

Индикаторы системного воспалительного ответа и их взаимосвязь с фибрилляцией предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Гельцер Б. И.¹, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Пак Р. Л.^{1,3}, Домжалов И. Г.^{1,3}, Кокарев Е. А.³, Котельников В. Н.¹

Цель. Оценка предиктивного потенциала индикаторов воспалительного ответа (ИВО) для стратификации риска впервые развившейся фибрилляции предсердий (ФП) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. Анализировали данные 4152 электронных историй болезни пациентов с ИМнST (2858 мужчин и 1294 женщины). Выделено 2 группы: первая — 3781 (91,1%) больной без нарушения сердечного ритма (СР), вторая — 371 (8,9%) — с впервые зарегистрированной ФП после ЧКВ (ПоФП). Состояние коронарного кровотока после ЧКВ оценивали по шкале The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI). Рассчитывали ИВО, разработанные ранее (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, AISI), и новые индексы: NER (отношение нейтрофилов к эозинофилам) и NBR (отношение нейтрофилов к базофилам).

Результаты. Оценка ИВО у больных ИМнST с ФП и без нарушений СР после ЧКВ с различным уровнем TIMI свидетельствовала о более выраженных изменениях этих показателей при сочетании признаков ПоФП и TIMI <3. Наибольший предиктивный потенциал в отношении ПоФП имели нейтрофилы >75% (отношение шансов (ОШ) =2,57; AUC=0,779), NLR >6,29 (ОШ =2,61; AUC=0,757), эозинофилы <0,21% (ОШ =2,74; AUC=0,739), AISI (ОШ =2,14; AUC=0,737), NBR (ОШ =2,29; AUC=0,727) и NER (ОШ =2,49; AUC=0,725). Меньший прогностический ресурс был у показателей MLR и PLR.

Заключение. У больных ИМнST с ПоФП интенсивность системного воспалительного ответа существенно выше, чем у лиц без нарушения СР. Прогностический потенциал новых индикаторов NER и NBR был сопоставим с классическими ИВО: NLR, SII, SIRI, AISI.

Ключевые слова: индикаторы системного воспалительного ответа, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток;

²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток;

³ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Школа медицины и наук о жизни, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. — д.т.н., доцент, Школа медицины и наук о жизни, зав. лабораторией анализа больших данных в здравоохранении и медицине, директор Научно-образовательного центра искусственного интеллекта, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Пак Р. Л. — ассистент, Школа медицины и наук о жизни, м.н.с. лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине;

Приморская краевая больница № 1, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0009-0004-3745-5399, Домжалов И. Г. — аспирант, Школа медицины и наук о жизни, младший научный сотрудник лаборатории анализа больших данных в здравоохранении и медицине; Приморская краевая больница № 1, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-6722-2535, Кокарев Е. А. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8726-0491, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины, профессор департамента клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

ВО — воспалительный ответ, ИВО — индикатор воспалительного ответа, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, ОШ — отношение шансов, ПоФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФП — фибрилляция предсердий, AISI — совокупный системный индекс воспаления, AUC — площадь под ROC-кривой, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, MON — моноциты, NEUT — нейтрофилы, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, PLT — тромбоциты, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала The thrombolysis in myocardial infarction, WBC — лейкоциты.

Рукопись получена 04.11.2024

Рецензия получена 23.12.2024

Принята к публикации 17.01.2025



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Пак Р. Л., Домжалов И. Г., Кокарев Е. А., Котельников В. Н. Индикаторы системного воспалительного ответа и их взаимосвязь с фибрилляцией предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(5):6175. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6175. EDN LKJGTI

Parameters of the systemic inflammatory response and their relationship with atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Geltser B. I.¹, Shakhgelyan K. I.^{1,2}, Pak R. L.^{1,3}, Domzhalov I. G.^{1,3}, Kokarev E. A.³, Kotelnikov V. N.¹

Aim. To assess the predictive potential of inflammatory response indicators for risk stratification of new-onset atrial fibrillation (AF) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. We analyzed data from 4152 electronic health records of patients with STEMI (2858 men and 1294 women). Two following groups were identified: the first group included 3781 (91,1%) patients without cardiac arrhythmia (CA), while the second group included 371 (8,9%) patients with new-

onset AF after PCI (POAF). The state of coronary flow after PCI was assessed using the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) score. Previously developed (neutrophil/lymphocyte (NLR), platelet/lymphocyte (PLR), monocyte/lymphocyte (MLR), systemic immune inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI) and systemic inflammation total index (AISII)) and novel inflammatory response indicators (neutrophil/eosinophil ratio (NER) and neutrophil/basophil ratio (NBR)) were calculated.

Results. In patients with STEMI with AF and without CAs after PCI with different TIMI levels indicated more pronounced inflammatory response changes with a combination of POAF and TIMI <3. The highest predictive potential for POAF was demonstrated by neutrophil rate >75% (odds ratio (OR)=2,57; AUC=0,779), NLR >6,29 (OR=2,61; AUC=0,757), eosinophil rate <0,21% (OR=2,74; AUC=0,739), AISI (OR=2,14; AUC=0,737), NBR (OR=2,29; AUC=0,727) and NER (OR=2,49; AUC=0,725). MLR and PLR had lower predictive power.

Conclusion. In patients with STEMI and POAF, the intensity of the systemic inflammatory response is significantly higher than in individuals without CAs. The prognostic potential of the novel inflammatory response indicators (NER and NBR) was comparable to the classical ones (NLR, SII, SIRI, AISI).

Keywords: systemic inflammatory response indicators, ST-segment elevation myocardial infarction, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention.

Relationships and Activities. The study was carried out within the framework of the FEU State Assignment FZNS-2023-0010 project.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Vladivostok State University, Vladivostok; ³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K.I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Pak R.L. ORCID: 0009-0004-3745-5399, Domzhalov I.G. ORCID: 0000-0002-6722-2535, Kokarev E.A. ORCID: 0000-0002-8726-0491, Kotelnikov V.N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Corresponding author: 671235@mail.ru

Received: 04.11.2024 **Revision Received:** 23.12.2024 **Accepted:** 17.01.2025

For citation: Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Pak R.L., Domzhalov I.G., Kokarev E.A., Kotelnikov V.N. Parameters of the systemic inflammatory response and their relationship with atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6175. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6175. EDN LKJGTI

Ключевые моменты

- Интенсивность воспалительного ответа (ВО) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) с "новой" фибрилляцией предсердий (ФП) после чрескожного коронарного вмешательства существенно выше, чем при ИМпСТ без нарушения сердечного ритма.
- Наиболее высокий уровень индикаторов ВО (ИВО) фиксировался у больных с послеоперационной ФП при феномене невосстановленного коронарного кровотока (TIMI <3).
- По результатам ROC-анализа выделены пороговые значения ИВО, отклонение от которых позволяет отнести их к потенциальным предикторам послеоперационной ФП.
- Прогностический ресурс предложенных авторами новых ИВО: отношение нейтрофилов к эозинофилам (NER) и отношение нейтрофилов к базофилам (NBR) был сопоставим с классическими ИВО (NLR, SII, SIRI, AISI). Прогностическая ценность PLR и MLR была заметно ниже.

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из важных проблем клинической медицины, что обусловлено ее высокой распространенностью, которая составляет в общей популяции взрослого населения 2-4%, а среди больных инфарктом миокарда (ИМ) — 4-28% [1]. Показано, что ФП чаще фиксируется при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), чем при ИМ без подъема ST [2]. Выделяют 2 формы ФП, ассоциированной с ИМ: хроническую, предшествующую развитию ИМ, и впервые возникшую или "новую" ФП, доля которой достигает 70% [1].

Key messages

- The intensity of inflammatory response in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with new-onset atrial fibrillation (AF) after percutaneous coronary intervention is significantly higher than in STEMI without cardiac arrhythmia.
- The highest level of inflammatory response indicators was recorded in patients with postoperative AF and TIMI flow grade <3.
- Based on the ROC analysis, threshold values of inflammatory response indicators were identified, deviation from which allows them to be classified as potential predictors of postoperative AF.
- The prognostic resource of the novel inflammatory response indicators proposed by the authors (neutrophil/eosinophil ratio (NER) and neutrophil/basophil ratio (NBR)) was comparable with the classical ones (NLR, SII, SIRI, AISI). The prognostic value of PLR and MLR was significantly lower.

Негативные последствия ФП в остром периоде ИМпСТ связаны прежде всего с возрастающим риском асистолии, ишемического инсульта, кровотечений и смертности на различных горизонтах наблюдения. Исследования по проблемам аритмогенеза при ИМпСТ чаще всего включают оценку влияния на его инициацию отдельных факторов риска или их комбинаций без учета ангиографических критериев реваскуляризации миокарда. При этом реперфузионные аритмии обычно развиваются на фоне успешной реваскуляризации, выполненной чаще всего посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), результаты которого документи-

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели у больных ИМнСТ в группах сравнения

Показатели	Группа 1 (n=3781)	Группа 2 (n=371)	ОШ [95% ДИ]	p-value
Женский пол, n	1118 (29,57%)	176 (47,44%)	2,15 [1,73; 2,67]	<0,000001
Возраст, лет	61 (54; 68)	69 (62; 77)		<0,000001
ГЛ, абс. (%)	180 (4,76%)	62 (16,76%)	4,03 [2,95; 5,5]	<0,000001
Однососудистое поражение КА, абс. (%)	1771 (46,83%)	150 (40,54%)	0,77 [0,62; 0,96]	0,021
Двухсосудистое поражение КА, абс. (%)	1354 (35,8%)	129 (34,86%)	0,955 [0,764; 1,195]	0,732
Трехсосудистое поражение КА, абс. (%)	656 (17,35%)	92 (24,8%)	1,57 [1,22; 2,02]	0,00048
Передний ИМ, абс. (%)	1763 (46,63%)	192 (51,75%)	1,23 [0,99; 1,52]	0,0638
Отсутствие догоспитальной ТЛТ, абс. (%)	1307 (34,6%)	100 (26,95%)	1,43 [1,13; 1,82]	0,00359
TIMI <3	377 (9,97%)	55 (14,82%)	1,62 [1,16; 2,13]	0,0046
TIMI =3	3404 (90,03%)	316 (85,18%)	1,46 [1,12; 1,9]	0,017
WBC, 10 ⁹ /л	9,8 (7,93; 12,21)	11,32 (8,8; 14,7)		<0,000001
PLT, 10 ⁹ /л	222 (184; 266,75)	226 (189,5; 272,5)		0,199
NEUT, %	65,5 (57,8; 73,8)	72,2 (63,4; 80,8)		<0,000001
LYM, %	20,5 (14,2; 27,9)	16,05 (10,2; 23,98)		<0,000001
MON, %	9 (7,2; 10,8)	9,2 (7; 11)		0,607
EOS, %	1 (0,3; 2,1)	0,4 (0,1; 1,2)		<0,000001
BAS, %	0,3 (0,2; 0,4)	0,2 (0,1; 0,3)		<0,000001
NLR	3 (2; 4,81)	3,97 (2,6; 7,4)		<0,000001
NER	55,94 (26,16; 165,45)	133,5 (43,29; 562,25)		<0,000001
PLR	113,6 (84,4; 154,44)	129,5 (88,99; 181,63)		0,0000296
NBR	237,25 (143; 449,28)	379 (210,5; 731)		<0,000001
MLR	0,415 (0,3; 0,6)	0,531 (0,355; 0,82)		<0,000001
SII	686 (439,7; 1105,9)	950,7 (544,77; 1679,78)		<0,000001
SIRI	2,53 (1,45; 4,5)	3,58 (1,96; 7,85)		<0,000001
AISI	552,6 (315,2; 1056)	799 (421,7; 1949)		<0,000001
СОЭ, мм/ч	18 (10; 30)	21 (11; 37)		0,000704
СРБ, мг/л	19,7 (7,4; 52,55)	30,32 (8,45; 77)		0,000575

Сокращения: ГЛ — госпитальная летальность, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТЛТ — тромболитическая терапия, AISI — совокупный системный индекс воспаления, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, MON — моноциты, NEUT — нейтрофилы, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, PLT — тромбоциты, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, WBC — лейкоциты.

руются восстановлением коронарного кровотока по шкале The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) на уровне 3. Сочетание реперфузионных и ишемических факторов в патогенезе аритмий может быть более характерным для больных ИМнСТ, у которых результативность ЧКВ ограничилась феноменом slow-reflow (TIMI 1-2). У пациентов с феноменом no-reflow (TIMI 0) ключевым фактором аритмогенеза является продолжающееся ишемическое повреждение миокарда.

Системный воспалительный ответ (ВО) — типовой патологический процесс, участие которого в реперфузионном и ишемическом повреждении миокарда доказано в ряде исследований. В последние годы в качестве индикаторов ВО (ИВО), демонстрирующих его интенсивность, помимо изолированных показателей клинического анализа крови, все чаще используют различные варианты их соотношений, наиболее известными из которых являются

нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), индексы системного иммунного воспаления (SII), системного ВО (SIRI), совокупный системный индекс воспаления (AISI) и др. Некоторые из них в ряде исследований были представлены как предикторы жизнеугрожающих аритмий после ЧКВ [3, 4]. Вместе с тем имеются лишь единичные публикации, в которых анализ взаимосвязей ИВО с "новой" ФП у больных ИМнСТ после ЧКВ проводился с учетом эффективности выполненной реваскуляризации миокарда (TIMI 0-3) [4-6]. Детализация этих отношений позволит повысить точность стратификации риска ФП и качество реализуемых профилактических стратегий.

Цель исследования состояла в оценке предиктивного потенциала ИВО для стратификации риска впервые резвившейся ФП у больных ИМнСТ после ЧКВ с различным уровнем восстановления коронарного кровотока.

Таблица 2

Значения ИВО у больных ИМпСТ с различным уровнем TIMI после ЧКВ

Показатели	TIMI <3, n=432	TIMI 3, n=3720	p-value
WBC, 10 ⁹ /л	10,58 (0,5; 13,32)	9,82 (7,93; 12,27)	0,000035
NEUT, %	68,7 (61,1; 76,9)	65,7 (58; 74,3)	0,0000042
LYM, %	17,3 (11,55; 24,75)	20,5 (14,1; 27,8)	<0,000001
EOS, %	0,6 (0,1; 1,6)	1 (0,3; 2,1)	<0,000001
BAS, %	0,2 (0,1; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,0000033
NLR	3,55 (2,29; 6,06)	3,03 (2,06; 4,86)	0,00006
NER	92,08 (35,11; 313,83)	57 (26,16; 172,5)	0,0000035
PLR	119 (84,7; 167,7)	114,6 (85; 156,4)	0,292
NBR	281 (163,65; 571,5)	235 (142,27; 432)	0,000008
MLR	0,46 (0,306; 0,683)	0,42 (0,3; 0,606)	0,02267
SII	803,8 (480,8; 1377,4)	690,8 (443,3; 1144,3)	0,00109
SIRI	3,08 (1,62; 5,94)	2,57 (1,46; 4,65)	0,000614
AISI	700,12 (354,03; 1309,35)	561,88 (354,03; 1082,38)	0,00309
СРБ, мг/л	33,71 (11,6; 77,59)	19,75 (7,4; 52,5)	0,000064
СОЭ, мм/ч	19 (10; 34)	19 (10; 31)	0,264

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, AISI — совокупный системный индекс воспаления, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NEUT — нейтрофилы, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала The thrombolysis in myocardial infarction, WBC — лейкоциты.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в рамках которого анализировали данные 4152 электронных историй болезни пациентов с ИМпСТ (2858 мужчин и 1294 женщины), поступивших в 2017-2023гг в Региональный сосудистый центр ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока. Критерии включения в исследование: больные с диагнозом ИМпСТ, которым выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимых артерий. Критерии исключения: пациенты с ИМпСТ, у которых фиксировалась любая форма ФП при поступлении в стационар или имеющая место в анамнезе. Было выделено 2 группы лиц, первая из которых была представлена 3781 (91,1%) больным без нарушения сердечного ритма, а во вторую — 371 (8,9%) — с впервые зарегистрированной ФП после ЧКВ (ПоФП). Наличие ПоФП подтверждали посредством непрерывного мониторинга электрокардиограммы в отделении реанимации и интенсивной терапии и ежедневного электрокардиографического контроля в кардиологическом отделении.

В первые сутки всем пациентам проводился забор венозной крови. Анализировали содержание лейкоцитов (WBC), нейтрофилов (NEUT), лимфоцитов (LYM), моноцитов (MON), эозинофилов (EOS), базофилов (BAS), тромбоцитов (PLT) и рассчитывали следующие ИВО: $NLR = NEUT / LYM$, отношение нейтрофилов к эозинофилам ($NER = NEUT / EOS$), отношение нейтрофилов к базофилам ($NBR = NEUT / BAS$), моноцитарно-лимфоцитарный индекс ($MLR = MON / LYM$), тромбоцитарно-лимфоцитар-

ный индекс ($PLR = PLT / LYM$), $SII = (PLT \times NEUT) / LYM$, $SIRI = (NEUT \times MON) / LYM$, $AISI = (NEUT \times MON \times PLT) / LYM$. По результатам коронарографии выделяли больных с однососудистым, двухсосудистым и трехсосудистым поражением коронарных артерий (КА). Оценку качества восстановления коронарного кровотока после ЧКВ проводили с использованием шкалы TIMI по данным ангиографической съемки, полученной сразу после имплантации коронарного стента. TIMI 3 соответствует оптимальной перфузии КА, TIMI 1-2 — ограниченной перфузии (феномен "slow-reflow"), TIMI 0 — указывает на отсутствие ангиографических признаков восстановления коронарного кровотока (феномен "no-reflow").

Конечная точка исследования была представлена впервые возникшей ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ в форме категориального бинарного признака ("отсутствие" или "развитие"). Непрерывные переменные были представлены Ме и межквартильными интервалами (Q1; Q3), категориальные — частотой встречаемости. Методы статистической обработки данных включали тесты хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни и ROC-анализ, с помощью которого выделяли пороговые значения ИВО. Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$.

Результаты

Межгрупповой анализ клинико-функциональных показателей и ИВО демонстрировал статистически значимые различия у большинства из них (табл. 1). Больные второй группы отличались более старшим возрастом, преобладанием лиц женского пола, зна-

Таблица 3

ИВО у больных ИМпСТ после ЧКВ с TIMI 0 и TIMI 1-2

Показатели	TIMI 0, n=87	TIMI 1-2, n=345	p-value (0 vs 1 и 2)
WBC, 10 ⁹ /л	11 (8,9; 13,32)	10,52 (8,5; 13,14)	0,000035
NEUT, %	70,9 (62,6; 77,1)	68,55 (60,88; 76,58)	0,0000042
LYM, %	17,3 (11,9; 23,4)	17,4 (11,53; 25,08)	0,071
EOS, %	0,3 (0,1; 1,6)	0,7 (0,2; 1,6)	<0,000001
BAS, %	0,2 (0,1; 0,325)	0,2 (0,1; 0,4)	0,063
NLR	3,57 (2,47; 6,16)	3,37 (2,22; 6,04)	0,06
NER	129 (31,54; 471)	88,6 (35,53; 278,3)	0,033
PLR	121,84 (85,21; 155,63)	116,87 (84,36; 172,84)	0,292
MLR	0,436 (0,316; 0,643)	0,469 (0,305; 0,687)	0,02267
NBR	286,33 (182,33; 639,25)	281 (160; 562,38)	0,742
SII	760,6 (583,8; 1415,5)	817 (477,6; 1364,1)	0,00109
SIRI	3,08 (1,74; 5,91)	3,1 (1,62; 5,878)	0,0614
AISI	714,74 (359,24; 1237,4)	695,64 (354,02; 1311,05)	0,00309
СРБ, мг/л	25,75 (11,8; 48)	35,3 (11,29; 86,1)	0,000064
СОЭ, мм/ч	15,5 (9,25; 29,75)	19 (11; 35)	0,264

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, AISI — совокупный системный индекс воспаления, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NEUT — нейтрофилы, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала The thrombolysis in myocardial infarction, WBC — лейкоциты.

Таблица 4

Значения ИВО у больных ИМпСТ с ФП и без ФП после ЧКВ с различным уровнем TIMI

Показатели	TIMI 3 (n=3720)			TIMI <3 (n=432)		
	ФП, n=316	Без ФП, n=3404	p-value	ФП, n=55	Без ФП, n=377	p-value
WBC, 10 ⁹ /л	11,2 (8,8; 14,5)	9,7 (7,9; 12,1)	<0,000001	12,7 (8,8; 16,4)	10,4 (8,5; 13,1)	0,0219
NEUT, %	71,6 (63,3; 80)	65,2 (57,6; 73,6)	<0,000001	75,8 (67,5; 84)	68,3 (60,4; 75,7)	0,000206
LYM, %	16,2 (10,4; 23,3)	20,9 (14,5; 28,2)	<0,000001	15 (9; 26,2)	17,7 (12; 24,7)	0,22
EOS, %	0,4 (0,1; 1,3)	1 (0,3; 2,1)	<0,000001	0,15 (0,1; 0,63)	0,7 (0,2; 1,7)	0,000006
BAS, %	0,2 (0,1; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	<0,000001	0,1 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,4)	0,0054
NLR	3,97 (2,6; 7,03)	2,96 (2; 4,7)	<0,000001	4,7 (2,28; 9,12)	3,5 (2,29; 5,63)	0,605
NER	112,13 (42,4; 462,42)	54,18 (25,76; 157,58)	<0,000001	218,42 (67,77; 857,75)	82,72 (34,21; 281,58)	0,00339
NBR	341,5 (191,92; 639)	229 (139; 410,67)	<0,000001	537,5 (244,25; 1012,5)	271 (158,5; 515,9)	0,00005
PLR	129,6 (89,8; 182,6)	113,1 (84,4; 153,9)	0,000008	117,2 (83,8; 167,9)	119 (85,1; 167,7)	0,99
MLR	0,529 (0,357; 0,776)	0,412 (0,27; 0,592)	<0,000001	0,57 (0,29; 0,997)	0,452 (0,307; 0,662)	0,0447
SII	927,9 (551,1; 1635,7)	675,5 (436,4; 1086,5)	<0,000001	1076 (465,9; 2047,5)	790,5 (486,7; 1325,9)	0,093
SIRI	3,55 (1,98; 7,78)	2,5 (1,43; 4,43)	<0,000001	4,5 (1,93; 10,4)	2,9 (1,6; 5,34)	0,0102
AISI	785 (425,8; 1907,8)	543,7 (312,1; 1046,3)	<0,000001	1153 (350; 2364)	679 (356; 1150)	0,0173
СРБ, мг/л	27 (8,1; 73,8)	19 (7,3; 49,4)	0,0059	57 (17,6; 128,4)	32,6 (10,2; 70,5)	0,0555
СОЭ, мм/ч	21 (12; 36,5)	18 (10; 30)	0,000307	16,5 (9,8; 38,5)	19 (10,5; 33)	0,99

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, AISI — совокупный системный индекс воспаления, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NEUT — нейтрофилы, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала The thrombolysis in myocardial infarction, WBC — лейкоциты.

чительным ростом госпитальной летальности, менее заметной распространенностью однососудистого поражения КА и большей частотой трехсосудистого поражения, а также меньшей долей больных с догоспитальной тромболитической терапией и полным восстановлением коронарного кровотока после ЧКВ.

У больных второй группы уровень WBC и NEUT был достоверно выше, а LYM, EOS и BAS — ниже, чем в первой. Для этих лиц были характерны более высокие значения всех анализируемых ИВО, включая классические лабораторные признаки воспаления (С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания

Таблица 5

Оценка влияния ИВО на развитие ФП у больных ИМпST после ЧКВ по результатам ROC-анализа

Показатели	Пороговое значение	AUC	ОШ [95% ДИ]	p-value
WBC, 10 ⁹ /л	>13,64	0,705	2,44 [1,92; 3,1]	<0,000001
NEUT, %	>75	0,779	2,57 [2,05; 3,22]	<0,000001
LYM, %	<14,1	0,713	2,21 [1,76; 2,8]	<0,000001
EOS, %	<0,21	0,739	2,74 [2,19; 3,43]	<0,000001
BAS, %	<0,113	0,71	2,15 [1,71; 2,7]	<0,000001
NLR	>6,29	0,757	2,61 [2,03; 3,36]	<0,000001
NER	>223	0,725	2,49 [1,91; 3,11]	<0,000001
NBR	>415	0,727	2,29 [1,74; 2,75]	<0,000001
PLR	>168	0,621	1,88 [1,47; 2,4]	<0,000001
MLR	>0,546	0,692	2,02 [1,68; 2,27]	<0,000001
SII	>1130	0,721	2,39 [1,89; 3,02]	<0,000001
SIRI	>5	0,718	2,5 [1,97; 3,16]	<0,000001
AISI	>1012	0,737	2,14 [1,7; 2,71]	<0,000001
СРБ, мг/л	>73	0,705	1,91 [1,36; 2,67]	<0,000001
СОЭ, мм/ч	>33,6	0,562	1,58 [1,24; 2]	0,00025

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, AISI — совокупный системный индекс воспаления, AUC — площадь под ROC-кривой, BAS — базофилы, EOS — эозинофилы, LYM — лимфоциты, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NEUT — нейтрофилы, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, WBC — лейкоциты.

эритроцитов (СОЭ)), что может свидетельствовать о более интенсивном системном ВО на повреждение кардиомиоцитов у больных ИМпST с ПоФП. Сопоставление ИВО у больных ИМпST с различной степенью восстановления коронарного кровотока после ЧКВ указывало на более высокий уровень большинства из них среди лиц с TIMI <3 (табл. 2). Исключение в этой группе составило статистически значимое снижение EOS и LYM. Анализ ИВО у пациентов с TIMI 0 и TIMI 1-2 демонстрировал отсутствие достоверных различий LYM, BAS, NLR, PLR, NBR, SIRI и СОЭ в группах сравнения (табл. 3). При этом показатели MLR, SII и СРБ были статистически значимо выше при TIMI 1-2, а NER, AISI, WBC, NEUT — при TIMI 0. Для последней группы было характерным также более низкое медианное значение EOS, указывающее на нарастающую эозинопению. Разнонаправленные изменения ИВО среди обследованных с TIMI 0 и TIMI 1-2 могут свидетельствовать об отсутствии универсальной реакции клеточных элементов на патогенный стимул, различающей эти категории больных. Оценка ИВО у больных ИМпST с ФП и без ФП после ЧКВ с различным уровнем TIMI свидетельствовала о более выраженных изменениях этих показателей при сочетании признаков ПоФП и TIMI <3 (табл. 4). В данной когорте больных имел место более значительный прирост уровня WBC, NEUT, NER, NBR, SII, SIRI, AISI и более заметное снижение LYM, EOS, BAS, чем у лиц с полным восстановлением коронарного кровотока.

По результатам ROC-анализа были установлены пороговые значения для ИВО, отклонение от которых ассоциировалось с возрастающим риском ПоФП (табл. 5). Было установлено, что вероятность ее развития увеличивается более, чем в 2 раза при EOS <0,21% (отношение шансов (ОШ) = 2,74), NLR >6,29 (ОШ = 2,61), NEUT >75% (ОШ = 2,57), SIRI >5 (ОШ = 2,5), NER >223 (ОШ = 2,49), NBR >415 (ОШ = 2,29). Менее заметный риск ПоФП был связан с уровнем СРБ >73 мг/л (ОШ = 1,91), PLR >168 (ОШ = 1,88) и СОЭ >33,6 мм/час (ОШ = 1,58). По данным показателя площади под ROC-кривой (AUC) более высокий предиктивный потенциал фиксировался у NEUT >75% (AUC — 0,779), NLR >6,29 (AUC — 0,757), EOS <0,21% (AUC — 0,739), AISI >1012 (AUC — 0,737), NBR >415 (AUC — 0,727), NER >223 (AUC — 0,725) и SII >1130 (AUC — 0,721). Меньшая прогностическая ценность в отношении ПоФП была у показателей MLR >0,546 (AUC — 0,692), PLR >168 (AUC — 0,621) и СОЭ >33,6 мм/ч (AUC — 0,562).

Обсуждение

В последние годы отмечен возрастающий интерес к исследованию различных клиничко-патогенетических аспектов впервые возникшей ФП у больных ИМпST, что обусловлено ее влиянием на развитие неблагоприятных исходов заболевания [1]. В нашем исследовании среди больных с "новой" ФП госпитальная летальность была почти в 3,5 раза выше, чем у лиц без нарушения сердечного ритма, что

подчеркивает актуальность изучения данной проблемы. Особое внимание при этом фиксируется на ПоФП, ассоциированной с ЧКВ, частота регистрации которой по некоторым источникам составляет 3,0-13,7% [7], что соответствует результатам нашего исследования. Патофизиологические механизмы ПоФП реализуются как за счет усиления ишемического повреждения миокарда из-за неуспешности ЧКВ, так и реперфузионного синдрома, ключевым фактором которых является системный ВО [8]. В ряде работ показано, что его интенсивность зависит от распространенности и локализации ИМпСТ, активности и профиля коморбидной патологии, много-сосудистого поражения КА, старческого возраста больных и других факторов [9]. К гематологическим ИВО помимо WBC и их подтипов относят комбинированные биомаркеры (NLR, MLR, PLR, SII, SIRI, AISI и др.), прогностическое значение которых для оценки сердечно-сосудистых рисков представлено в ряде публикаций [10, 11]. В настоящем исследовании помимо известных ИВО в качестве потенциальных предикторов ПоФП нами впервые апробированы индикаторы NER и NBR. Основанием для их использования было статистически значимое увеличение содержания в крови нейтрофилов, снижение эозинофилов и базофилов у больных ИМпСТ с ПоФП по сравнению с группой пациентов без нарушения сердечного ритма (табл. 1). Ранее было показано, что предиктивная ценность эозинопении для стратификации риска инфекционных осложнений у больных, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, сопоставима по точности с СРБ и прокальцитонинем [12]. Развитие эозинопении при критических состояниях связывают с транслокацией EOS из сосудистого русла в ткани, в т.ч. в миокард, с последующей инфильтрацией очагов некроза и воспаления, что было доказано на когортах больных с ИМпСТ и острой сердечной недостаточностью [13, 14]. В нашем исследовании при содержании в крови EOS <0,21% и BAS <0,113% вероятность ПоФП возрастает в 2,74 и 2,15 раза, соответственно, что подтверждает данные о прогностическом ресурсе этих показателей. Ранее были представлены данные об активном вовлечении базофилов в процессы ВО и репарации при ИМ [15]. Результаты ROC-анализа свидетельствовали о том, что прогностическая ценность NER и NBR в отношении ПоФП была выше, чем у PLR и MLR, но сопоставимой с NLR, SII, SIRI и AISI. Полученные данные указывают на целесообразность дальнейшего тестирования показателей NER и NBR не только в качестве ИВО, но и как предикторов сердечно-сосудистого риска. Интенсификация ВО у больных ИМпСТ с невосстановленным коронарным кровотоком (TIMI <3) документировалась в нашем исследовании статистически значимым подъёмом большинства его инди-

каторов и эозинопений. В ряде исследований было показано, что ИВО являются предикторами феноменов slow-reflow и no-reflow [10]. В работе Yoon GS, et al. (2021) было установлено, что при значении NLR >4,9 вероятность развития феномена slow-reflow увеличивалась в 2 раза, а no-reflow — в 1,5 раза [16]. По данным нашего исследования ПоФП чаще фиксировалась у больных ИМпСТ с TIMI <3, чем с TIMI 3 (12,73% и 8,49%, соответственно), что может косвенно свидетельствовать о более заметном вкладе в аритмогенез ишемического фактора по сравнению с реперфузионным. Вместе с тем одним из проявлений реперфузионного синдрома миокарда является невосстановление коронарного кровотока, которое в этих случаях развивается в результате эндотелиальной дисфункции и микроэмболизации КА, накопления NEUT и PLT в сосудистой стенке, отека и сдавления перикапиллярных тканей [9]. Эти данные указывают на возможность комбинации указанных факторов в патогенезе ПоФП, ассоциированной с ЧКВ. В нашем исследовании наиболее высокий уровень ИВО фиксировался при сочетании ПоФП и TIMI <3. При этом большинство гематологических индикаторов обладало приемлемой прогностической ценностью для стратификации риска ПоФП (AUC: 0,705-0,779).

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с его ретроспективным и одноцентровым характером, вероятностью наличия у части больных бессимптомных эпизодов ФП до развития ИМпСТ, необходимостью использования методов машинного обучения для построения прогностических моделей, позволяющих стратифицировать риск развития ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ.

Заключение

У больных ИМпСТ с ПоФП интенсивность системного ВО существенно выше, чем у лиц без нарушения сердечного ритма, что документируется статистически значимым повышением большинства его индикаторов и снижением содержания в крови LYM, EOS и BAS. Наиболее высокий уровень ИВО фиксировался у больных с "новой" ФП при невосстановленном коронарном кровотоке после ЧКВ (TIMI <3). По результатам ROC-анализа выделены пороговые значения ИВО, отклонение от которых позволяет отнести их к потенциальным предикторам ПоФП (AUC: 0,705-0,779). Прогностический ресурс предложенных авторами индикаторов NER и NBR (AUC: 0,721 и 0,727) был сопоставим с классическими ИВО: NLR, SII, SIRI, AISI. Предиктивная ценность PLR и MLR была заметно ниже (AUC: 0,621 и 0,691, соответственно; $p < 0,0001$).

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Литература/References

1. Zikov MV, Barbarash OL. Pathogenesis and clinical significance of atrial fibrillation in myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4307. (In Russ.) Зыков М. В., Барбараш О. Л. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4307. doi:10.15829/1560-4071-2021-4307.
2. Gonzalez-Pacheco H, Marquez MF, Arias-Mendoza A, et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *J Cardiol*. 2015;66:148-54. doi:10.1016/j.jjcc.2014.11.001.
3. Narayan Goit L, Yang Sh. Slow Blood Flow after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, Unstable Angina and Coronary Total Occlusion. *Global Journal of Life Sciences*. 2021;2(1):37-44. doi:10.46633/gjls.020105.
4. Chen X, Shao M, Zhang T, et al. Value of Hematological Parameters in Predicting Major Adverse Cardiovascular Events after PCI in Patients with Acute STEMI. *Chinese General Practice*. 2020;23(27):3389-95. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.245.
5. Emrah A, Uğur A, Merve L. Role of Systemic Immune-Inflammatory Index in Predicting the Development of In-Hospital Malignant Ventricular Arrhythmia in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Angiology*. 2022;74(9):881-8. doi:10.1177/00033197221121435.
6. Rostami A, Tajili A, Separham A, et al. Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Systemic Inflammatory Immunologic Index and the Angiographic SYNTAX Score and the TIMI Flow Grade in Acute STEMI: A Cohort Study. *J Tehran Heart Cent*. 2021;16(4):147-55. doi:10.18502/jthc.v16i4.8600.
7. Dolu AK, Karayığit O, Ozkan C, et al. Relationship between intracoronary thrombus burden and systemic immune-inflammation index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Acta Cardiologica*. 2023;78(1):72-9. doi:10.1080/00015385.2022.2035082.
8. Wang J, Hu S, Liang C, Ling Y. 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;22:525. doi:10.1186/s12872-022-02989-9.
9. Geltser BI, Shahgeldyan KI, Domzhalov IG, et al. Parameters of complete blood count and coronary lesions in predicting inhospital mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2):5549. (In Russ.) Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Домжалов И. Г. и др. Показатели клинического анализа крови и поражения коронарного русла в прогнозировании госпитальной летальности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2):5549. doi:10.15829/1560-4071-2024-5549.
10. Khubulava GG, Kozlov KL, Shishkevich AN, et al. Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 1: Reperfusion arrhythmias, injury and stunning myocardium (review of literature). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(2):20-6. (In Russ.) Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Шишкевич А. Н. и др. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 1: Реперфузионные аритмии, необратимое повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021;20(2):20-6. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26.
11. Kaplangoray M, Toprak K, Deveci E, et al. Could Pan-Immune-Inflammation Value be a Marker for the Diagnosis of Coronary Slow Flow Phenomenon? *Cardiovascular Toxicology*. 2024;24:519-26. doi:10.1007/s12012-024-09855-4.
12. Shvarts VA, Talibova SM, Sokolskaya MA, et al. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6025. (In Russ.) Шварц В. А., Талибова С. М., Сокольская М. А. и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6025. doi:10.15829/1560-4071-2024-6025.
13. Savitskiy AA, Rudnov VA. Clinical significance of eosinopenia in surgical patients with systemic inflammatory response syndrome. *Ural Medical journal*. 2015;7(130):132-41. (In Russ.) Савицкий А. А., Руднов В. А. Клиническое значение эозинопении у хирургических пациентов с признаками системной воспалительной реакцией. *Уральский медицинский журнал*. 2015;7(130):132-41.
14. Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, et al. Prognostic Value of Eosinophil to Leukocyte Ratio in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. 2017;24(8):827-40. doi:10.5551/jat.37937.
15. Sicklinger F, Meyer IS, Li X, et al. Basophils balance healing after myocardial infarction via IL-4/IL-13. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e136778. doi:10.1172/JCI136778.
16. Yoon GS, Choi SH, Woo SI, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio at Emergency Room Predicts Mechanical Complications of ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Korean Medical Science*. 2021;36(19):e131. doi:10.3346/jkms.2021.36.e131.