

**Кузин Станислав Викторович**

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА: ФАКТОРЫ РИСКА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗЫ**

3.1.20. Кардиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ложкина Наталья Геннадьевна**

**Официальные оппоненты:**

- 1) Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск;
- 2) Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета № 21.2.058.04, созданного на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <https://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета \_\_\_\_\_ д.м.н., профессор Гордеев Иван Геннадьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность избранной темы

Распространенность как ишемической болезни сердца (далее – ИБС), так и фибрилляции предсердий (далее – ФП) увеличивается с возрастом, и данные патологии часто сосуществуют [G. A. Roth et al., 2020]. Однако эта связь не является простым совпадением, и недавние данные указывают на сложную взаимосвязь между ними [L. C. Weng et al., 2018].

Специальные исследования продемонстрировали высокую распространенность ИБС среди пациентов с неклапанной ФП, причем, у большинства пациентов с ФП (>50 %) имеется ИБС, выявленная с помощью инвазивной коронароангиографии или компьютерно-томографической ангиографии (далее – КТ-ангиографии) [J. Kornej et al., 2020; Y. P. Sharma et al., 2022; K. Steensig, et al., 2018; G. Nucifora et al., 2009]. Это значительно выше, чем распространенность ИБС среди населения в целом, которая, по оценкам, составляет около 12–14 %. Более того, имеется множество доказательств того, что ФП является независимым фактором риска развития как хронической ИБС, так и острых коронарных синдромов. Взаимосвязь этих двух факторов дополнительно подчеркивается тем фактом, что люди с сосуществующими ФП и ИБС имеют более тяжело клинически-протекающую ИБС по сравнению с людьми без ФП [T. Yan et al., 2022; E. Michniewicz et al., 2018; F. Liang et al., 2021].

Эти две патологии имеют сходные факторы риска, которые вызывают различные патофизиологические реакции, приводящие к одному или обоим заболеваниям. Согласно многочисленным данным в научной литературе, сахарный диабет (далее – СД), артериальная гипертензия (далее – АГ), пожилой возраст, дислипидемия, ожирение, курение и снижение физической активности являются основными факторами риска развития ИБС. Действительно, те же самые факторы риска остаются наиболее часто вовлеченными факторами, ответственными за инициирование и прогрессирование ФП [L. J. Motloch et al., 2017; M. Mekhael et al., 2022; S. Dixit, 2022].

Одним из наиболее обширных исследований, изучавших выявление факторов сердечно-сосудистого риска, являлось Фрамингемское исследование сердца (Framingham Heart Study). В рамках данного проекта в том числе были выявлены вероятности абсолютного риска возникновения ФП. Методы пожизненного риска оценивают абсолютный риск развития заболевания до наступления смерти путем учета риска развития интересующего заболевания, а также риска конкурирующих причин смерти. Эти оценки полезны для оценки бремени болезней среди населения, прогнозирования будущего бремени болезней и сравнения абсолютных пожизненных рисков между распространенными заболеваниями. Учитывая, что оценки пожизненного риска дают

оценку абсолютного риска, они могут быть более понятны клиницистам и пациентам, чем оценки относительного риска, и могут помочь мотивировать пациентов следовать полезным изменениям в образе жизни или поведении в отношении здоровья.

Выкладки из Фрамингемского исследования [E. J. Benjamin et al., 1998] показывают, что в возрасте 40 лет и старше пожизненные риски ФП составляли примерно 1 к 4 как у мужчин, так и у женщин. Остаточный пожизненный риск не изменялся в зависимости от возрастного индекса из-за быстрого увеличения возрастных показателей заболеваемости ФП с возрастом. Высокий риск развития ФП в течение жизни, полученный в результате анализа данного исследования, подчеркивает серьезное бремя ФП для общественного здравоохранения. В заключении исследователи сообщают, что в связи со старением населения, сопутствующим увеличением распространенности предрасполагающих факторов, повышением частоты кардиохирургических вмешательств и улучшением выживаемости после острого инфаркта миокарда (далее – ОИМ) и дебюта застойной хронической сердечной недостаточности (далее – ХСН), распространенность ФП почти наверняка увеличится в ближайшие десятилетия. А на основании нескольких исследований реальных тенденций, уже был зафиксирован рост распространенности ФП за последние несколько десятилетий [Goette A., 1996; S. A. Lubitz et al., 2013; C. R. Kerr et al., 2005; R. Nieuwlaat et al., 2008].

По сравнению с заболеваниями, не характеризующимися как сердечно-сосудистые, пожизненный риск ФП в 1 к 4 поразительно высок. Для сравнения исследователи приводят примеры рисков других хронических неинфекционных заболеваний: в частности, в возрасте 40 лет остаточный риск развития рака груди у женщин составляет 1 к 8, а в возрасте 70 лет – 1 к 14; в возрасте 50 лет риск перелома шейки бедра (одна из основных причин смерти пожилых пациентов) составляет 1 к 6 для белых женщин и 1 к 20 для белых мужчин.

### **Степень разработанности темы диссертации**

В научной литературе широко освещены факторы риска развития ФП в общей популяции, включая возраст, артериальную гипертензию, заболевания сердца, ожирение и сахарный диабет. Изучены некоторые генетические параметры и роль воспаления в патогенезе ФП. Однако специфические факторы риска и прогностические маркеры ФП у больных ИБС требуют дальнейшего изучения.

Существующие исследования часто фокусируются на роли традиционных маркеров, таких как фракция выброса левого желудочка, размеры предсердий и наличие

сопутствующих заболеваний. Несмотря на их клиническую значимость, прогностическая ценность этих маркеров в отношении развития ФП у больных ИБС остается ограниченной.

В последние годы все больший интерес вызывают новые биомаркеры, отражающие процессы фиброза, ремоделирования миокарда и эндотелиальной дисфункции. Некоторые исследования указывают на перспективность использования высокочувствительного тропонина, мозгового натрийуретического пептида (BNP), маркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6) и маркеров фиброза (галектин-3, ST2). Однако их прогностическая роль в развитии ФП у больных ИБС требует дальнейшего подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

Таким образом, тема поиска новых прогностических маркеров ФП у больных ИБС является актуальной и недостаточно разработанной. Необходимы исследования, направленные на выявление и валидацию новых маркеров, которые могли бы улучшить стратификацию риска и позволить разработать персонализированные стратегии профилактики ФП у этой уязвимой категории пациентов.

### **Цель исследования**

Произвести поиск новых прогностических маркеров развития фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца.

### **Задачи исследования**

1. Выявить наиболее значимые факторы, ассоциированные с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и ее прогрессированием в течение года.
2. Создать способ оценки риска обнаружения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с использованием свободной кроссплатформенной системы визуального программирования Orange на основе клинико-анамнестических, инструментальных, лабораторных и генетических факторов.
3. Разработать способ оценки риска выявления фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с использованием методов логистической регрессии.
4. Провести метаболомный скрининг у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и без нее и выделить ключевые метаболиты, отличающиеся между исследуемыми подгруппами.
5. Выявить взаимосвязь возникновения фибрилляции предсердий у больных ИБС от полиморфизма rs1800795 в гене интерлейкина-6.

### **Научная новизна**

Представлены клинико-анамнестические характеристики пациентов с ишемической

болезнью сердца, страдающих и не страдающих фибрилляцией предсердий, а также особенности метаболического и генетического профиля указанных категорий пациентов.

Была создана математическая модель с использованием метода логистической регрессии, которая позволяет с высокой точностью предсказывать повышенный риск сочетания фибрилляции предсердий с ишемической болезнью сердца. При разработке модели учтены различные факторы, способные влиять на риск ФП. Среди них - фракция выброса левого желудочка (далее – ФВЛЖ), наличие артериальной гипертензии, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (далее – ЛПВП) крови, GG-вариант гена интерлейкина-6. Данная модель, включающая в себя эти параметры, может являться инструментом для медицинских специалистов, повышающим точность в прогнозировании риска возникновения ФП у больных ИБС.

Была создана математическая модель с использованием свободной кросс-платформенной системы визуального программирования Orange, не уступающая по своей точности модели на основе логистической регрессии. При разработке модели учтены различные факторы, способные влиять на риск ФП. Среди них – пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, уровень общего холестерина, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (далее – ЛПНП), наличие артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета 2 типа.

Проведён анализ метаболического профиля пациентов ФП на фоне ИБС, а также при ИБС без ФП. Определены метаболиты, связанные с обнаружением ФП в группе больных ИБС: широко представлены представители класса сложных липидов (10 метаболитов из группы глицерофосфолипидов, 5 метаболитов из группы сфинголипидов, 2 метаболита из группы плазмалогенов), продуктов стероидного обмена (5 метаболитов), а также класса нуклеотидов (10 метаболитов из группы пуриновых нуклеотидов, 2 метаболита из группы пиримидиновых нуклеотидов).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Произведено углубление представлений о прогностических факторах фибрилляции предсердий: наше исследование позволяет уточнить роль известных факторов риска и идентифицировать новые потенциальные показатели.

На основании проведенного анализа определена связь ряда факторов с обнаружением фибрилляции предсердий у больных ИБС, а также оценены риски их сочетания.

Реализованы программы-калькуляторы на языке программирования R и на языке программирования C для определения риска обнаружения фибрилляции предсердий у больных ИБС. Данные инструменты, предназначенные для практикующих врачей,

позволяют выявлять группу пациентов с повышенным риском выявления ФП, что способствует персонализации диагностических путей пациентов в ходе углубленного прогностического поиска.

Реализован способ определения риска обнаружения ФП у больных ИБС с использованием методов машинного обучения по технологиям и методикам наук о данных на основании системы визуального программирования Orange.

Разработанные прогностические модели позволяют определить пациентов с повышенным риском обнаружения ФП у больных ИБС при определённом сочетании клинико-анамнестических и лабораторных показателей. Полученные результаты могут послужить основой для создания методов диагностики, а также комплексных лечебно-профилактических мер, направленных на повышение выявляемости ФП среди этой группы пациентов.

Изучены перспективные для применения в случае каскадного скрининга метаболиты плазмы крови, ассоциированные с риском обнаружения фибрилляции предсердий у больных ИБС.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Исследование основывается на предыдущих научно-исследовательских работах отечественных и зарубежных авторов, направленных на изучение ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий.

В исследование были включены данные 181 больного женского и мужского пола с диагнозом ишемическая болезнь сердца, проходивших обследование в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по поводу ишемической болезни сердца, которые были пролечены в отделениях кардиологии ГБУЗ г. Новосибирска с 2022 по 2024 гг.

Этические аспекты исследования прошли одобрение со стороны Этического комитета ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Участникам исследования были проведены все необходимые медицинские обследования с использованием современного и сертифицированного оборудования, в полном соответствии с действующими на момент исследований клиническими руководствами. Диагностический комплекс включал в себя: клиническое и биохимическое исследование крови, определение показателей коагулограммы, электрокардиографию (далее – ЭКГ), эхокардиографию (далее – ЭхоКГ) на момент приема пациента, Холтеровское мониторирование ЭКГ (далее – ХМЭКГ), а также селективную коронароангиографию (далее

– КАГ).

В момент включения в исследование у 34 человек произведен забор крови для оценки метаболомного профиля. На базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» было проведено метаболомное исследование образцов плазмы с использованием метода жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Произведена оценка выделенных метаболитов в соответствии с разделением на клинические группы.

Обработка результатов с использованием современных высокоточных методов медицинской статистики позволила выявить наиболее значимые независимые предикторы риска ФП у больных ИБС и разработать прогностическую модель, которая может быть использована на госпитальном этапе, проста в использовании и обладает хорошей прогностической точностью.

### **Личный вклад автора**

В процессе работы авторов лично были проанализированы клинико-анамнестические характеристики пациентов ИБС, страдающих и не страдающих ФП, с использованием оригинальных первичных материалов историй болезней пациентов. Также автором был организован сбор и последующая систематизация первичных клинических материалов.

В последующем был проведен обзор отечественной и зарубежной литературы для глубинного анализа тематики реализуемого проекта.

Под руководством специалистов по медицинской статистике автором осуществлена статистическая обработка данных для произведения построения прогностических моделей повышенного риска ФП у больных ИБС.

Лично автором произведена пробоподготовка образцов и последующий статистический анализ результатов ПЦР-исследования для оценки генетического профиля пациентов с ИБС, страдающих и не страдающих ФП.

Лично автором произведена пробоподготовка образцов и последующие обработка и статистический анализ хроматографических результатов масс-спектрометрии (далее – МС), совмещенной с высокоэффективной жидкостной хроматографией (далее – ВЭЖХ), в целях определения метаболомного профиля пациентов с ИБС, страдающих и не страдающих ФП.

Заключительным этапом являлась обработка и анализ полученных данных, формирование интерпретаций и выводов на их основе. Написание текста диссертации и последующее оформление рукописи были реализованы исключительно усилиями соискателя.



### **Положения, выносимые на защиту**

1. Вероятность обнаружения фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца определяется следующими факторами: фракцией выброса левого желудочка, наличием артериальной гипертензии, уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности крови, наличие GG-варианта в полиморфизме rs1800795 гена интерлейкина-6; данный подход имеет высокие показатели коэффициентов чувствительности ( $K_{\text{чув}}=84,1\%$ ) и специфичности ( $K_{\text{спец}}=91,9\%$ ).

2. Риск развития фибрилляции предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца определяется следующими показателями: пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, уровень общего холестерина, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа; подход имеет высокую точность ( $K_{\text{точ}}=0,867$ ).

3. Метаболическими предикторами риска выявления фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца следует считать уровни следующих показателей: представители группы глицерофосфолипидов (лизофосфатидилхолин (22:0), фосфатидилинозитол (16:0/16:0), лизофосфатидилхолин (24:1), фосфатидилхолин (18:1/22:6), фосфатидилглицерол (16:0/16:0), фосфатидилсерин (18:0/20:4), фосфатадилсерин (18:0/18:1), фосфатидилинозитол (38:5), фосфатидилинозитол (38:4), фосфатидилинозитол (38:3), фосфатидилглицерол (18:2/18:1/18:1/20:4), фосфатидилэтаноламин (20:4/18:1), фосфатидилэтаноламин (36:4), бис(моноацилглицеро)фосфат (16:0/16:0)), представители группы сфинголипидов (сфингомиелин (d18:1/24:2 OH), сфингомиелин (d18:1/22:1), сфингомиелин (d18:1/18:1), сфингомиелин (d18:1/24:2), сфингомиелин (d18:1/26:0 OH), сфингозин-1-фосфат), представители группы плазмалогенов (плазмалоген (20:4/p18:0), плазмалоген (p18:0/22:6), плазмалоген (16:0/16:0), кардиолипид (18:2/18:1/18:1/20:4)); продукты стероидного обмена (холестерин, 7-дегидрохолестерин, десмостерин, кортикостерон, зимостерин), а также производные нуклеотидов (никотинамидриботид, 5-метилтиоаденозин, цитидиндифосфат, дезоксигуанозина дифосфат, аденозина дифосфат, дезоксигуанозинмонофосфат, никотинамид, аденозинтрифосфат, аденилантазная кислота, цитидинтрифосфат, гипоксантин, 1-метилникотинамид, инозиндифосфат), и аминокислот (метионинсульфоксид, таурин, гипотаурин, цитруллин).

### **Соответствие паспорту научной специальности**

В соответствии с областью исследования специальности 3.1.20 «Кардиология», область диссертационного исследования включает разработку прогностических факторов фибрилляции предсердий, прогностических моделей риска сочетания фибрилляции

предсердий и ишемической болезни сердца, вопросы усовершенствования диагностики фибрилляции предсердий.

Отраженные в диссертации научные положения соответствуют области исследования специальности 3.1.20 «Кардиология», определяющей совокупность следующих сфер деятельности: заболевания коронарных артерий сердца, нарушение ритма и проводимости (электрофизиология миокарда), исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля (профилактическая кардиология), генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний, индивидуальные (возрастные, половые, этнические) особенности патологии сердечно-сосудистой системы.

### **Степень достоверности**

Необходимый объем выборки, рассчитанный с помощью формулы:  $N_{min} = 15,4 \times \frac{p(1-p)}{W^2}$ , где  $p$  – ожидаемое значение вероятности случайного события, а  $W$  – ширина доверительного интервала для значения вероятности, подтверждает достоверность полученных данных. При этом минимальный объем выборки равен 97 наблюдениям. При статистическом анализе данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistic версия 22.0.

### **Апробация результатов работы**

Ключевые положения были представлены и рассмотрены на следующих научных мероприятиях: Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2023» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и заболевания населения России» Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, XXIV международный конгресс «Здоровье и образование в 21 веке» Всемирного сообщества молодых врачей и организаторов здравоохранения, 12-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», 3-я Всероссийская конференция с международным участием «Математика в медицине», XXV юбилейный международный конгресс «Здоровье и образование в 21 веке» Всемирного сообщества молодых врачей и организаторов здравоохранения, V Санкт-Петербургский аритмологический форум (всероссийская конференция с международным участием), 4-я Всероссийская конференция с международным участием «Математика в медицине», Всероссийская конференция «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов».

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр

фундаментальной и трансляционной медицины» по теме «Влияние неинфекционных и инфекционных факторов риска на развитие коморбидной патологии в онтогенезе», номер государственной регистрации 122032200241-5.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты в виде программ расчета риска сочетания ФП и ИБС используются в работе Кардиологического отделения №3 на базе ГБУЗ НСО «Городской клинической больницы № 34».

### **Публикации**

В рамках диссертационного исследования было опубликовано 10 научных работ. Из этого числа три документа представляют собой свидетельства о государственной регистрации: два имеют отношение к базам данных, одно – к программе для ЭВМ. Также в рамках публикационной активности удалось выпустить 2 научные статьи. Эти статьи были опубликованы в журналах, которые включены в авторитетный список рецензируемых изданий, предназначенных для публикации ключевых научных результатов кандидатских и докторских диссертаций.

### **Структура и объем**

Диссертационное исследование представлено в формате текста объемом 126 машинописных страниц. Структура работы включает в себя вводную часть, за которой следуют детальный обзор источников литературы, описание методологии исследования, а также изложение результатов, полученных автором. Далее осуществляется анализ и интерпретация данных. Логическая структура завершается заключительными замечаниями, выводами и практическими рекомендациями, которые могут быть применены в профессиональной деятельности.

Список сокращений и условных обозначений дополняет понимание материала, а библиография, состоящая из 179 наименований, свидетельствует о серьезном подходе к исследованию. При этом большинство источников относится к последним 5 годам, а значительная часть включает работы, опубликованные в иностранной литературе. Наглядность научных данных облегчается благодаря включению в текст таблиц и рисунков.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Дизайн исследования**

Исследовательская работа представлена простым, кросс-секционным, нерандомизированным исследованием типа случай-контроль с ретроспективной частью; дизайн исследования включал в себя два этапа: ретроспективная часть и поперечная часть,

включающая в себя анализ метаболомного профиля у больных ИБС с ФП и больных ИБС без ФП и анализ генетических параметров сочетания ИБС с ФП.

Данное исследование является результатом совместной научно-исследовательской работы ФГБНУ «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 34».

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

В проведенное открытое, сплошное, ретроспективное, нерандомизированное исследование были включены данные больных женского и мужского пола с диагнозом ишемическая болезнь сердца в количестве  $n = 181$  человек, проходивших обследование в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по поводу ишемической болезни сердца, которые были пролечены в отделениях кардиологии ГБУЗ г. Новосибирска с 2022 по 2024 гг. Пациенты были поделены на 2 группы: группа исследования состояла из пациентов, больных фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца; группу сравнения составляли пациенты, больные ишемической болезнью сердца, не имеющие фибрилляции предсердий. 1-ая группа – ИБС в сочетании с ФП – составляла 82 человека, 2-ая группа – ИБС без ФП – 99 человек. Для проведения метаболомного анализа из каждой группы были случайным образом отобрано по 17 человек в каждую подгруппу.

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинические методы**

1. Стандартный клинический опрос с определением жалоб, сбором анамнеза болезни, анамнеза жизни пациентов.
2. Стандартный клинический осмотр с использованием методов пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления.
3. Измерение антропометрических показателей пациентов (рост, вес, окружность талии, окружность бедер);
4. Для оценки толерантности к физической нагрузке и степени выраженности ХСН, был проведён тест 6-минутной ходьбы. Больным, прошедшим от 426 до 550 метров за 6 минут был выставлен первый функциональный класс сердечной недостаточности (ФК), от 301 до 425 метров – второй ФК, от 151 до 300 метров – третий ФК, и менее 150 метров – четвертый ФК по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

### **Лабораторные методы**

Для проведения общего и биохимического анализа крови 181 пациенту был произведен забор венозной крови в положении сидя из локтевой вены строго натощак при помощи вакутейнера:

а) В общем анализе крови определяли эритроциты ( $10^{12}/л$ ), лейкоциты ( $10^9/л$ ), тромбоциты ( $10^9/л$ ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), гемоглобин (г/л);

б) В биохимическом анализе крови определяли:

- уровни маркеров некроза миокарда: креатинфосфокиназы (КФК, Ед/л), МВ-фракцию КФК (Ед/л), высокочувствительный сердечный тропонин I (нг/л, референсные значения в лаборатории 0.000–0.020 нг/мл),

- липидный профиль: общий холестерин (ОХ, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л),

- показатели углеводного обмена: глюкозу (ммоль/л),

- показатели выделительной функции почек: креатинин (мкмоль/л), мочевины (мкмоль/л), калий (ммоль/л), натрий (ммоль/л), кальций (ммоль/л), магний (ммоль/л), при расчете скорости клубочковой фильтрации была использована формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),

- С-реактивный белок (СРБ, мг/л),

- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-pro-BNP, пг/мл).

с) Также был произведен забор общего анализа мочи для определения стандартных показателей, в том числе наличия белка (мг/л), кетоновых тел, лейкоцитов (ед/мл), эритроцитов (ед/мл), а также расчета относительной плотности и кислотности (рН).

#### Генетические методы

Определение полиморфизма rs1800795 в гене ИЛ-6 проводилось в лаборатории молекулярно-генетических исследований ФИЦ ФТМ. Для этих целей был использован набор реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» компании «СИНТОЛ». К образцам крови объемом 300 мкл добавляли 900 мкл Лизирующего раствора 1, перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 10 минут, центрифугировали 2 минуты при скорости 13 000 оборотов в минуту (об./мин) и удаляли надосадочную жидкость. Далее к осадку лейкоцитов добавлялось 300 мкл Лизирующего раствора 2, производились перемешивание и инкубация в течение 20 минут при температуре 60 °С. К лизату добавляли 100 мкл Осаждающего раствора 1, перемешивали до появления мутности, затем снова центрифугировали полученную смесь 2 минуты при 13 000 об./мин. Затем полученный супернатант, содержащий ДНК, переносили в полном объеме в чистые

пробирки с 300 мкл Осаждающего раствора 2, центрифугировали с теми же параметрами и удаляли надосадочную жидкость. Полученный осадок ДНК разбавляли 400 мкл промывочного раствора 5, центрифугировали, удаляли супернатант и сушили открытые пробирки при температуре 37 °С до полного высыхания. В полученный осадок ДНК добавили 100 мкл Элюирующего раствора 6 и прогревали 5 минут при температуре 65 °С для растворения ДНК. Полученный раствор ДНК хранили при температуре –20 °С.

Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) с использованием набора реагентов для определения полиморфизма гена C174G гена ИЛ-6 NP-512-100 CFX-96 компании «СИНТОЛ», на приборе BIO RAD CFX 96B соответствии с протоколом фирмы-производителя.

#### Методы метаболомного анализа

Для проведения метаболомного анализа венозная кровь была собрана в вакутейнер, содержащий ЭДТА калия в качестве антикоагулянта. После центрифугирования при 4000 g и 4 °С в течение 10 мин плазму отбирали и замораживали при –70 °С до проведения пробоподготовки и анализа. Пробоподготовка образцов проходила в соответствии с протоколом, описанным в работе [147]. К 100 мкл плазмы крови прибавляли 400 мкл охлажденной смеси метанола и ацетонитрила в равных объемах. Образцы встряхивали на шейкере, затем центрифугировали при 4 °С и 16 000 g в течение 15 мин. Супернатант переносили в пластиковую вставку для виалы и анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС) по методике, описанной в работе [148]. Хроматографическое разделение проводили на колонке с органическим монолитным сорбентом, синтезированным по описанной ранее методике. Для хроматографического разделения использовали хроматограф LC-20AD Prominence (Shimadzu, Япония) с автодозатором SIL-20AC (Shimadzu, Япония), термостатированным при 10 °С. Объем пробы составлял 2 мкл. Элюент А был 5% ацетонитрил в водном растворе 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, доведенный до pH = 9.8 водным раствором аммиака. Элюент Б: 100% ацетонитрил. Согласно методике, каждый образец анализировался дважды: в режимах гидрофильной (ГФХ) и обращенно-фазовой (ОФХ) хроматографии. Условия хроматографического разделения были следующие: Градиент ГФХ: 0 мин – 98 % Б, 2 мин – 98 % Б, 6 мин – 0 % Б, 10 мин – 0 % Б. Далее колонка уравнивалась на протяжении 4 минут. Градиент ОФХ: 0 мин – 0 % Б, 1 мин – 0 % Б, 6 мин – 98 % Б, 16 мин – 98 % Б. Далее колонка уравнивалась на протяжении 3 минут. Скорость потока в каждом из анализов составляла 300 мкл/мин.

Масс-спектрометрическую детекцию метаболитов проводили в режиме MRM (multiple reaction monitoring, мониторинг множественных реакций) в виде положительных и

отрицательных ионов с использованием масс-спектрометра API 6500 QTRAP (AB SCIEX, США), оснащенного источником ионизации электрораспылением. Основные масс-спектрометрические параметры: напряжение ионного распыления (IS) 5500 В для режима положительной ионизации и – 4500 В для режима отрицательной ионизации; температура газа-осушителя – 475 °С, газ в ячейке соударений (CAD) – средний, давление газа 1, газа 2 и газовой завесы – 33, 33 и 30 psi соответственно. Потенциал декластеризации (DP) составлял  $\pm 91$  В, потенциал входа (EP)  $\pm 10$  В, потенциал на выходе из ячейки соударений (CXP)  $\pm 9$  В. Время сканирования перехода MRM – 5 мс.

Управление устройством и сбор информации осуществляли с помощью программного обеспечения Analyst 1.6.3 (AB SCIEX). Переходы ионов-предшественников и фрагментных ионов, названия метаболитов, время фрагментации и соответствующие энергии столкновений были адаптированы из работы [149].

### **Инструментальные методы исследования**

Трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ) выполнялась на аппарате «Phillips HD 15» в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества.

Электрокардиографию проводили по стандартной методике в 12 отведениях на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Siemens-Elema AB, Германия). При оценке ЭКГ применяли Миннесотский код, предложенный всемирной организацией здравоохранения.

Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) проводилось для подтверждения наличия ФП и/или других нарушений ритма или проводимости.

### **Статистические методы исследования**

При статистическом анализе данных использовали пакет программ IBM SPSS Statistic версия 22.0, Microsoft Excel 2019, пакет R version 4.3.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

По результатам ретроспективной части исследования (анализ анамнестических данных) установлено, что соотношение пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм составило 58,5 %, 8,5 % и 33,0 % соответственно; впервые возникшая ФП зарегистрирована в 25 % случаев. ФП сочеталась с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка в 28 %, с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка в 28,1 %, с ХСН с умеренно-сниженной фракцией выброса левого желудочка в 37,8 % случаев.

В ретроспективной части исследования установлена достоверная ассоциация с впервые выявленной ФП женского пола (ОШ 3,0 ДИ 95% 1.718; 5.240  $p = 0,03$ ).

Прогрессирование ФП от впервые возникшей до перманентной и персистирующей в течение года ассоциировалось с индексом массы тела (ИМТ) свыше 30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 5.25 ДИ 95% 1.016; 27,13  $p = 0,05$ ); сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (ОШ 7.3 ДИ 95% 1.638; 32.83  $p = 0,05$ ).

В прогностической части исследования для всесторонней оценки влияния клинических, лабораторных, функциональных и генетического факторов на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС была применена свободная кроссплатформенная система визуального программирования Orange. Из множества факторов были отобраны пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, АГ, сахарный диабет 2 типа, поскольку они имели максимальную корреляцию с зависимой переменной – ФП и слабую корреляцию между собой. Как показал результат перекрёстной проверки алгоритма в Orange, данный набор переменных показывает высокоточное прогнозирование, коэффициент точности ( $K_{точ}$ ) 0.867.

Модель предсказания вероятности обнаружения ФП, разработанная методом логистической регрессии с наибольшей чувствительностью включала следующие объясняющие переменные: фракция выброса левого желудочка, наличие артериальной гипертензии, уровень ЛПВП крови, GG-вариант гена интерлейкина-6. Эта модель продемонстрировала чувствительность 84,1 % и специфичность 91,9 % при скользящем экзамене (leave-one-out cross validation). Вероятность развития ФП в этой модели оценивается как:

$$\frac{1}{1 + e^{-10,642 + 0,435 * ФВ.ЛЖ - 17,602 * АГ + 1,579 * ЛПВП + 0,524 * GG}}$$

Модель с наибольшей суммой чувствительности и специфичности включала следующие объясняющие переменные: пол, фракция выброса левого желудочка, наличие артериальной гипертензии, сахарный диабет, и продемонстрировала чувствительность 79,2 % и специфичность 97,0 % при скользящем экзамене.

В части исследования, затрагивающей анализ метаболического профиля, было включено 34 участника, включая 17 пациентов с ИБС, страдающих ФП и 17 контрольных больных ИБС без ФП. Соотношение мужчин и женщин среди участников было примерно равным. Средний возраст участников в группе контроля и группе с ФП составил  $69,4 \pm 9,2$  и  $72,3 \pm 8,4$  года соответственно. Уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке у пациентов с ФП были ниже, но эта разница не была статистически значимой. У пациентов с ФП наблюдался больший диаметр левого предсердия, обнаруженный с помощью трансторакальной эхокардиографии, в сочетании с



более низкой фракцией выброса левого желудочка, что указывало на нарушение сердечной функции. Других значимых различий в исходных характеристиках не наблюдалось.

Интересно отметить, что разнообразие метаболитов, отличающихся по содержанию в двух группах достаточно широкое; большинство принадлежит к различным химическим группам веществ, участвующих в многообразных биохимических путях, а многие из них связаны с ключевыми процессами, определяющими нормальную физиологию и патологические состояния, в частности:

- 1) энергетический метаболизм;
- 2) метаболизм основных пластических продуктов: пуринов, сложных липидов и аминокислот;
- 3) пути воспаления, окислительного стресса и фиброза.

Мы обнаружили, что 2 группы нашего исследования различались, в общем, по 56 метаболитам, значения которых были отличными у пациентов с ФП.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Научное исследование продемонстрировало важность создания инструментов для прогнозирования риска фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца. Были глубоко проанализированы различные типы данных пациентов, включая их историю болезни, клиническую картину, результаты лабораторных тестов, инструментальные исследования и метаболические характеристики. Анализ был направлен не только на изучение текущих параметров, но и на создание возможности прогнозирования результатов.

Метод многомерного регрессионного анализа позволил разработать модель оценки риска обнаружения ФП у больных ИБС. Ключевыми параметрами модели стали фракция выброса левого желудочка, наличие артериальной гипертензии, уровень ЛПВП крови, GG-вариант гена интерлейкина-6.

Данная модель была сравнима по точности с моделью, построенной с использованием системы визуального программирования Orange. Ключевыми параметрами данной модели являлись пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, АГ, сахарный диабет 2 типа.

Разработанные модели были запрограммированы в табличном процессоре Excel, что облегчает врачам различных специализаций — будь то приёмное отделение, специализированные отделения или отделения реанимации и интенсивной терапии — возможность достаточно быстро и не сложно оценить индивидуальный риск обнаружения ФП для каждого пациента.

Касаемо метаболомного профиля больных, то его применение все ещё остается предметом научных дискуссий. При этом, несмотря на то, что метаболомный профиль пока не

нашел широкого применения в клинической практике, полученные данные подчеркивают его потенциальную роль в прогнозировании риска фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС. Дальнейшее изучение метаболических изменений, ассоциированных с развитием ФП на фоне ИБС, может открыть новые терапевтические мишени и привести к разработке инновационных подходов к её профилактике и лечению. Внедрение разработанных моделей в клиническую практику требует дальнейшей валидации на независимых когортах пациентов. Необходимо оценить их прогностическую ценность в различных клинических условиях и при различных характеристиках пациентов. Кроме того, важно учитывать затраты и доступность необходимых параметров для оценки риска.

Перспективы дальнейших исследований лежат в области интеграции различных типов данных, включая геномные, протеомные и метаболомные профили пациентов. Использование методов машинного обучения позволит выявлять сложные взаимосвязи между различными факторами риска и прогнозировать развитие фибрилляции предсердий с большей точностью. Кроме того, необходимо проводить исследования, направленные на изучение механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, что позволит разработать новые стратегии профилактики и лечения.

## ВЫВОДЫ

1. В ретроспективной части исследования установлена достоверная ассоциация с впервые выявленной ФП женского пола (ОШ 3,0; ДИ 95% 1.718; 5.240  $p = 0,03$ ); прогрессирование ФП от впервые возникшей до перманентной и персистирующей в течение года ассоциировалось с индексом массы тела свыше 30 кг/м<sup>2</sup> (ОШ 5.25; ДИ 95% 1.016; 27,13  $p = 0,05$ ); сниженной фракцией выброса левого желудочка (ОШ 7.3; ДИ 95% 1.638; 32.83  $p = 0,05$ ).

2. При сравнении различных генотипов по полиморфным вариантам rs1800795 гена ИЛ-6 не было выявлено достоверных различий между группами пациентов ИБС с ФП и пациентов ИБС без ФП.

3. Созданный способ оценки риска обнаружения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с использованием свободной кросс-платформенной системы визуального программирования Orange предполагает использование следующих прогностических факторов: X1 – пол, X2 – возраст, X3 – фракция выброса левого желудочка, X4 – уровень общего холестерина, X5 – уровень ЛПВП, X6 – уровень ЛПНП, X7 – артериальная гипертензия, X8 – сахарный диабет 2 типа; и имеет коэффициент точности 0,867, коэффициент чувствительности 0,864, коэффициент специфичности 0,872.

4. Предложенный способ оценки риска выявления фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с использованием методов логистической регрессии в программе R предполагает исследование для прогнозирования следующих факторов: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наличие артериальной гипертензии (АГ), уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) крови, GG-вариант гена интерлейкина-6; и имеет чувствительность 84 % и специфичность 92 %.

5. В исследовании выделены 59 метаболитов, содержание которых достоверно различалось в исследуемых группах, наиболее значимые из которых – это: представители группы глицерофосфолипидов (лизофосфатидилхолин (22:0), фосфатидилинозитол (16:0/16:0), лизофосфатидилхолин (24:1), фосфатидилхолин (18:1/22:6), фосфатидилглицерол (16:0/16:0, фосфатидилсерин (18:0/20:4), фосфатидилсерин (18:0/18:1), фосфатидилинозитол (38:5), фосфатидилинозитол (38:4), фосфатидилинозитол (38:3), фосфатидилглицерол (18:2/18:1/18:1/20:4), фосфатидилэтанолламин (20:4/18:1), фосфатидилэтанолламин (36:4), бис(моноацилглицеро)фосфат (16:0/16:0)); представители группы сфинголипидов (сфингомиелин (d18:1/24:2 ОН), сфингомиелин (d18:1/22:1), сфингомиелин (d18:1/18:1), сфингомиелин (d18:1/24:2), сфингомиелин (d18:1/26:0 ОН), сфингозин-1-фосфат); представители группы плазмалогенов (плазмалоген (20:4/p18:0), плазмалоген (p18:0/22:6), плазмалоген (16:0/16:0), кардиолипид (18:2/18:1/18:1/20:4)); продукты стероидного обмена (холестерин, 7-дегидрохолестерин, десмостерин, кортикостерон, зимостерин), а также производные нуклеотидов (никотинамидриботид, 5-метилтиоаденозин, цитидиндифосфат, дезоксигуанозина дифосфат, аденозина дифосфат, дезоксигуанозинмонофосфат, никотинамид, аденозинтрифосфат, аденилтантарная кислота, цитидинтрифосфат, гипоксантин, 1-метилникотинамид, инозиндифосфат), и аминокислот (метионинсульфоксид, таурин, гипотаурин, цитруллин).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендован для практического применения способ оценки риска обнаружения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца на основе свободной кросс-платформенной системы визуального программирования Orange, предполагающий следующее – определяют пол больного (X1), где значение X1 указывается равным 0 при значении пола «женский», и равным 1 при значении пола «мужской»; определяют наличие у больного АГ (X7) на момент оценки, где значение X7 указывается равным 1 при наличии АГ, при отсутствии АГ – указывается равным 0; определяют наличие у больного СД 2 типа (X8) на момент оценки, где значение X8 указывается равным 1 при наличии СД, при отсутствии СД – указывается равным 0; возраст больного (X2) указывают в полных годах; показатель ФВЛЖ (X3) указывают в процентах; показатель уровня общего холестерина (X4), а также

показатели холестерина ЛПВП (X5) и холестерина ЛПНП (X6) указывается в мМоль/л; после чего список пациентов в табличной форме вносится в систему, которая, путем использования алгоритмов машинного обучения, определяет риск как «повышенный» или «стандартный».

2. Для практического применения предложено использовать ещё один алгоритм оценки риска выявления фибрилляции предсердий у больных при ишемической болезни сердца в виде прогностического калькулятора на языке программирования R, предполагающий оценку следующих переменных: фракция выброса левого желудочка, наличие артериальной гипертензии, уровень холестерина ЛПВП крови, GG-вариант гена интерлейкина-6, используемых для вычисления по формуле расчета риска:

$$\frac{1}{1+e^{-10,642+0,435*ФВ/ЛЖ-17,602*АГ+1,579*ЛПВП+0,524*GG}}$$
 при этом результат рискометрии определяется как «повышенный» или «стандартный» в поле программы.

3. Рекомендуются для практического определения риска фибрилляции предсердий исследование метаболомного профиля пациентов с ишемической болезнью сердца с оценкой настоящих метаболитов следующих классов: представителей группы глицерофосфолипидов (лизофосфатидилхолин (22:0), фосфатидилинозитол (16:0/16:0), лизофосфатидилхолин (24:1), фосфатидилхолин (18:1/22:6), фосфатидилглицерол (16:0/16:0, фосфатидилсерин (18:0/20:4), фосфатидилсерин (18:0/18:1), фосфатидилинозитол (38:5), фосфатидилинозитол (38:4), фосфатидилинозитол (38:3), фосфатидилглицерол (18:2/18:1/18:1/20:4), фосфатидилэтанолламин (20:4/18:1), фосфатидилэтанолламин (36:4), бис(моноацилглицеро)фосфат (16:0/16:0)); представителей группы сфинголипидов (сфингомиелин (d18:1/24:2 ОН), сфингомиелин (d18:1/22:1), сфингомиелин (d18:1/18:1), сфингомиелин (d18:1/24:2), сфингомиелин (d18:1/26:0 ОН), сфингозин-1-фосфат); представителей группы плазмалогенов (плазмалоген (20:4/p18:0), плазмалоген (p18:0/22:6), плазмалоген (16:0/16:0), кардиолипин (18:2/18:1/18:1/20:4)); продукты стероидного обмена (холестерин, 7-дегидрохолестерин, десмостерин, кортикостерон, зимостерин), а также производные нуклеотидов (никотинамидриботид, 5-метилтиоаденозин, цитидиндифосфат, дезоксиуанозина дифосфат, аденозина дифосфат, дезоксиуанозинмонофосфат, никотинамид, аденозинтрифосфат, аденилентарная кислота, цитидинтрифосфат, гипоксантин, 1-метилникотинамид, инозиндифосфат), и аминокислот (метионинсульфоксид, таурин, гипотаурин, цитруллин).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кузин С.В. Фибрилляция предсердий – механизмы этиопатогенеза и их связь с ишемической болезнью сердца / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина // Лечебное дело. – 2024. – № 3. – С. 154–165.
2. Прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с использованием методов математического моделирования / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина, Е.И. Шефер, П.С. Рузанкин // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 5. – 5868 с. Doi: 10.15829/1560-4071-2025-5868.
3. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622229, 22.05.2024. Полиморфные варианты гена интерлейкина-6 (CC, CG, GG) и некоторые клинические характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий г. Новосибирска. Заявка № 2024622014 от 21.05.2024 / Кузин С.В., Ложкина Н.Г.
4. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2025622452, 03.06.2025. Результаты клинических, лабораторных, инструментальных обследований пациентов с диагностированной и предполагаемой хронической сердечной недостаточностью, включающие данные о количественных и полуколичественных значениях NT-proBNP. Заявка № 2025622029 от 22.05.2025 / Кузин С.В., Ложкина Н.Г., Артеменко С.Н., Жилоков З.Х., Шаронин А.Д.
5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025680759, 08.08.2025. Программа – рискометр на языке С для определения риска возникновения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца. Заявка №2025668941 от 27.06.2025 / Ложкина Н.Г., Кудлай Д.А., Кузин С.В., Артеменко С.Н., Ложкин П.П.
6. Кузин С.В. Возможности новых методов математического моделирования для прогнозирования вероятности возникновения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина, Е.И. Шефер, П.С. Рузанкин // сб. статей: IV Всероссийская конференция с международным участием «Математика в медицине». – Петрозаводск, 2024. – С. 72–74.

7. Использование методов математического моделирования для прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина, Е.И. Шефер, П.С. Рузанкин // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: материалы Десятой Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 300-летию Российской академии наук и 100-летию со дня рождения академика РАМН Казначеева Влаиля Петровича. – Новосибирск, 2024. – С. 80.
8. Кузин С.В. Сравнение подходов для построения моделей оценки риска возникновения фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 290–291.
9. Исходы и прогноз фибрилляции предсердий при различных фенотипах хронической сердечной недостаточности в исходе ишемической болезни сердца на территории Сибирского региона / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина, А.Н. Сумин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № S8. – С. 17–18.
10. Кузин С.В. Построение прогностической модели риска развития фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / С.В. Кузин, Н.Г. Ложкина // Математика в медицине: сб. статей III Всероссийской конференции с международным участием. – Красноярск, 2023.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертония
АТФ	– аденозинтрифосфат
ВНС	– вегетативная нервная система
ГХ	– газовая хроматография
ДИ	– доверительный интервал
ЖХ	– жидкостная хроматография
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛП	– левое предсердие
ЛФХ	– лизофосфатадилихолин
МС	– масс-спектрометрия
НАД <sup>+</sup>	– никотинамидадениндинуклеотида
НАДФ-Н	– никотинамидадениндинуклеотид-фосфат
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОПД	– отсроченная пост-деполяризация

ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РПД	– ранняя пост-деполяризация
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
С1Ф	– сфингозин-1-фосфат
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СОАС	– синдром обструктивного апноэ во сне
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТГ	– триглицериды
ФК	– функциональный класс
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭЖЛП	– эндокардиальная жировая ткань левого предсердий
ЯМР	– ядерный магнитный резонанс
ВСАА	– аминокислоты с разветвленной цепью
Cx40	– коннексин-40
Cx43	– коннексин-43
FDR	– False discovery rate (уровень долей ложных отклонений гипотез)
GWAS	– полногеномные ассоциативные исследования
IL-1	– интерлейкин-1
IL-10	– интерлейкин-10
IL-6	– интерлейкин-6
IL-8	– интерлейкин-8
МРО	– миелопероксидаза
NT-pro-BNP	– N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида
PARP	– поли-(АДФ-рибозо)-полимераз
PDGF	– фактор роста тромбоцитов
TGF- $\beta$	– трансформирующий фактор роста бета
TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли альфа
TOF	– времяпролетный анализатор