2. – С. 41-54. – DOI 10.17816/cardar430414. – EDN QUFWLA.

127. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T. et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study //Circulation. – 2008. – Vol. 117. – no. 10. – P. 1255-1260.

128. Bansal N., Fan D., Hsu C. Y. et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease //Circulation. – 2013. – Vol. 127. – no 5. – P. 569-574.

129. Carrero J. J., Trevisan M., Sood M. M. et al. Incident atrial fibrillation and the risk of stroke in adults with chronic kidney disease: the Stockholm CREAtinine

Measurements (SCREAM) project //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2018. – Vol. 13. – no. 9. – P. 1314-1320.

130. Watanabe H., Watanabe T., Sasaki S., et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study //American heart journal. – 2009. – Vol. 158. – no. 4. – P. 629-636.

131. Alonso A., Lopez F. L., Matsushita K. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study //Circulation. – 2011. – Vol. 123. – no. 25. – P. 2946-2953.

132. Landray M. J., Wheeler D. C., Lip G. Y. et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study //American journal of kidney diseases. – 2004. – Vol. 43. – no. 2. – P. 244-253.

133. Lee H., Choi E. K., Rhee T. M. et al. Cirrhosis is a risk factor for atrial fibrillation: a nationwide, population-based study //Liver International. – 2017. – Vol. 37. – no. 11. – P. 1660-1667.

134. McManus D. D., Yin X., Gladstone R. et al. Alcohol consumption, left atrial diameter, and atrial fibrillation //Journal of the American heart association. – 2016. – Vol. 5. – no. 9. – P. e004060.

135. Käräjämäki A. J., Pätsi O. P., Savolainen M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population (OPERA Study) //PloS one. – 2015. – Vol. 10. – no. 11. – P. e0142937.

136. Wijarnpreecha K., Boonpheng B., Thongprayoon C. et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation: A meta-analysis //Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2017. – Vol. 41. – no. 5. – P. 525-532.

137. Huang W. A., Dunipace E. A., Sorg J. M., et al. Liver disease as a predictor of new-onset atrial fibrillation //Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7. – no. 15. – P. e008703.

138. Ellulu M. S., Patimah I., Khaza'ai H. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications //Archives of medical science. – 2017. – Vol. 13. – no. 4. – P. 851-863.

139. Marra F., Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment //Current pharmaceutical design. – 2013. – Vol. 19. – no. 29. – P. 5250-5269.

140. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease //Journal of hepatology. – 2015. – Vol. 62. – no. 1. –P. S47-S64.

141. Ozveren O., Izgi C., Eroglu E., et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty-liver disease //Ultrasonic Imaging. – 2016. – Vol. 38. – no. 3. – P. 225-235.

142. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease //New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363. – no. 14. – P. 1341-1350.

143. Mantovani A., Ballestri S., Lonardo A. et al. Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease //Digestive diseases and sciences. – 2016. – Vol. 61. – no. 5. – P. 1246-1267.

144. Hu Z., Ding L., Yao Y. Atrial fibrillation: mechanism and clinical management //Chinese Medical Journal. – 2023. – Vol. 136. – no. 22. – P. 2668-2676.

145. Saleh K., Haldar S. Atrial fibrillation: a contemporary update //Clinical Medicine. – 2023. – Vol 23. – no. 5. – P. 437-441.

146. Юркулиева Г. А., Донаканян С. А., Бокерия Л. А. Патофизиологические аспекты развития и сохранения фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 113-118. – DOI 10.15275/annaritmol.2023.2.6. – EDN BGRRJS.

147. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. American heart association council on E, prevention statistics c, stroke statistics s. heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American heart association //Circulation. – 2019. – Vol. 139. – no. 10. – P. e56-e528.

148. Басиева М. А., Казанова П. В., Шварц В. А. Роль хронического воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после интервенционного лечения

// Анналы аритмологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 39-48. – DOI 10.15275/annaritmol.2024.1.5. – EDN ZIFKYP.

149. Прогностическая роль оценки фиброза левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших катетерную изоляцию легочных вен / А. А. Абгарян, Б. Ш. Бердибеков, С. А. Александрова [и др.] // Креативная кардиология. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 92-103. – DOI 10.24022/1997-3187-2024-18-1-92-103. – EDN IMFFSJ.

150. Harada M., Nattel S. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology //Cardiac electrophysiology clinics. – 2021. – Vol. 13. – no. 1. – P. 25-35.

151. Guo Y., Lip G. Y. H., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60. – no. 22. – P. 2263-2270.

152. Patel P., Dokainish H., Tsai P. et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation //Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2010. – Vol. 21. – no 9. – P. 1064-1070.

153. Hu Y. F., Chen Y. J., Lin Y. J., et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation //Nature Reviews Cardiology. – 2015. – Vol. 12. – no. 4. – P. 230-243.

154. Zhao Z. et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: systematic review and meta-analyses //European journal of clinical investigation. – 2024. – Vol. 54. – no. 2. – P. e14100.

155. Chen Y. C., Liu C. C., Hsu H. C. et al. Systemic immune–inflammation index for predicting postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a meta-analysis //Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2024. – Vol. 11. – P. 1290610.

156. Erdoğan M., Erdöl, M. A., Öztürk, S. et al. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis //Biomarkers in medicine. – 2020. – Vol. 14. – no. 16. – P. 1553-1561.

157. Tosu A. R., Kalyoncuoglu M., Biter H. İ. et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index for major adverse cardiac events and mortality in severe aortic stenosis patients after TAVI //Medicina. – 2021. – Vol. 57. – no. 6. – P. 588.

158. Candemir M., Kiziltunc E., Nurkoc S. et al. Relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and the severity of stable coronary artery disease //Angiology. – 2021. – Vol. 72. – no. 6. – P. 575-581.

159. Wang Z., Ruan H., Li L. et al. Assessing the relationship between systemic immune-inflammation index and mortality in patients with hypertrophic cardiomyopathy //Upsala journal of medical sciences. – 2021. – Vol. 126. – P. 10.48101/ujms. v126. 8124.

160. Naser A., Sayilan S., Güven O. et al. Inflammation burden and atrial fibrillation burden: a bidirectional relationship //Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2024. – Vol. 121. – P. e20230680.

161. Kaya H., Ertaş F., İslamoğlu Y. et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2014. – Vol. 20. – no. 1. – P. 50-54.

162. Талибова С. М., Басиева М. А., Шварц В. А. Роль «новых» биомаркеров системного воспаления в прогнозировании характера течения ишемической болезни сердца и результатов реваскуляризации миокарда // Клиническая физиология кровообращения. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 221-230. – DOI 10.24022/1814-6910-2023-20-3-221-230. – EDN TOTWUV.

163. Qin Z., Zhao J., Geng J. et al. Higher triglyceride–glucose index is associated with increased likelihood of kidney stones //Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 774567.

164. Zhao X., Huang L., Hu J. et al. The association between systemic inflammation markers and paroxysmal atrial fibrillation //BMC cardiovascular disorders. – 2024. – Vol. 24. – no. 1. – P. 334.

165. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен / В. А. Ионин, Е. Л. Заславская, Е. И. Барашкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № S3. – С. 16-26. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-5184. – EDN BPOIFI.

166. Kaplan E., Ekızler, F. A., Saribaş, H. et al. Effectiveness of the systemic immune inflammation index to predict atrial fibrillation recurrence after cryoablation //Biomarkers in Medicine. – 2023. – Vol. 17. – no. 2. – P. 101-109.

167. Gu P., Xu P., Chen Y. et al. The predictive value of pan-immune inflammatory index for early recurrence of atrial fibrillation after cryoablation //BMC Cardiovascular Disorders. – 2024. – Vol. 24. – no. 1. – P. 669.

168. Kalenderoglu K., Hayiroglu M. I., Cinar T. et al. Comparison of inflammatory markers for the prediction of atrial fibrillation recurrence following cryoablation //Biomarkers in Medicine. – 2024. – Vol. 18. – no. 17-18. – P. 717-725.

169. Aimaitijiang M., Gulisitan A., Zhai Z. et al. The predictive value of monocyte-related inflammatory factors for recurrence of atrial fibrillation after cryoablation //Cryobiology. – 2024. – Vol. 116. – P. 104945.

170. Ассоциация уровней биомаркеров системного воспаления с клиническими параметрами у пациентов с фибрилляцией предсердий / М. А. Басиева, С. М. Талибова, П. В. Казанова [и др.] // Анналы аритмологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 245-254. – DOI 10.15275/annaritmol.2024.4.5. – EDN XWLCJY.

171. Уровень биомаркеров системного воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий: анализ на основе сопоставления оценок склонности / М. А. Басиева, С. М. Талибова, П. В. Казанова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 37-43. – DOI 10.15275/ssmj2101037. – EDN GJSAGV.

172. Роль "новых" индексов системного воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен / М. А. Басиева, В. А. Шварц, М. А. Сокольская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 7. – С. 14-23. – DOI 10.15829/1728-8800-2025-4417. – EDN BIRNEH.