

Рубрика: неинвазивная аритмология

© М.А. БАСИЕВА, П.В. КАЗАНОВА, В.А. ШВАРЦ, 2024

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2024

УДК 616.125-008.318-089.843-002

DOI: 10.15275/annaritmol.2024.1.5

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Тип статьи: обзорная статья

М.А. Басиева, П.В. Казанова, В.А. Шварц

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Басиева Мадина Альбертовна, аспирант, кардиолог; orcid.org/0000-0002-0116-6729, e-mail: madinabasieva97@mail.ru

Казанова Полина Владимировна, ординатор, кардиолог; orcid.org/0009-0006-4450-8609

Шварц Владимир Александрович, д-р мед. наук, вед. науч. сотр., профессор, кардиолог; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковой тахикардии, это одна из важных проблем современной кардиологии. Развитие ФП приводит к ухудшению качества жизни пациентов, росту числа госпитализаций, а также к развитию тромбозамболических осложнений. В ближайшем будущем прогнозируется рост распространенности ФП благодаря увеличению продолжительности жизни населения. Катетерная абляция – «золотой стандарт» лечения пациентов с данной аритмией, однако частота возникновения рецидива остается высокой, и одной из важных проблем является необходимость проведения повторных катетерных вмешательств.

В настоящее время активно изучаются данные о взаимосвязи между хроническим воспалением и рецидивом ФП после интервенционного лечения. В различных исследованиях было показано, что уровень С-реактивного белка, маркеров семейства интерлейкинов и других предикторов напрямую связан с развитием рецидива ФП после хирургического лечения. В последнее время в качестве прогностических маркеров неблагоприятных сердечно-сосудистых событий были предложены новые биомаркеры хронического воспаления, полученные на основе подсчета количества периферических нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Их прогностическое значение для рецидива ФП после интервенционного лечения было изучено лишь в одном недавнем исследовании. Таким образом, роль выраженности хронического воспаления с учетом новых биомаркеров и их прогностического значения для рецидива ФП после катетерных вмешательств требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, фиброз, биомаркеры, иммунный ответ, рецидив

ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION AFTER INTERVENTIONAL TREATMENT

M.A. Basieva, P.V. Kazanova, V.A. Shvartz

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Madina A. Basieva, Postgraduate, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-0116-6729, e-mail: madinabasieva97@mail.ru

Polina V. Kazanova, Resident Physician, Cardiologist; orcid.org/0009-0006-4450-8609

Vladimir A. Shvartz, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Professor of Chair, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of supraventricular tachyarrhythmia and represents a problem in modern cardiology. The development of AF leads to a deterioration in the quality of life, an increase in the number of hospitalizations, and also to the development of thromboembolic complications. In the near future, the prevalence of AF is predicted to increase due to increasing life expectancy of the population. Catheter ablation is the "gold standard" for the treatment of this arrhythmia, however, the recurrence rate remains high, and one of the important problems is the need for repeated catheter interventions.

Data on the relationship between chronic inflammation and relapse of AF after interventional treatment are currently being actively studied. Various studies have shown that the level of CRP, interleukin family markers, etc. is directly related to the development of recurrent AF after surgical treatment. Recently, new biomarkers of chronic inflammation derived from counts of peripheral neutrophils, monocytes and lymphocytes have been proposed as prognostic markers for adverse cardiovascular events. Their prognostic value for AF recurrence after interventional treatment has only been examined in one recent study. Thus, the role of the severity of chronic inflammation based on new biomarkers and their prognostic value for recurrent AF after catheter interventions requires further study.

Keywords: atrial fibrillation, inflammation, fibrosis, biomarkers, immune response, relapse

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковой тахикардии и характеризуется хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в минуту (с отсутствием Р-волны на электрокардиограмме – ЭКГ), исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков [1]. Развитие ФП приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, ухудшению качества жизни пациента, появлению тревожности, росту числа госпитализаций, а также к развитию тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В результате в 5 раз увеличивается риск развития инсульта, в 3 раза – риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и в 2 раза – риск смерти от всех причин [2].

В настоящее время в лечении ФП выделяют две стратегии: контроль ритма и контроль частоты сердечных сокращений. В первом случае (приоритетная стратегия) терапия направлена на восстановление и удержание синусового ритма. Во втором случае, когда принято решение врачом и пациентом о невозможности восстановления синусового ритма, проводится контроль частоты сердечных сокращений. Катетерная абляция в настоящее время стала общепринятой терапией первой линии при пароксизмальной ФП и широко используется повсеместно [3]. Доказано, что данный метод лечения превосходит антиаритмическую лекарственную терапию в отношении эффективности и улучшения выживаемости у пациентов с сердечной недостаточностью [4, 5]. Широкое распространение катетерных методов лечения

ФП в виде различных вариантов электрической и криоизоляции устьев легочных вен (ЛВ) во многих случаях позволяет сохранить синусовый ритм и улучшить качество жизни пациентов. Однако рецидивы аритмии после катетерной абляции встречаются в определенном проценте случаев, и соответствующему числу пациентов в дальнейшем требуется проведение повторного вмешательства [6].

Имеющиеся данные о патогенезе ФП позволяют выделить значительную роль хронического иммунного воспаления в развитии данной аритмии. Эту теорию доказывают наличие повышенных уровней биомаркеров воспаления в крови у пациентов с ФП, а также эффективность применения противовоспалительных препаратов в лечении данной патологии [7]. Основными изученными биомаркерами воспаления являются: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, маркеры семейства интерлейкинов (ИЛ-1, -3, -6, -10 и т.д.), уровень лейкоцитов и нейтрофилов, а также индексы – биомаркеры, основанные на лейкоцитарной формуле: отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR).

Роль фиброза и воспаления в развитии ФП

В возникновении и развитии ФП имеют значение несколько механизмов, реализующихся посредством электрического и структурного ремоделирования миокарда предсердий, в патогенезе которого значительная роль принадлежит хроническому воспалению и фиброзу [8]. Любые структурные заболевания сердца, такие как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), приводят к постоянно прогрессирующему

сирующему структурному ремоделированию миокарда. Данный процесс характеризуется пролиферацией и дифференцированием фибробластов в миофибробласты, что в свою очередь сопровождается повышенным отложением белков внеклеточного матрикса в интерстициальной ткани миокарда, развитием очагов фиброза и приводит к формированию аритмогенного субстрата [9–11].

В настоящее время имеется множество накопленных данных об участии окислительного стресса и воспаления в патогенезе предсердного фиброза. У пациентов, страдающих ФП, наблюдается повышение уровня воспалительных маркеров, а воспалительно-клеточная инфильтрация и повышенная концентрация ионов кальция в очаге способствуют окислительному повреждению ткани предсердий, что приводит к формированию фиброза миокарда и поддержанию ФП. Также в нескольких исследованиях была продемонстрирована роль тучных клеток в возникновении предсердного фиброза и развития ФП [12, 13]. Были выявлены признаки хронического воспаления миокарда при разных формах ФП, причем более выраженный интерстициальный фиброз наблюдался при постоянной форме ФП, что подтверждает предположения о фиброзе как основном субстрате аритмии [14].

Значительный вклад в понимание взаимосвязи фиброза предсердий и аритмогенеза был внесен S.P. Krul et al., которые изучали влияние интерстициального фиброза на проводимость [15]. Исследователи во время хирургического вмешательства по поводу ФП выполняли картирование и оценивали запись времени активации, а также скорость продольного и поперечного проведения. Результаты показали, что наличие крупных интерстициальных фиброзных тяжей напрямую связано с увеличением продольного проведения и времени активации из-за наличия областей блокирования проведения импульсов, приводящих к непрямолинейной проводимости. Данное наблюдение продемонстрировало, что тяжесть и структура локального интерстициального фиброза связаны с нарушением внутрипредсердной проводимости и представляют собой аритмогенный субстрат для реализации механизма повторного входа волны возбуждения, обеспечивающего поддержание ФП [15].

В опубликованном D. Conen et al. крупномасштабном проспективном исследовании

с участием 24 734 женщин изучалась связь маркеров воспаления, таких как СРБ, фибриноген и молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), с частотой возникновения ФП. Результаты показали, что воспаление играет важную роль в развитии ФП, и уровни биомаркеров воспаления в плазме коррелируют с развитием данного заболевания у пациентов [16].

Ученые из Греции обнаружили, что уровень высокочувствительного СРБ напрямую связан с рецидивом ФП после кардиоверсии, а восстановление и поддержание синусового ритма приводят к постепенному снижению данного показателя [17]. Высокий уровень СРБ также был связан с образованием тромбов в левом предсердии в исследовании T. Maehama et al. [18]. Хроническое воспаление приводит к активации иммунных клеток и высвобождению воспалительных цитокинов. Выработка интерлейкинов (ИЛ) – 2, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа и моноцитарного хемотаксического белка-1 усиливается активированными иммунными клетками, что приводит к повышенному синтезу тканевого фактора, фактора Виллебранда и Р-селектина [19]. Эти молекулы опосредуют агрегацию тромбоцитов, а также прикрепление моноцитов к эндотелию. Это событие в сочетании с повреждением эндотелия в предсердии пациента, страдающего ФП, значительно увеличивает риск тромбообразования [20–22].

S.E. Ömür et al. в 2023 г. опубликовали результаты исследования [23], в котором была также продемонстрирована связь хронического воспаления и ФП. В данное ретроспективное исследование были включены три группы пациентов: с нормальным синусовым ритмом (140 пациентов: 76 женщин и 64 мужчин, средний возраст 64 года), с постоянной формой ФП (n=206, 110 женщин и 96 мужчин, средний возраст 68 лет) и пароксизмальной формой ФП (n=145, 76 женщин и 69 мужчин, средний возраст 66 лет). При оценке уровня СРБ между тремя группами были выявлены значительные различия: для постоянной формы ФП средние уровни СРБ составили 18,52 (2,0–95,0) мг/л, для пароксизмальной формы ФП – 12,83 (5,0–91,25) мг/л, для группы с нормальным синусовым ритмом – 5,90 (1–40) мг/л, $p < 0,05$. Средние значения параметра NLR для постоянной формы ФП составили: 4,53 (0,27–17,94), для пароксизмальной формы ФП – 3,09 (0,40–11,0), для группы с нормальным синусовым ритмом –

2,34 (0,61–13,51), $p < 0,05$. Для PLR были получены следующие данные: для постоянной формы ФП средние значения составили 209,71 (40,73–604), для пароксизмальной формы ФП – 188,51 (53,95–617,46) и для группы с синусовым ритмом – 130,40 (26,42–680,39), $p < 0,05$. Таким образом, исследование продемонстрировало, что существует четкая связь хронического воспаления с продолжительностью ФП.

Рецидив аритмии после проведения первичной процедуры катетерной аблации и его связь с воспалением

Метод катетерной радиочастотной аблации (РЧА) ЛВ для лечения ФП предложен во второй половине 1990-х годов, после того как M. Naïssa-guerre et al. обнаружили, что очаги спонтанной электрической активности, приводящие к развитию ФП, располагаются в области устьев ЛВ [24]. Изоляция достигается путем нанесения большого количества точечных воздействий с использованием тока высокой частоты. В конце 2000-х – начале 2010-х годов в клинической практике начали применяться криотехнологии. Помимо точечной криоаблации, была разработана методика криобаллонной изоляции ЛВ [25], при которой деструкция аритмогенного субстрата создается благодаря воздействию низкой температуры в криобаллоне по периметру контакта с устьем вены. В большинстве случаев полная изоляция достигается однократным криовоздействием, что является преимуществом перед РЧА [26, 27]. Одной из актуальных проблем в настоящее время является необходимость проведения повторных катетерных вмешательств, особенно при непароксизмальных формах ФП, когда однократная процедура аблации ЛВ недостаточна для поддержания синусового ритма [28–30]. Согласно имеющимся данным, рецидивы ФП после первичных процедур аблации требуют повторных вмешательств у 20–40% пациентов [31].

M.D. Zink et al. провели ретроспективный субанализ данных о рецидиве ФП в течение первых 3 мес после катетерной аблации из рандомизированного исследования AXAFA-AFNET 5, которое продемонстрировало сопоставимые данные по эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии аписабаном и антагонистами витамина К у 678 пациентов, перенесших первичную аблацию ФП. Рецидив ФП в течение 90 дней наблюдался у 163 (28%)

пациентов, из которых у 78 (48%) событие произошло в течение первых 2 нед после операции. В ходе статистического анализа авторы получили факторы, ассоциированные с рецидивом ФП: мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе (отношение шансов (ОШ) 1,54, при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,93–2,6; $p = 0,11$), ИБС (ОШ 1,85, при 95% ДИ 1,20–2,86; $p = 0,005$), кардиоверсия во время аблации (ОШ 1,78, при 95% ДИ 1,26–2,49; $p = 0,001$), возраст (ОШ 1,01 при 95% ДИ 1,00–1,01; $p = 0,04$) [32].

В другом проспективном исследовании, целью которого было изучение прогностической роли демографических, гемодинамических и электрокардиографических факторов в отношении рецидива ФП после РЧА у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), было включено 120 пациентов с диагнозом ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), I–III функционального класса по классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [33]. Средний возраст испытуемых составил $59,8 \pm 10$ лет, гендерное распределение было следующим: 50 (42%) женщин, 70 (58%) мужчин. В результате наблюдения в течение 12 мес рецидив ФП наблюдался у 32 (27%) пациентов. В группе рецидивов преобладали пациенты старшего возраста ($63,25 \pm 10,8$ против $58,66 \pm 9,52$ года; $p < 0,010$). Продолжительность комплекса QRS была нормальной в обеих группах, но больше в группе рецидива ($96,79 \pm 23,62$ против $90,24 \pm 14,78$ мс, $p < 0,010$). В группе пациентов с рецидивом ФП среднее давление в легочной артерии было значимо выше ($32,86 \pm 9,67$ против $25,15 \pm 9,73$ мм рт. ст., $p < 0,010$). Была отмечена пограничная разница по параметру ФВ ЛЖ: в группе рецидива она была чуть ниже ($59,08 \pm 9,60$ против $63,36 \pm 9,10\%$, $p = 0,051$), хотя статистической разницы не было достигнуто. В группе с рецидивом ФП интервал QTc исходно был значительно длиннее, чем в группе без рецидива ($387,23 \pm 2,31$ против $341,22 \pm 8,91$ мс, $p < 0,010$). Также наблюдалось удлинение интервала QTc в обеих группах после РЧА. Не наблюдалось статистически значимых различий по гендерному распределению, длительности ФП, наличию артериальной гипертензии в анамнезе, индексу массы тела (ИМТ), ИБС, диабету, инсульту/ТИА в анамнезе в группах с рецидивом ФП и без рецидива ФП.

Р.В. Meure et al. в 2020 г. опубликовали результаты исследования, целью которого было выявление связи уровня СРБ в плазме крови с поздним рецидивом ФП после катетерной аблации [34]. В исследование были включены 711 пациентов (средний возраст – 61 год, 25% составили женщины). Исходные характеристики были стратифицированы в соответствии с квартилями уровней СРБ (Q1–Q4), самый низкий квартиль был определен как контрольный. У 247 (35%) пациентов возник рецидив ФП после аблации. Частота рецидива ФП во втором квартиле (0,8–1,4 мг/л), третьем (1,5–2,7 мг/л) и самом высоком квартилях уровня СРБ (> 2,7 мг/л) была выше, чем в самом низком квартиле (<0,8 мг/л). Скорректированные коэффициенты риска (adjusted hazard ratio, aHR) для пациентов с Q2, Q3 и Q4 уровнями СРБ по сравнению с пациентами с Q1 составили: aHR 1,26 при 95% ДИ 0,86–1,84; $p=0,24$; aHR 1,15 при 95% ДИ 0,78–1,70; $p=0,48$; и aHR 1,60 при 95% ДИ 1,10–2,34; $p=0,014$ соответственно. Таким образом, у пациентов с самым высоким уровнем СРБ частота рецидивов ФП была статистически значимо выше по сравнению с теми, кто находился в самом низком диапазоне уровня СРБ (53,4 против 33,1% через 1 год наблюдения; $p=0,004$). При многофакторном анализе риск рецидива ФП был выше у пациентов с уровнем СРБ выше 3 мг/л по сравнению с пациентами с уровнем ниже этого порогового значения (aHR 1,44; 95% ДИ 1,06–1,95; $p=0,019$) (рис. 1) [34].

Zh. Jiang et al. в своем метаанализе [35], в который были включены 526 пациентов после

катетерной аблации ФП, показали, что есть прямая значимая связь между исходным уровнем СРБ и риском развития рецидива аритмии после операции. У 179 пациентов из исследуемой когорты возник рецидив ФП. Период наблюдения варьировал от 3 до 14 мес. Была выявлена значительная положительная связь между концентрацией СРБ и рецидивом ФП. Разница в уровнях СРБ между пациентами с рецидивом ФП и пациентами без него составила 0,65 единиц, при 95% ДИ 0,30–0,99, а Z-оценка для общего эффекта составила 3,70 ($p=0,0002$).

«Новые» биомаркеры хронического воспаления

Недавно в научной литературе были описаны так называемые новые биомаркеры воспаления, к которым относят: 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). В отличие от других биомаркеров воспаления, требующих применения сложных иммуноферментных анализов (ИФА) и других методов диагностики, изучение данных маркеров основано на рутинных измерениях общего количества периферических нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, что обеспечивает таким образом легко воспроизводимый, экономичный и общедоступный подход. По сути эти маркеры являются расчетными гематологическими индексами, основанными на количестве лейкоцитов крови и их подтипов.

Впервые данные маркеры начали активно изучать в области онкологии. Так, в одном из исследований было доказано, что показатель SIRI является независимым прогностическим фактором послеоперационного рецидива и выживаемости у пациентов с раком поджелудочной железы. В данном исследовании показатель SIRI продемонстрировал лучшую способность для прогнозирования времени прогрессирования заболевания и общей выживаемости по сравнению с такими клиническими факторами, как стадия рака, уровень ракового антигена 19-9, и другими маркерами воспаления (NLR или LMR) [36]. В другом похожем исследовании также было обнаружено, что показатель SIRI более точно предсказывал неблагоприятный прогноз у пациентов с колоректальным

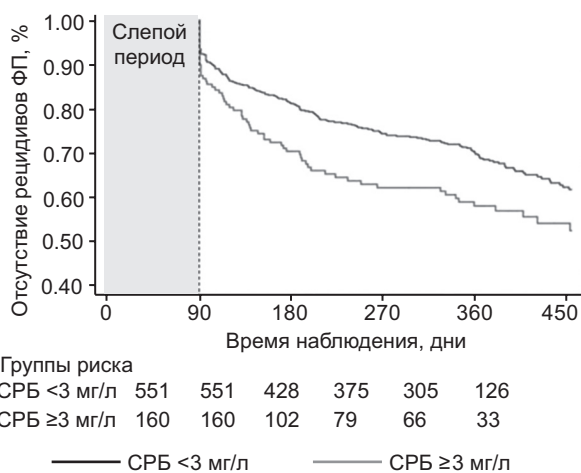


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Майера свободы от ФП в зависимости от уровня СРБ выше или ниже 3 мг/л [34]

раком и раком пищевода по сравнению с гематологическими маркерами NLR и PLR [37, 38].

Прогностическое значение этих биомаркеров в области ревматологии были получены Y. Xu et al. в многоцентровом исследовании, в которое были включены 1499 пациентов с ревматоидным артритом, а также 366 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы [39]. Целью исследования были изучение и оценка прогностической роли показателя SIRI у пациентов с ревматоидным артритом. В результате было выявлено, что показатель SIRI и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) положительно коррелировали с активностью данного заболевания.

В настоящее время появляются новые работы в области сердечно-сосудистых заболеваний, в которых изучается роль «новых» биомаркеров в активности и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в одном из крупнейших на сегодняшний день исследований авторы анализировали отобранную когорту людей, которых наблюдали на предмет сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт) и смерти от всех причин в течение 10 лет [40]. Участники этого исследования были набраны из популяционного исследования Kailuan, в котором в общей сложности приняли участие 101 510 человек (81 110 мужчин и 20 400 женщин) в возрасте от 18 до 98 лет. В этой работе авторы исключили из анализа лиц при наличии у них следующих критериев: 1) по данным клинического анализа крови уровень лейкоцитов $>10 \times 10^9/\text{л}$ или СРБ $> 10,00$ мг/л или количество лейкоцитов $<4 \times 10^9/\text{л}$; 2) отсутствие и/или недостаточность информации по данным анкетирования, физикального обследования, биохимических анализов; 3) наличие исходных ССЗ, включая инсульт, ИМ или онкологическое заболевание; 4) наличие хронического заболевания печени или почек; 5) наличие заболеваний, связанных с воспалением, включая пневмонию, бронхит и др. В окончательный анализ были включены 85 154 человека. Средний возраст составил $51,3 \pm 12,5$ года; 79,66% пациентов – мужчины. Целью исследования было выявление ассоциации таких индексов воспаления, как SIRI и SII, с риском развития ССЗ, изучаемых исходов и смерти от всех причин. В течение 10-летнего наблюдения было выявлено 4262 случая инсульта у пациентов (849 случаев геморрагического инсульта и 3546 случаев

ишемического инсульта), 1233 случая ИМ и 7225 случаев смерти. Медиана и интерквартильный диапазон уровней SII и SIRI составили соответственно 332,32 (137,56; 527,08) и 0,6 (0,13; 1,07) единиц. Авторами применялись 3 модели регрессии Кокса: первая модель была нескорректированной; вторая модель была скорректирована с учетом возраста, пола, ИМТ, курения, употребления алкоголя, уровня образования, семейного положения, уровня дохода, уровня физической активности, семейного анамнеза ССЗ; третья модель была скорректирована с учетом переменных во 2-й модели и дополнена уровнем СРБ. По сравнению с контрольной группой (первый квартиль уровней SII и SIRI), с увеличением квартиля наблюдалась прямая взаимосвязь значения SII по типу «доза-эффект» с риском развития инсульта и смерти от всех причин ($p < 0,001$). Более высокий риск инсульта был обнаружен в группах третьего и четвертого квартилей уровня SII с соответствующими коэффициентами рисков (HR 1,124 при 95% ДИ 1,026–1,231) и HR 1,264 при 95% ДИ 1,157–1,382), менее выраженная зависимость была обнаружена в группе Q2. Что касается смерти от всех причин, то только в группе Q4 наблюдался значительно высокий риск (HR 1,246 при 95% ДИ 1,165–1,331). Не было выявлено существенных различий по квартилям уровней SII с риском ИМ. Кроме того, ассоциации сохранялись и после дополнительной корректировки по уровню СРБ. Группы с уровнем SIRI в Q2 и Q4 демонстрировали повышенный риск развития инсульта: HR 1,135 при 95% ДИ 1,030–1,251 и HR 1,194 при 95% ДИ 1,087–1,313). Также группа с уровнем SIRI в Q4 имела более высокий риск развития ИМ: HR 1,204 при 95% ДИ 1,013–1,431. Все 3 группы по уровню SIRI (Q2, Q3, Q4) демонстрировали более высокий риск смерти от всех причин, чем контрольная группа (Q1) – HR 1,115 при 95% ДИ 1,033–1,204; HR 1,206 при 95% ДИ 1,118–1,300; и HR 1,393 при 95% ДИ 1,296–1,498 соответственно. Анализ подгрупп по возрасту также документировал устойчивые ассоциации по уровню SII, однако для SIRI его корреляция с ИМ стала незначимой у лиц старше 60 лет. Анализ чувствительности показал, что после исключения событий, произошедших в первые 2 года наблюдения, связь SII с исходами осталась неизменной, но при анализе SIRI ее корреляция с ИМ была близка к значимости,

р-значение для тренда составило 0,075. Результаты данного исследования показали, что оба индекса оказывали независимое от СРБ влияние на исходы.

Совсем недавно R. Magoon et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования [41], в котором оценивалась прогностическая ценность лейкоцитарных индексов, скорректированных на альбумин (albumin-adjusted (aa)), включая нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (aa-NLR), моноцитарно-лимфоцитарное соотношение (aa-MLR), aa-SIRI и aa-AISI в развитии впервые возникшей ФП после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) без применения искусственного кровообращения. В исследование были включены 899 пациентов, из них у 151 (16,79%) развилась ФП. Был проведен многофакторный регрессионный анализ, в результате чего обнаружено, что возраст (ОШ 1,12 при 95% ДИ 1,07–1,17; $p < 0,001$), баллы по EuroSCORE II (ОШ 1,95 при 95% ДИ 1,53–2,48; $p < 0,001$) и предшествующая ХСН в анамнезе (ОШ 2,43 при 95% ДИ 1,43–4,11; $p = 0,001$) были независимыми предикторами возникновения послеоперационной ФП. При однофакторном анализе aa-NLR, aa-PLR и aa-SII независимо предсказывали возникновение ФП: для aa-NLR (ОШ 31,05 при 95% ДИ 15,75–70,61), для aa-PLR (ОШ 1,04 при 95% ДИ 1,02–1,05) и для aa-SII (ОШ 1,12 при 95% ДИ 1,10–1,14 соответственно, $p < 0,001$). Авторами был проведен ROC-анализ и выявлены пороговые значения для прогнозирования развития ФП после АКШ: сывороточный альбумин $\leq 2,85$ (чувствительность 41,1%, специфичность 85,4%, AUC 0,646), $NLR \geq 4,01$ (чувствительность 58,9%, специфичность 80,2%, AUC 0,605), $PLR \geq 174,74$ (чувствительность 46,4%, специфичность 72,9%, AUC 0,574), $SII \geq 1066,23$ (чувствительность 47,0%, специфичность 82,1%, AUC 0,601), $aa-NLR \geq 1,32$ (чувствительность 63,6%, специфичность 73,3%, AUC 0,661), $aa-PLR \geq 52,64$ (чувствительность 66,2%, специфичность 59,0%, AUC 0,629) и $aa-SII \geq 344,38$ (чувствительность 58,3%, специфичность 78,2%, AUC 0,654).

Похожее исследование провели Y. Yilmaz et al., в котором они также исследовали взаимосвязь между индексом SII и впервые возникшей ФП у пациентов, перенесших АКШ [42]. В исследование были включены 382 участника. ФП в послеоперационном периоде возник-

ла у 80 (20,4%) пациентов, причем у 73 (91,3%) аритмия развилась в течение первых 2–3 дней. Уровни тромбоцитов, нейтрофилов были достоверно выше в группе пациентов, у которых развилась ФП. Уровень СРБ также был выше у группы с послеоперационной ФП: 4,7 (2,3–6,4) против 2,8 (1,1–4); $p < 0,001$, как и индексы PLR, NLR и SII: 191 (122–241) против 126 (93–207), $p < 0,001$; 3,9 (3–5,9) против 2,6 (1,6–3,3), $p < 0,001$ и 1109 (720–2013) против 609 (373–754), $p < 0,001$ соответственно. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что высокий уровень SII (ОШ 1,001 при 95% ДИ 1,001–1,002; $p < 0,001$), вместе с ФВ ЛЖ (ОШ 0,922 при 95% ДИ 0,897–0,947; $p < 0,001$) и высокий уровень СРБ (ОШ 1,108 при 95% ДИ 0,987–1,244; $p = 0,046$) были независимыми предикторами развития впервые возникшей ФП. Пороговые уровни в этом исследовании были определены для $SII > 712,8$, с чувствительностью 85% и специфичностью 61,2% (AUC 0,781 при 95% ДИ 0,727–0,835; $p < 0,001$), для $NLR \geq 2,96$, с чувствительностью 82,5% и специфичностью 57% (AUC 0,724 при 95% ДИ 0,669–0,780; $p < 0,001$), для $СРБ \geq 4$, с чувствительностью 57,5% и специфичностью 81,7% (AUC 0,634 при 95% ДИ 0,564–0,704; $p < 0,001$) [49].

J. Wang et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором оценивалась связь между индексом системного воспалительного ответа (SIRI) и впервые возникшей ФП у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [43]. В исследовании приняли участие 616 человек, из которых у 47 (7,6%) впервые возникла ФП. Авторами был проведен многофакторный регрессионный анализ, в котором индекс SIRI являлся независимым предиктором ФП (ОШ 1,782 при 95% ДИ 1,675–1,906, $p = 0,001$). При анализе ROC-кривой пороговое значение SIRI для прогнозирования возникновения ФП составило 4,86 (с чувствительностью 80,85% и специфичностью 75,57%, AUC = 0,826, $p < 0,001$). Также, согласно тесту Делонга, было выявлено, что прогностическая роль SIRI значительно превосходила роль NLR или MLR [43].

В другом исследовании K. Lin et al. рассматривали потенциальную связь между SII, SIRI и наличием ФП у пациентов с ишемическим инсультом [44]. В общей сложности в исследо-

вание были включены 526 пациентов с ишемическим инсультом, из которых у 173 пациентов инсульт был связан с ФП. Уровни как SII, так и SIRI были значительно выше у пациентов с ФП по сравнению с группой пациентов без ФП (SII 562,50 (379,73; 1040,33) против 802,29 (473,08; 1390,30), $p < 0,001$; SIRI 1,28 (0,78; 2,12) против 2,05 (1,17; 4,02), $p < 0,001$). Также было обнаружено, что уровень высокочувствительного СРБ был незначительно выше у пациентов с ФП, чем у пациентов без ФП (3,3 (1,0; 5,9) против 2,7 (0,9; 5,4) мг/л, $p = 0,057$). Логистический регрессионный анализ показал, что log-преобразованный SII и log-преобразованный SIRI независимо ассоциировались с повышенным риском наличия ФП у пациентов с инсультом (ОШ 1,047 при 95% ДИ 0,322–1,105, $p = 0,047$ и ОШ 6,197 при 95% ДИ 2,196–17,484, $p = 0,001$ соответственно).

Проведено всего одно исследование, опубликованное в 2023 г. Z. Zhao et al., в котором оценивали взаимосвязь между частотой рецидива ФП и уровнем SII у пациентов с ФП и диабетом, перенесших РЧА [45]. В исследовании были включены 204 пациента, из них 161 (78,9%) мужчин, средний возраст составил 55 ± 9 лет. Распространенность курения, артериальной гипертензии и ИБС составила 31,3, 17,2 и 18,1% соответственно. Распространенность рецидива ФП ступенчато возрастала с увеличением тертиля уровня индекса SII: 26,09 против 32,84 и против 54,41%, $p < 0,001$ (рис. 2, а). В группе с рецидивом ФП уровень SII был

статистически значимо более высокий, чем в группе без рецидивов: $533,17 \pm 243,01$ против $421,78 \pm 222,75$, $p < 0,001$. В моделях многофакторной логистической регрессии SII (ОШ 1,328 при 95% ДИ 1,153–1,657, $p < 0,001$) был независимым фактором риска, предсказывающим рецидив ФП после РЧА. У пациентов с уровнем SII выше порогового значения 444,77 наблюдалась более высокая частота рецидивов ФП, чем у пациентов с уровнем SII ниже этого значения, $p < 0,001$ (рис. 2, б).

Заключение

Фибрилляция предсердий остается наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца и несмотря на наличие современных методов, вероятность ее рецидива после хирургического вмешательства остается относительно высокой. Системное воспаление играет одну из ключевых ролей в развитии аритмогенного субстрата, возникновении и поддержании ФП, о чем свидетельствуют повышенные уровни воспалительных цитокинов у данной когорты пациентов. Клеточные механизмы развития ФП остаются актуальным вопросом, требующим дальнейших исследований.

Выявление предикторов развития и рецидивов ФП является актуальным направлением, решение которого будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни пациентов. Определение уровня «новых» биомаркеров системного воспаления (SII, SIRI, AISI) является легко воспроизводимым и общедоступным ме-

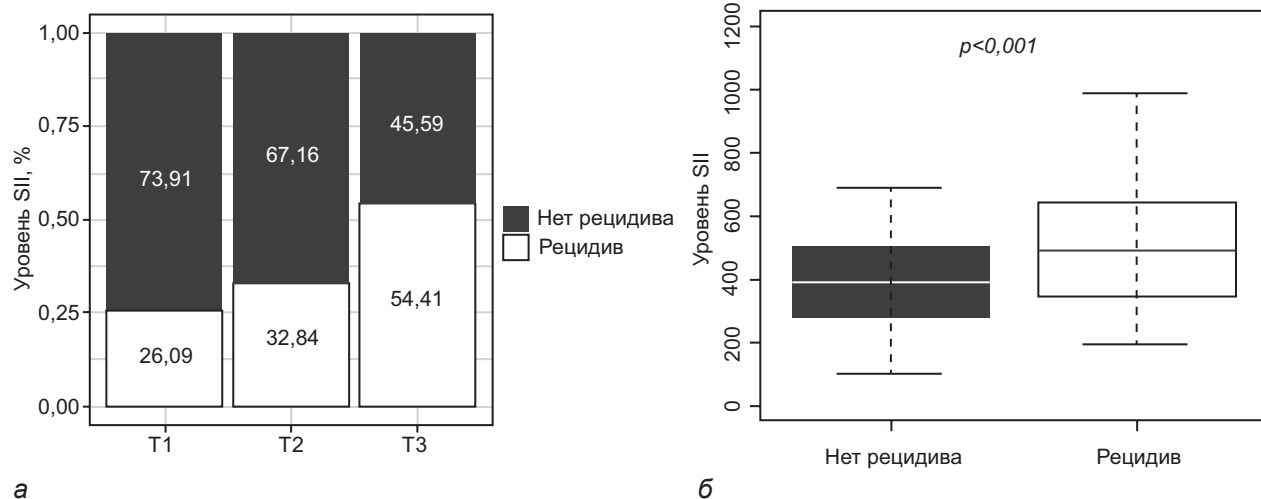


Рис. 2. Связь между индексом системного иммунного воспаления и исходами у пациентов с ФП и диабетом, перенесших РЧА [45]:

а – прямая связь возрастания тертилей (Т1,2,3) уровня SII с частотой рецидива ФП; б – уровни SII в группах пациентов с рецидивом ФП и без рецидива ФП

тодом. Оценка роли данных биомаркеров как предикторов рецидива ФП после катетерных операций является перспективным направлением, требующим новых исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155 (9): 819–826. DOI: 10.1093/aje/155.9.819
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (38): 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
3. Cosedis Nielsen J., Johannessen A., Raatikainen P. et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1587–1595.
4. Marrouche N.F., Brachmann J., Andresen D. et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 417–427.
5. Biase L.D., Mohanty P., Mohanty S. et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device. *Circulation.* 2016; 133: 1637–1644.
6. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З. Анатомо-функциональное ремоделирование левого предсердия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий после выполнения криобаллонной изоляции устьев легочных вен. *Креативная кардиология.* 2024; 18 (1): 59–72. DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-1-59-72
7. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З. Anatomical and functional remodeling of the left atrium in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation after cryoballoon isolation of pulmonary vein orifices. *Creative Cardiology.* 2024; 18 (1): 59–72 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-1-59-72
8. Акилджонов Ф.Р., Асымбекова Э.У., Камардинов Д.Х. и др. Биомаркеры как предикторы раннего рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции. *Клиническая физиология кровообращения.* 2021; 2 (18): 139–148. DOI: 10.24022/1814-6910-2021-18-2-139-148
9. Akildzhonov F.R., Asymbekova E.U., Kamardinov D.Kh. et al. Biomarkers as predictors of early recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Clinical Physiology of Circulation.* 2021; 18 (2): 139–148 (in Russ.). DOI: 10.24022/1814-6910-2021-18-2-139-148
10. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с различными формами фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии.* 2023; 30 (4): 13–22. DOI: 10.35336/VA-1195
11. Spencer T.M., Blumenstein R.F., Pryse K.M. et al. Fibroblasts slow conduction velocity in a reconstituted tissue model of fibrotic cardiomyopathy. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2017; 3: 3022–3028. DOI: 10.1021/acsbomaterials.6b00576
12. Andrade J., Khairy P., Dobrev D. et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ. Res.* 2014; 114: 1453–1468. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
13. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B. et al. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int. J. Cardiol.* 2014; 170: 303–308. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.002
14. Grigoryan S.V., Hazarapetyan L.G., Stepanyan A.A. Association between inflammation markers, recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion and outcome of advanced heart failure. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2015; 4: 224: 89–90.
15. Grigoryan S.V., Hazarapetyan L.G., Adamyan K.G. Paroxysmal atrial fibrillation and inflammatory markers. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2016; 373: 785.
16. Krenning G., Zeisberg E.M., Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J. Cell. Physiol.* 2010; 225 (3): 631–637. DOI: 10.1002/jcp.22322
17. 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. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2015; 8: 288–295. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.001752
18. 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; 31: 1730–1736. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq146
19. 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; 94: 200–204. DOI: 10.1136/hrt.2006.108688
20. Maehama T., Okura H., Imai K. et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *J. Cardiol.* 2010; 56: 118–124. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.03.006
21. Kaski J.C., Arrebola-Moreno A.L. Inflamación y trombosis en la fibrilación auricular. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011; 64: 551–553. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.03.015
22. Shantsila E., Lip G.Y. The role of monocytes in thrombotic disorders. Insights from tissue factor, monocyte-platelet aggregates and novel mechanisms. *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 916–924. DOI: 10.1160/TH09-01-0023
23. Nair G.M., Nery P.B., Redpath C.J., Birnie D.H. The role of renin angiotensin system in atrial fibrillation. *J. Atr. Fibrillation.* 2014; 6: 972. DOI: 10.4022/jafib.972
24. Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S. et al. Inflammatory mechanisms in COVID-19 and atherosclerosis: current pharmaceutical perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 6607. DOI: 10.3390/ijms22126607
25. Ömür S.E., Zorlu Ç., Yılmaz M. Comparison of the relationship between inflammatory markers and atrial fibrillation burden. *Anatol. J. Cardiol.* 2023; 27 (8): 486–493.
26. 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; 339 (10): 659–666.
27. Ahmed H., Neuzil P., Skoda J. et al. The permanency of pulmonary vein isolation using a balloon cryoablation catheter. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21 (7): 731–737.
28. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Иваницкий Э.А. и др. Сравнение эффективности радиочастотной и криоабляции фибрилляции предсердий на основании опыта двух центров. *Вестник аритмологии.* 2017; 88: 30–35.
29. Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Ivanitsky E.A. et al. Comparison of the efficiency of radiofrequency and cryoablation of atrial fibrillation based on the experience of two centers. *Bulletin of Arrhythmology.* 2017; 88: 30–35 (in Russ.).

27. Murray M.I., Arnold A., Younis M. et al. Cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (8): 658–669. DOI: 10.1007/s00392-018-1232-4
28. 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; 108: 1599–1604.
29. 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. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18 (4): 387–391.
30. Kobza R., Hindricks G., Tanner H. et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm.* 2004; 1: 676–683.
31. Lellouche N., Jais P., Nault I. et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 599–605.
32. Zink M.D., Chua W., Zeemering S. et al. Predictors of recurrence of atrial fibrillation within the first 3 months after ablation. *Europace.* 2020; 22 (9): 1337–1344. DOI: 10.1093/europace/euaa132
33. 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; 74 (8): 1850–1855. PMID: 34537732
34. Meyre P.B., Sticherling C., Spies F. et al. C-reactive protein for prediction of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020; 20: 427. DOI: 10.1186/s12872-020-01711-x
35. Jiang Z., Dai L., Song Z. et al. Association between C-reactive protein and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2013; 36: 548–554. DOI: 10.1002/clc.22157
36. 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; 122: 2158–2167. DOI: 10.1002/cncr.30057
37. Geng Y., Zhu D., Wu C. et al. A novel systemic inflammation response index (SRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 6: 503–510. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002
38. Xie Q.-K., Chen P., Hu W.-M. 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. *J. Transl. Med.* 2018; 16: 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
39. 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. *Clin. Rheumatol.* 2022; 41 (7): 1989–2000. DOI: 10.1007/s10067-022-06122-1
40. Jin Z., Wu Q., Chen S. et al. The associations of two novel inflammation indexes, SIRI and SII with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85,154 individuals. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 131–140. DOI: 10.2147/JIR.S283835
41. 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. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2023; 51 (4): 331–340. DOI: 10.4274/TJAR.2023.22995
42. 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. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2023; 38 (1): 96–103. DOI: 10.21470/1678-9741-2021-0278
43. 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 Cardiovasc. Disord.* 2022; 22: 525. DOI: 10.1186/s12872-022-02989-9
44. Lin K.b., Fan F.h., Cai M.q. et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27: 106. DOI: 10.1186/s40001-022-00733-9
45. 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. *Clin. Cardiol.* 2023; 46 (11): 1426–1433. DOI: 10.1002/clc.24116

Поступила 14.02.2024

Принята к печати 18.03.2024