

Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий

И.А. Степаненко[✉], dr.eone@yandex.ru, Н.А. Мирзоян, А.В. Рубан, Д.И. Сопова, В.В. Салухов, В.А. Тарасов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных форм аритмии, которая связана с повышенным риском инсульта, тромбоэмболии, а также увеличением смертности среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение пациентов с высоким риском развития фибрилляции предсердий и прогнозирование вероятности острых нарушений мозгового кровообращения кардиоэмболического генеза, а также других тромбоэмболических осложнений являются ключевыми для оптимизации лечебных стратегий и профилактики осложнений. В статье представлен всеобъемлющий обзор существующих и новых биомаркеров, применяемых для оценки риска возникновения и рецидивирования фибрилляции предсердий, а также безопасности антикоагулянтной терапии при этой аритмии. Подробно рассматриваются генетические, воспалительные и метаболические маркеры, а также роль окислительного стресса в контексте патофизиологических процессов, клинических проявлений заболевания и его осложнений. Особое внимание уделено оценке маркеров, которые могут быть использованы для предсказания неблагоприятных исходов и повышения точности диагностики. Обсуждаются ограничения в возможностях рутинного и широкомасштабного использования как существующих, так и перспективных биомаркеров. Рассматривается их клиническая значимость, экономическая эффективность и возможности интеграции в повседневную клиническую практику. Подчеркивается необходимость стандартизации подходов к комплексной оценке биомаркеров, важность междисциплинарного сотрудничества и разработки индивидуализированных подходов к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе с использованием данных биомаркеров. Оптимизация подходов к обследованию пациентов с фибрилляцией предсердий с применением современных и перспективных биомаркеров может помочь преодолеть существующие ограничения и способствовать их внедрению в клиническую практику, что, в свою очередь, улучшит диагностику, лечение и прогнозы пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболия, антикоагулянты, генетические предикторы, метаболические маркеры

Для цитирования: Степаненко ИА, Мирзоян НА, Рубан АВ, Сопова ДИ, Салухов ВВ, Тарасов ВА. Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2024;18(16):70–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-379>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers of risk and prognosis in atrial fibrillation

Ivan A. Stepanenko[✉], dr.eone@yandex.ru, Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan, Darya I. Sopova, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Atrial fibrillation is one of the most common forms of arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke, thromboembolism, and increased mortality among patients with cardiovascular disease. Identifying patients at high risk of developing atrial fibrillation and predicting the likelihood of acute cerebrovascular accidents of cardioembolic origin, as well as other thromboembolic complications, is key to optimizing treatment strategies and preventing complications. This article provides a comprehensive review of existing and new biomarkers used to assess the risk of onset and recurrence of atrial fibrillation, as well as to assess the safety of anticoagulation therapy for this arrhythmia. Genetic, inflammatory and metabolic markers are discussed in detail, as well as the role of oxidative stress in the context of pathophysiological processes, clinical manifestations of the disease and its complications. Particular attention is paid to the evaluation of markers that can be used to predict adverse outcomes and improve diagnostic accuracy. Limitations in the ability to routinely and widely use both existing and promising biomarkers are discussed. Their clinical significance, cost-effectiveness and possibilities for integration into everyday clinical practice are considered. The need for standardization of approaches to the comprehensive assessment of biomarkers, the importance of interdisciplinary collaboration and the development of individualized approaches to the treatment of patients with atrial fibrillation, including the use of biomarker data, are emphasized. Optimizing approaches to assessing patients with atrial fibrillation using current and promising biomarkers can help overcome existing limitations and facilitate their implementation in clinical practice, which in turn will improve diagnosis, treatment and prognosis of patients.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolism, anticoagulants, genetic predictors, metabolic markers

For citation: Stepanenko IA, Ruban AV, Mirzoyan NA, Sopova DI, Salukhov VV, Tarasov VA. Biomarkers of risk and prognosis in atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):70–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-379>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой аритмии сердца, выявляемой у миллионов людей по всему миру [1]. Это состояние характеризуется быстрой нерегулярной электрической активностью, исходящей из верхних отделов сердца, что часто приводит к снижению сердечного выброса и другим осложнениям, и практически всегда сопровождается повышением риска развития тромбоэмболии. Одной из основных проблем в управлении ФП является эффективная коррекция риска тромбоэмболии, которая может сопровождаться серьезными последствиями, такими как инсульт, легочная и системная эмболия. В последние годы использование биомаркеров при оценке и контроле ФП привлекает все больше внимания.

Ключевым аспектом лечения ФП является выявление пациентов с высоким риском развития этой аритмии, что может включать скрининг лиц с такими факторами риска, как гипертония, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне и сердечные заболевания в анамнезе [2]. Ранняя верификация ФП может помочь предотвратить или отсрочить развитие таких осложнений, как инсульт и сердечная недостаточность, а также сделать более благоприятным течение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

После того как у пациента диагностирована ФП, для принятия решения о лечении необходима стратификация риска инсульта и системных эмболических событий [3]. На настоящий момент хорошо известно, что риск инсульта у пациентов с ФП варьирует в зависимости от ряда факторов, которые включают возраст, пол, присутствие некоторых сопутствующих заболеваний и наличие в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки [3]. Для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП было разработано несколько шкал стратификации риска, включая шкалу CHA2DS2-VASc [4]. Хотя эта шкала широко используется в клинической практике, она имеет ограничения, что заставило исследовать альтернативные биомаркеры для улучшения прогнозирования риска инсульта при ФП [5]. Так, в последние годы все больше внимания уделяется использованию таких субстанций, как D-димер и натрийуретический пептид, которые оказались многообещающими в прогнозировании риска тромбоэмболии у пациентов с ФП [6]. Кроме того, исследуются и новые биомаркеры, такие как галектин-3, ST2, фибулин-1 и микроРНК, польза от применения которых рассматривается для улучшения результатов стратификации риска осложнений, а значит, принятия корректирующих решений в процессе терапии [7]. Основные биомаркеры ФП, используемые в диагностике, представлены в таблице [8].

В целом выявление пациентов с высоким риском развития ФП и точное прогнозирование риска инсульта имеют важное значение для оптимального лечения пациента с этой аритмией. Тем не менее для того чтобы подтвердить прогностическую ценность этих биомаркеров и улучшить их интеграцию в клиническую практику, необходимы

дальнейшие исследования. Основные биомаркеры риска возникновения ФП представлены на рис. 1 [8].

Текущие стратегии ведения пациентов с ФП включают контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), контроль ритма и антикоагулянтную терапию [9]. Контроль ЧСС направлен на достижение целевых значений не выше 80 и 110 ударов в минуту в состоянии покоя при наличии симптомов, связанных с аритмией, и при их полном отсутствии соответственно – с использованием β-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов или дигоксина [10]. Контроль ритма направлен на восстановление и поддержание синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов или электрической кардиоверсии, а антикоагулянтная терапия необходима для профилактики инсульта, при этом выбор антикоагулянта зависит от индивидуальных факторов риска и сопутствующих заболеваний [10].

Несмотря на общепризнанность данных подходов, указанные стратегии управления ФП имеют свои ограничения. Так, сам по себе контроль ЧСС не снижает смертность, связанную с наличием ФП. Более того, пациенты, даже несмотря на адекватный контроль ЧСС, могут подчас продолжать испытывать симптомы, снижающие качество жизни. Что касается контроля ритма, то было показано, что данная стратегия, особенно в ранние сроки после дебюта ФП, эффективна с точки зрения выживаемости, однако поддержание синусового ритма остается значимой проблемой. Это связано с тем, что антиаритмические

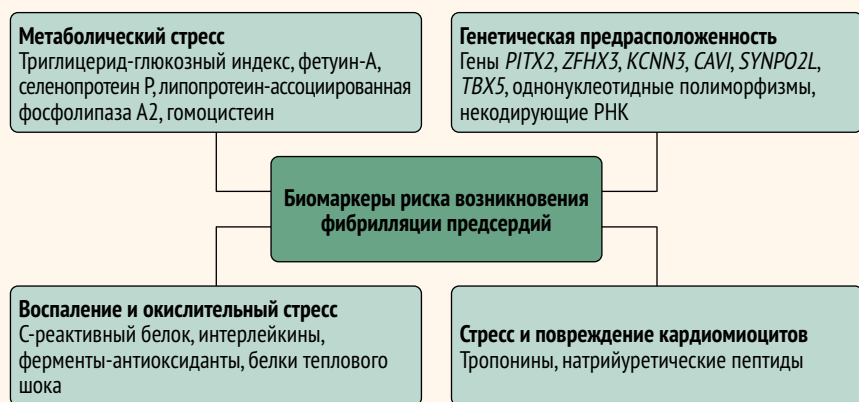
● **Таблица.** Роль биомаркеров в генезе фибрилляции предсердий (адапт. из [8])

● **Table.** The role of biomarkers in the genesis of atrial fibrillation (adapted from [8])

Метаболическая роль	Биомаркеры
Воспаление	C-реактивный белок, фибриноген, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17A, ИЛ-18, ИЛ-25, ИЛ-33, ИЛ-37, GDF-15, TNF-α
Окислительный стресс	Ксантиноксидаза, миелопероксидаза, моноаминоксидаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, белки теплового шока (HSP A5, HSP D1, HSP A1), GDF-15, изопростаны, нитротирозин
Кардиотоксический эффект	Натрийуретический пептид В-типа, N-концевой про-BNP, тропонин T и I
Тромбообразование	D-димер, МНО, АЧТВ, тесты генерации тромбина, фактор фон Виллебранда
Генетические факторы	Гены <i>PITX2</i> , <i>ZFHX3</i> , <i>KCNJ3</i> , <i>CAV1</i> , <i>SYNPO2L</i> , <i>TBX5</i> , однонуклеотидные полиморфизмы, некодирующие РНК
Повреждение внеклеточного матрикса предсердий, развитие фиброза	Гомоцистеин, релаксин, галектин-3, фактор роста фибробластов-23
Инсулинорезистентность	Триглицеридглюкозный индекс, фетуин-А, селенопротеин-Р

Примечание. ИЛ – интерлейкин; GDF-15 (growth differentiation factor-15) – фактор дифференцирован роста-15; TNF-α (tumor necrosis factor alpha) – фактор некроза опухоли-α; HSP (heat shock protein) – белок теплового шока; BNP (B-type natriuretic peptide) – натрийуретический пептид В-типа; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

● **Рисунок 1.** Биомаркеры риска возникновения фибрилляции предсердий (адапт. из [8])
 ● **Figure 1.** Biomarkers of atrial fibrillation risk (adapted from [8])



препараты имеют ограниченную эффективность и могут быть причиной развития побочных эффектов, включающих и проаритмию. Нельзя не упомянуть о том, что электрическая кардиоверсия, требуя седации, сопряжена с риском ряда осложнений, таких как тромбоэмболия, повреждение миокарда, и часто ассоциирована с ранним рецидивом аритмии [10].

Антикоагулянтная терапия также имеет свои ограничения. Нельзя не вспомнить о том, что варфарин, будучи стандартным антикоагулянтом на протяжении десятилетий, требует частого контроля международного нормализованного отношения (МНО), имеет многочисленные взаимодействия с лекарствами и пищевыми продуктами и сопряжен с определенным риском кровотечений. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), разработанные в качестве альтернативы варфарину, также имеют свои ограничения. Так, они могут быть противопоказаны пациентам с тяжелой почечной недостаточностью и требуют осторожности у пациентов с кровотечением в анамнезе или с повышенным риском кровотечения [10].

Цель этой статьи – предоставить обзор биомаркеров, которые в настоящее время используются в клинической практике, а также тех, которые перспективны в прогнозировании и оценке значимости ФП.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Шкала CHA2DS2-VASc

Шкала CHA2DS2-VASc является широко используемым инструментом оценки клинического риска в прогнозировании возможности развития инсульта у пациентов с ФП. Оценка учитывает несколько факторов риска, включая возраст, женский пол, застойную сердечную недостаточность, гипертонию, сахарный диабет, предшествующий инсульт или транзиторную ишемическую атаку, сосудистые заболевания.

Несколько исследований продемонстрировали полезность шкалы CHA2DS2-VASc для указанной выше цели. Так, например, большой метаанализ 14 исследований с участием более 87 000 пациентов показал, что

шкала CHA2DS2-VASc является сильным предиктором риска инсульта с С-статистикой от 0,66 до 0,68 ($p < 0,001$) [3]. Кроме того, было показано, что шкала CHA2DS2-VASc превосходит более раннюю шкалу CHADS2, используемую в прогнозировании риска инсульта [11].

Несмотря на свою безусловную ценность, шкала CHA2DS2-VASc имеет некоторые ограничения. Например, она не принимает во внимание уровни биомаркеров, таких как D-димер или тропонин, которые также могут предсказывать риск инсульта. Кроме того, данная шкала у некоторых пациентов может даже

переоценивать риск инсульта, в то время как в определенных подгруппах точно предсказать такой риск не может. Это касается, например, пациентов с низкими баллами по шкале CHA2DS2-VASc, но с высоким бременем субклинических сосудистых заболеваний [12].

Следует заключить, что в целом шкала CHA2DS2-VASc является ценным клиническим инструментом для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП, однако ее следует использовать для принятия индивидуальных решений о лечении в сочетании с другими инструментами оценки риска и с учетом клинической оценки пациента.

D-димер

D-димер представляет собой продукт деградации фибрина, который традиционно применяется в качестве биомаркера для диагностики тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Оказалось, что повышенный уровень D-димера связан в том числе и с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП. В контексте ФП D-димер был предложен в качестве биомаркера для выявления пациентов с высоким риском инсульта, для которых может быть рекомендована и эффективна антикоагулянтная терапия. В нескольких исследованиях, посвященных этому биомаркеру, сообщалось, что повышенный уровень D-димера связан с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП [1]. В метаанализе 16 исследований с участием 7646 пациентов его повышенный уровень коррелировал со значительным риском инсульта у пациентов с ФП при объединенном отношении шансов риска 2,63 (95%-й доверительный интервал 2,16–3,22) [1].

Несмотря на потенциальную полезность D-димера в качестве биомаркера риска инсульта при ФП, его использование в клинической практике имеет ряд ограничений. Во-первых, уровни D-димера могут быть повышены при ряде состояний, отличных от тромбоэмболических событий, таких как инфекции, злокачественные новообразования и воспаления, что может привести к ложноположительным результатам. Во-вторых, D-димер не является специфичным для ФП и не дает информации об основной причине инсульта. Наконец, нет единого мнения об оптимальном пороговом значении

для D-димера в контексте ФП, о чем свидетельствует факт того, что в разных исследованиях приводились разные пороговые значения.

Таким образом, D-димер является биомаркером, который связан с повышенным риском инсульта у пациентов с ФП, однако его использование в клинической практике ограничено низкой специфичностью и отсутствием единого мнения об оптимальном пороговом значении. Представляется, что для определения клинической пользы D-димера в лечении ФП необходимы дальнейшие исследования.

Тропонин

Тропонин является хорошо известным биомаркером повреждения миокарда, обычно применяемым в диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) [13]. Тем не менее данные литературы свидетельствуют о том, что его повышенный уровень также может быть маркером поражения миокарда у пациентов с ФП даже при отсутствии ОКС [14, 15]. Было показано, что наличие повышения уровня тропонина более 0,03 нг/мл связано с более высоким риском инсульта и смертности у пациентов с ФП [7].

Известно, что тропонин высвобождается из сердечных миоцитов в ответ на травму или стресс. Механизм, лежащий в основе высвобождения тропонина при ФП, до конца не ясен, однако предполагается, что он может быть связан с повышенным напряжением миокарда или ишемией из-за быстрого желудочкового ответа или оглушения предсердий. К более высокому уровню тропонина при ФП также может приводить наличие сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность или хроническая болезнь почек [16].

Исследования показали, что уровни тропонина могут улучшить прогностическую ценность шкалы CHA₂DS₂-VASc в плане оценки риска инсульта [17]. Кроме того, уровни тропонина могут быть полезны для выявления пациентов с ФП, которые имеют высокий риск тромбоэмболии, даже при низком балле по шкале CHA₂DS₂-VASc [7]. Несмотря на несомненную перспективность, клиническая ценность тропонина как биомаркера риска инсульта при ФП все еще не очевидна и ее еще предстоит уточнить.

Таким образом, тропонин является многообещающим биомаркером для прогнозирования риска инсульта и смертности у пациентов с ФП, тем не менее для установления его клинической полезности необходимы дальнейшие исследования.

Натрийуретические пептиды

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой про-BNP (NT-proBNP), будучи хорошо зарекомендовавшими себя биомаркерами сердечной недостаточности, как было показано, также полезны для прогнозирования риска инсульта у пациентов с ФП [18, 19]. Выяснено, что BNP и NT-proBNP высвобождаются из миокарда желудочков в ответ на повышенную нагрузку на миокард левого предсердия и связаны с увеличением и дисфункцией этой камеры сердца у пациентов с ФП [20].

Что касается доказательств, то рядом исследований было показано, что повышенные уровни BNP и NT-proBNP являются независимыми предикторами риска инсульта у пациентов с ФП (в случае BNP $p = 0,0040$,

в случае NT-proBNP $p = 0,0014$) [18]. Кроме того, уровни BNP и NT-proBNP способны повысить прогностическую ценность оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc [18]. В исследовании пациентов с оценкой CHA₂DS₂-VASc, равной 0, повышенные уровни BNP были связаны с повышенным риском инсульта и смерти ($p < 0,0001$) [21].

Таким образом, BNP и NT-proBNP являются установленными биомаркерами сердечной недостаточности, которые также оказались полезными для прогнозирования риска инсульта и смертности у пациентов с ФП. Добавление BNP или NT-proBNP к шкале CHA₂DS₂-VASc, несомненно, может улучшить стратификацию риска и персонализированное ведение пациентов с ФП.

Международное нормализованное отношение

МНО является широко используемым биомаркером для мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и высоким риском инсульта, при этом высокие значения МНО увеличивают риск кровотечения, а низкие показатели – риск тромбоэмболии [3].

Исследования давно показали, что поддержание МНО в пределах терапевтического диапазона связано со снижением риска инсульта у пациентов с ФП, однако стабилизация надлежащего уровня антикоагулянтной терапии может быть затруднена из-за индивидуальной вариабельности метаболизма и возможного лекарственного взаимодействия [22]. Кроме того, МНО не всегда может точно отражать коагуляционный статус пациентов, поскольку оно оценивает лишь время свертывания внешнего пути и не принимает во внимание другие факторы, влияющие на гемостаз, такие как функция тромбоцитов и фибринолиз [9].

Несмотря на ограничения, МНО сегодня остается широко используемым биомаркером у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Целевой диапазон МНО 2,0–3,0 стандартно рекомендуется для пациентов, получающих терапию варфарином, однако следует иметь в виду, что для некоторых пациентов могут потребоваться индивидуальные целевые диапазоны в зависимости от их клинических характеристик и сопутствующих заболеваний [4].

Использование новых пероральных антикоагулянтов, таких как дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, в последние годы расширилось из-за их благоприятных фармакокинетических и фармакодинамических профилей, а также из-за того, что они не требуют рутинного контроля лабораторных показателей. Несмотря на эти позитивные преимущества, некоторые тесты безопасности, к которым относится определение МНО и скорости клубочковой фильтрации, все же могут быть полезны в определенных клинических ситуациях, таких как возможная передозировка препарата или почечная недостаточность [23].

Активированное частичное тромбопластиновое время

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) представляет собой тест на коагуляцию, обычно используемый для мониторинга терапии нефракционированным гепарином. В дополнение к его роли в мониторинге терапии гепарином АЧТВ также изучался

как биомаркер для прогнозирования риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию. Исследования показали, что исходно повышенное АЧТВ связано с повышенным риском кровотечения, особенно внутримозжечковым кровоизлиянием [10].

Несмотря на потенциальную полезность в качестве биомаркера риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, использование АЧТВ в клинической практике ограничено ввиду отсутствия стандартизации, плохой воспроизводимости и различной чувствительности к разным антикоагулянтам [10]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для определения клинической ценности АЧТВ в качестве биомаркера риска кровотечения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию.

Тесты генерации тромбина

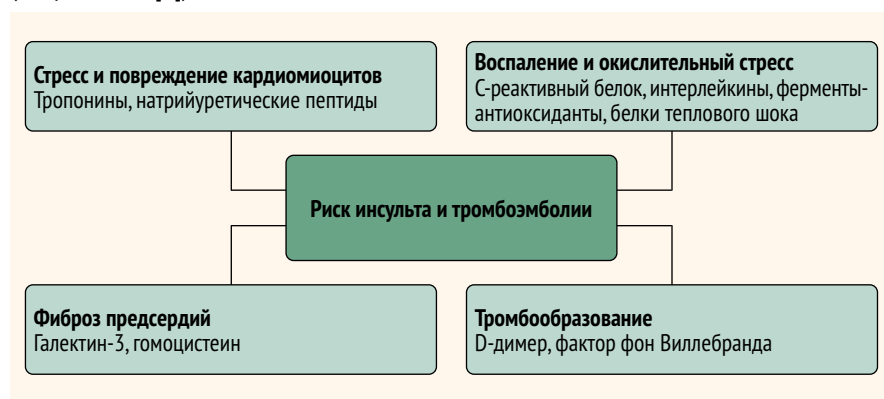
Тесты генерации тромбина (ТГТ) представляют собой группу лабораторных тестов, которые оценивают способность крови генерировать тромбин – ключевой фермент в каскаде свертывания крови. ТГТ обеспечивают оценку функции свертывания крови полнее, чем традиционные коагуляционные тесты, такие как протромбиновое время и АЧТВ [24].

Тесты образования тромбина оказались многообещающими в прогнозировании риска кровотечений и тромботических событий у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию [25]. Было показано, что ТГТ полезны для мониторинга антикоагулянтного эффекта ПОАК, при АЧТВ >90 необходимо рассматривать возможность передозировки ПОАК [26].

Несмотря на обнаруженную перспективность ТГТ, существуют некоторые ограничения на использование этих тестов в клинической практике. Негативным является факт того, что эти анализы занимают много времени, а главное – требуют специального оборудования и опыта, что отчетливо ограничивает их доступность и полезность в обычных клинических условиях [26]. Кроме того, в методологии ТГТ отсутствует стандартизация, что затрудняет сравнение результатов, полученных в разных лабораториях [27]. Основные биомаркеры риска тромбоэмболических осложнений и инсульта представлены на рис. 2 [8].

● **Рисунок 2.** Факторы риска инсульта и тромбоэмболии, ассоциированные с фибрилляцией предсердий (адапт. из [8])

● **Figure 2.** Stroke and thromboembolism risk factors associated with atrial fibrillation (adapted from [8])



НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В то время как использование известных биомаркеров в клинической практике лишь в некоторой степени улучшило подходы к лечению ФП, недавние исследования были сосредоточены на выявлении новых биомаркеров, способных обеспечить стратификацию риска и осуществление персонализированного лечения. Открытие и разработка новых биомаркеров ставят своей целью получение более полного понимания патофизиологии развития и поддержания ФП и связанных с ней осложнений и, вероятно, предоставят новые возможности в организации эффективного и безопасного персонализированного лечения пациентов с этой аритмией. Данный раздел будет посвящен перспективным биомаркерам, включая генетические, воспалительные, маркеры окислительного стресса и метаболические маркеры, которые в настоящее время изучаются и апробируются.

Недавние достижения в области геномики привели к идентификации генетических биомаркеров, которые могут играть роль в развитии ФП и связанных с ней осложнений. Эти биомаркеры могут революционизировать способы оценки индивидуального риска развития ФП, а также прогнозирования результатов лечения.

Полногеномный поиск ассоциаций

Полногеномный поиск ассоциаций (ППА) стал эффективным подходом к выявлению распространенных генетических вариантов, связанных со сложными заболеваниями, включая ФП [28]. Эти исследования включают сканирование всего генома людей с ФП для выявления однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые более распространены в пораженной популяции, что и обеспечивает возможность выявить потенциальные генетические факторы риска развития аритмии [29].

Несколько подходов ППА выявили многочисленные локусы, связанные с повышенным риском развития ФП. В важном исследовании P.T. Ellinor et al. идентифицировано несколько новых локусов, связанных с ФП, включая гены *PITX2*, *ZFHX3* и *KCNN3* [30]. Последующие исследования подтвердили и расширили эти данные,

включив в этот перечень дополнительные гены, участвующие в патогенезе развития ФП, такие как *CAV1*, *SYNPO2L* и *TBX5* [31, 32]. Выявление этих генетических факторов риска позволило получить ценную информацию о лежащих в основе развития ФП молекулярных механизмах. Например, было обнаружено, что ген *PITX2* играет решающую роль в электрическом ремоделировании, так как снижение экспрессии этой изоформы у мышей вызывало укорочение продолжительности потенциала действия предсердий и повышало восприимчивость к индукции ФП [33].

Несмотря на прогресс, достигнутый в понимании генетической основы ФП с помощью ППА, остаются проблемы с внедрением этих результатов в клиническую практику. Дело в том, что прогностическая ценность отдельных ОНП для риска ФП часто недостаточно невелика, что требует разработки комбинированных полигенных показателей риска, которые объединяют несколько генетических вариантов для повышения уровня прогнозирования риска [34]. Более того, функциональные последствия многих идентифицированных ОНП до сих пор недостаточно изучены, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для выяснения их биологической роли при ФП [35]. Кроме того, хотя ОНП и увеличивают риск ФП, сами по себе они не могут предсказать развитие ФП у человека. Предполагается, что риск ФП, вероятно, определяется взаимодействием множества генетических факторов наряду с влиянием окружающей среды [36].

ОНП представляют собой вариации в одном положении в последовательности ДНК среди людей и являются наиболее распространенным типом генетической изменчивости [37]. Они могут встречаться в кодирующих последовательностях генов, некодирующих или межгенных областях между генами. ОНП внутри гена или в регуляторной области могут влиять на функцию гена [38]. Некоторые из них были связаны с ФП, в том числе rs2200733 в гене *PITX2*, rs2106261 в гене *ZFHX3* и rs13376333 в гене *KCNN3* [30, 39]. Последний указанный ОНП особенно интересен, поскольку он обнаружен в гене *KCNN3*, кодирующем активируемый кальцием калиевый канал малой проводимости, который играет хорошо известную роль в электрической активности сердца [40]. Стоит отметить, что некоторые генетические варианты могут определять ответную реакцию на использование определенных антиаритмических препаратов. Так, например, вариации в гене, кодирующем сердечный ионный канал *KCNE1*, приводят к нетипичной реакции на антиаритмический препарат хинидин [41].

Таким образом, ППА значительно расширил наше понимание генетического ландшафта ФП, идентифицировав многочисленные новые локусы, связанные с этой аритмией. Тем не менее, чтобы полностью понять функциональные последствия этих генетических мутаций и применить их в клинической практике, необходимы дальнейшие исследования.

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) – острофазовый реагент, синтезируемый печенью в ответ на воспаление, – с недавнего времени стал потенциальным биомаркером для стратификации риска ФП [42]. Он широко известен как маркер системного воспаления и связан с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт [43].

Исследования показали, что повышенный уровень СРБ связан с повышенным риском ФП [44]. В проспективном исследовании в когорте изначально здоровых женщин среднего возраста повышенные исходные уровни СРБ были связаны с высоким риском возникновения ФП [45]. Точно так же у пациентов, перенесших операцию на

сердце, повышенные дооперационные уровни СРБ предсказывали возникновение послеоперационной ФП [46].

Точные механизмы, связывающие СРБ с ФП, все еще изучаются. Считается, что воспаление, о чем свидетельствует повышенный уровень СРБ, может вызывать структурное и электрическое ремоделирование предсердий, способствуя развитию ФП [47]. Кроме того, СРБ может непосредственно влиять на инициацию и распространение аритмии, усиливая автоматизм клеток легочных вен и гетерогенность предсердной рефрактерности [48].

Хотя СРБ является многообещающим биомаркером ФП, важно признать, что он является достаточно неспецифическим маркером воспаления и может быть повышен при целом ряде различных состояний. Данное обстоятельство заставляет использовать уровень СРБ для прогнозирования риска ФП с осторожностью и рассматривать его в сочетании с клиническими данными и изменениями других биомаркеров. Несмотря на эти ограничения, связь между СРБ и ФП подчеркивает потенциальную роль системного воспаления в патогенезе этой аритмии и дает основание для изучения противовоспалительных стратегий лечения ФП [49].

Фибриноген

Фибриноген является одним из прокоагулянтов, концентрация которого в плазме составляет 2–4 г/л, а минимальный уровень, необходимый для поддержания гемостаза, – 1 г/л [50]. Изменение уровня I фактора свертывания при ФП оценивалось различными авторами и ассоциировалось с противоречивыми результатами по итогам исследований. Так, в одном из исследований было отмечено повышение уровня фибриногена плазмы у пациентов с данной нозологией, при этом авторы соотносили это с наличием аллели *AFGB455G/A*, приводя ее как фактор риска кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП [51]. Другими исследователями было замечено, что у пациентов с ФП наряду с увеличением показателя *CHA2DS2-VASc* средняя концентрация фибриногена плазмы также нарастала, что подтверждало как значимость определения его содержания в плазме, так и важную корреляцию между оценочной шкалой и составом плазмы [52]. Помимо этого, было высказано предложение о необходимости использования соотношения сывороточного фибриногена к альбумину для прогнозирования возникновения и тяжести впервые возникшей ФП у пациентов с инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства, при этом было показано отчетливое увеличение риска ее появления при более высоких значениях этого соотношения [53].

Несмотря на приведенные выше данные, существует и противоположная позиция относительно определения концентрации сывороточного фибриногена при ФП. Ряд авторов при оценке результатов 9 исследований показали отсутствие значимой связи между возникновением ФП и уровнем фибриногена. В то же время при более тщательной корректировке полученных моделей ими была определена лишь минимальная связь, а при объединении исследований с использованием простого многомерного и двух однофакторных анализов ее значимых ассоциаций снова не было обнаружено [54].

Подводя итоги по данному разделу, следует заметить, что наличие противоречивых мнений говорит о необходимости продолжения исследований относительно роли фибриногена в развитии ФП и определении взаимосвязи его концентрации с клиническими особенностями данной аритмии.

Интерлейкины

Определение уровня интерлейкинов для прогнозирования риска заболевания и оценки тяжести его течения является относительно новым перспективным методом. На сегодняшний день существует возможность их оценки с разделением на группы, имеющие как протективную, так и деструктивную функцию. Ярким представителем последней является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Изучая его эффекты, рядом авторов была показана связь увеличения его концентрации с развитием ФП и ее рецидивом после абляции [55]. В недавнем исследовании было отмечено повышение ИЛ-6 при системном воспалении со значительным увеличением риска развития ФП [56]. Не только повышение концентрации ИЛ-6, но и высокие концентрации ИЛ-2 оказались связаны с развитием ФП и рецидивом аритмии после катетерной абляции у пациентов с сопутствующими сердечными заболеваниями [57].

Следует упомянуть и об ИЛ-17А. Известно, что он участвует в воспалительной деструкции сосудов, способствует накоплению лейкоцитов и других иммунных клеток в стенке сосудов при острых и хронических формах сосудистых заболеваний [58]. Исходя из данных фактов, в одном из проведенных исследований было отмечено, что у пациентов с послеоперационной ФП регистрируется отчетливое повышение содержания ИЛ-18 в плазме [59]. Кроме того, было замечено, что у пациентов с впервые возникшей и послеоперационной, а также постоянной ФП в сравнении со здоровыми добровольцами наблюдалось повышение в сыворотке крови уровня ИЛ-10, -25 и -33, играющих протективную роль, и снижение ИЛ-37, однако концентрации ИЛ-37 и ИЛ-13 значительно нарастали в процессе реабилитации [59].

Таким образом, определение роли протективных и деструктивных ИЛ в патогенезе ФП способствует верификации все новых биомаркеров в диагностике данной нозологии, однако в перспективе требуется более подробное рассмотрение возможности их практического применения с учетом преобладания деструктивных форм.

Маркеры окислительного стресса

Окислительный стресс является состоянием дисбаланса между образованием активных форм кислорода и антиоксидантов [60]. Супероксидионы производятся в клетках организма в течение аэробного обмена, цитоплазматических реакций или поступают из экзогенных источников [60]. В патогенезе ФП выявлено несколько супероксидионных источников, наиболее изученными из которых являются дисфункция ксантиноксидазы, нарушение синтеза оксида азота, митохондриальная дисфункция, нарушение работы миелопероксидазы, моноаминоксидазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [61]. При наличии митохондриальной дисфункции происходит значительное увеличение продукции активных форм

кислорода, что сопряжено с деструкцией нуклеиновых кислот, мембранных липидов и белков, а также ферментов дыхательной цепи митохондрий [62]. Энергия, необходимая для поддержания сокращения сердца, образуется при окислении жирных кислот в митохондриях, при этом образуется некоторое количество активных форм кислорода, но в физиологических условиях это количество незначительно, так как быстро удаляется антиоксидантами [63]. При гипоксии же работа цепи переноса электронов на внутренней мембране митохондрий нарушается, а генерация активных форм кислорода, соответственно, нарастает [63]. Так, например, у пациентов с инсулинорезистентностью происходит развитие митохондриальной дисфункции, сопровождающейся значительной утечкой активных форм кислорода [64]. Существуют данные о присутствии митохондриальных нарушений до начала ФП, а уже имеющееся нарушение ритма ускоряет дальнейшие изменения в митохондриях [65]. Отходя от митохондриальной дисфункции, необходимо отметить, что рядом авторов была показана значительно сниженная активность супероксиддисмутазы и каталазы на животных моделях в случае сердечной недостаточности и ФП [66]. В другом исследовании оценивался уровень малонового альдегида, при этом было замечено, что его повышенная концентрация наблюдалась у пациентов с ФП [67]. Несмотря на выявленный факт, продолжение исследований в направлении изучения роли данного метаболита в окислительном стрессе, а также нахождение ассоциаций заболеваний сердечно-сосудистой системы с ним пока ограничено.

Еще одними участниками окислительного стресса являются белки теплового шока – шапероны, выделяемые в ответ на кратковременный стресс, включая осмотический стресс и токсичность тяжелых металлов [68]. Так, ряд авторов указывают на важное значение HSP B1 (Heat Shock Protein – белки теплового шока) в сопровождении обмена протеинов кардиомиоцитов путем стабилизации сократительных белков и остановки их деградации [69]. Другие исследователи предположили, что нарастание экспрессии белков теплового шока способствует защите от миолиза и ограничивает развитие персистирующей ФП [70]. Также было отмечено нарастание концентрации HSP A5 и HSP D1 при персистирующей ФП, а повышение уровней HSP A1 и HSP A5 было связано с прогрессированием послеоперационной ФП [70]. Таким образом, белки теплового шока связаны с протекцией миокарда в связи со стабилизацией белкового обмена, а также предотвращением прогрессирования ФП. Несмотря на рост количества исследований в различных ветвях, тема окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при ФП, до сих пор остается в тени.

Значение антиоксидантных свойств витаминов и различных биохимических кофакторов, значимость системы образования и окисления – восстановление глутатиона требует дополнительного изучения. Продолжение исследований во всех описанных направлениях является перспективным и открывает возможности применения различных маркеров окислительного стресса в диагностике ФП.

Липопротеины

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) – макрофагальный фермент, образующийся в ходе развития атеросклеротического процесса в областях липидного поражения сосудистой стенки [71]. Его функция заключается в гидролизе фосфолипидов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что сопряжено с образованием провоспалительных и проатерогенных продуктов распада [72]. Отмечается, что повышенные уровни липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [73] и сопряжены с возникновением нестабильности атеросклеротической бляшки. Оценка концентрации данного вещества при ФП ограничивается малым кругом исследований и их неоднозначными результатами. Так, в одном из исследований была показана лишь пограничная значимость связи повышения уровня Lp-PLA2 с данной аритмией [74]. В другом исследовании отмечено, что Lp-PLA2 может рассматриваться только как маркер развития, не являясь фактором риска ФП, при этом положительная корреляция обнаружена в группах среднего и старшего, а не более позднего возраста [75]. Представляется важным фактом того, что ряд авторов указывают на возможность использования повышенного уровня данного фермента при ФП в качестве биомаркера риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения [76].

Повышенный уровень гомоцистеина является относительно новым фактором риска, оцененным при ФП [77]. Причина интереса к данному маркеру связана с его прямым влиянием на ионные каналы предсердий, обуславливающих угнетение токов ионов натрия и калия и приводящих к возникновению ранней постдеполяризации, а следовательно, и эктопической активности предсердий [78]. Помимо этого, доказано, что этот продукт обмена фолатов способствует повреждению внеклеточного матрикса предсердий, инициируя развитие фиброза [79]. В дополнение к вышесказанным механизмам под его воздействием развивается протромботическое состояние, способствующее тромбозу предсердий и кардиоэмболическому подтипу ишемического инсульта [80].

Указанные обстоятельства находят свое отражение в значимости данного маркера при ФП. Так, повышение уровня этого метаболита часто отмечается после процедуры катетерной абляции, что принято рассматривать как предиктор раннего рецидива ФП [81]. Основные биомаркеры рецидива ФП представлены на рис. 3 [8]. Немаловажно и то, что повышенный уровень гомоцистеина в сочетании с ФП увеличивает риск развития кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта ($p < 0,0$) [5].

Роль липопротеина А в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний хорошо

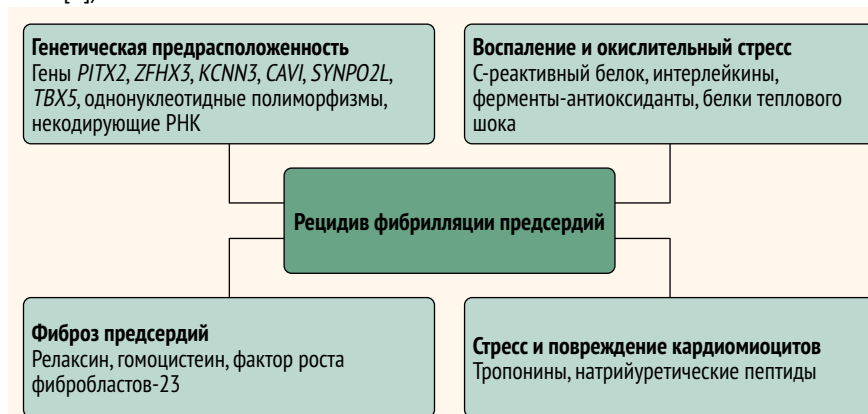
известна. Тем не менее клинические данные о его взаимосвязи с ФП к настоящему времени остаются противоречивыми. Липопротеин А представляет собой уникальный макромолекулярный комплекс, состоящий из ЛПНП и связанного с ним гидрофильного гликопротеина, называемого аполипопротеином А, который соединен с ЛПНП с помощью дисульфидной связи [82]. Замечено, что низкие показатели заболеваемости ФП связаны с более высокими уровнями сывороточного липопротеина А и, соответственно, наоборот [83].

Относительно ряда других липопротеинов установлено, что более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также более высокое соотношение триглицеридов (ТГ) и ХС-ЛПВП оказались значимо связаны с более высоким риском развития ФП [84]. Что касается ТГ, то связи его уровня с риском ФП большинство исследований не выявило [84], в то время как низкие уровни ApoB и соотношения ApoB/ApoA-I оказались связанными с более высоким риском возникновения данной аритмии [84]. Следует также отметить, что низкий уровень ХС-ЛПВП, являясь важным компонентом метаболического синдрома, также ассоциировался с наличием ФП, при этом более высокий риск ФП наблюдался среди людей с высоким значением соотношения ТГ/ЛПВП-Х, что авторы исследования связывали с наличием резистентности к инсулину [85].

Считается, что инсулинорезистентность является основной причиной высокой распространенности ФП при метаболическом синдроме. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, типичной для метаболического синдрома, отчетливо повышены уровни фетуина-А и селенопротеина Р [86]. Известно, что эти молекулы могут вызывать системную инсулинорезистентность, напрямую воздействуя на передачу сигналов инсулина и косвенно влияя на метаболизм глюкозы и липидов [86]. Результатом этого является развитие так называемой сердечной липотоксичности, вызывающей клеточную дисфункцию, апоптоз кардиомиоцитов и нарушение метаболизма миокарда, с формированием метаболически опосредованной проаритмии [87]. В подтверждение этому на животных

● **Рисунок 3.** Основные биомаркеры риска рецидива фибрилляции предсердий (адапт. из [8])

● **Figure 3.** Primary biomarkers of the risk of recurrence of atrial fibrillation (adapted from [8])



моделях было выявлено нарушение работы и экспрессии основных транспортеров глюкозы подтипов 4 и 8, ассоциированное с повышенной склонностью к спонтанной ФП [88]. Что касается маркеров инсулинорезистентности, то предложенный сегодня триглицерид-глюкозный индекс как раз представляет собой новый показатель, связанный с инсулинорезистентностью, обладая высокой чувствительностью (96,5%) и специфичностью (85,0%) [89]. Доказано, что этот индекс можно считать независимым предиктором впервые возникшей ФП после чрескожного коронарного вмешательства [90]. Помимо этого, его повышение наблюдается при возникновении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений в связи с ФП ($p = 0,023$) [91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФП – наиболее часто встречающаяся аритмия, опасная своими гемодинамическими и тромбоэмболическими осложнениями. Проблема ФП известна в клинической практике уже около 200 лет, тем не менее в настоящее время все еще остается много спорных и неясных вопросов. Важными аспектами, требующими уточнения, являются разработка эффективных предикторов прогнозирования ее первичного проявления и последующего рецидивирования, а также выявление и апробация как уже известных, так и новых маркеров эффективного и безопасного лечения.

На сегодняшний день существует немалое количество биомаркеров для оценки течения ФП, однако подчас их использование в виде мономаркеров не обеспечивает возможность точного и однозначного прогноза течения аритмии и оценки риска возможных осложнений. Данное обстоятельство требует более глубокого и многогранного рассмотрения этой проблемы, при этом представляется, что именно совокупность оценки описанных к настоящему моменту маркеров и уже разработанных шкал в различных комбинациях может значимо повысить как

чувствительность, так и специфичность их применения. Исследования в области выявления биомаркеров при ФП показывают значимые результаты с точки зрения клинической полезности. Сегодня очевидно, что такие субстанции, как натрийуретический пептид, тропонины, маркеры воспаления и некоторые другие, определенным образом связаны как с дебютом, так и с исходами ФП.

В то же время экономическая эффективность интеграции биомаркеров в рутинную клиническую практику остается важной проблемой. Представляется, что значительные первоначальные затраты на тестирование биомаркеров могут привести в последующем к сокращению расходов за счет предотвращения госпитализаций в связи с развитием инсульта и другими осложнениями ФП. Более того, возможна оптимизация распределения ресурсов, особенно в популяциях с высоким риском осложнений.

Безусловно, стоит учитывать и тот факт, что во многих системах здравоохранения, в частности в странах с низким и средним уровнем здравоохранения, не хватает как инфраструктуры, так и лабораторных мощностей, необходимых для осуществления тестирования биомаркеров в широком спектре и на постоянной основе. С данной проблемой можно столкнуться и в странах с высоким уровнем дохода в провинциальных районах. Вероятно, будущие исследования следует проводить крупномасштабно, что позволит разработать стандартизированные универсальные протоколы, обеспечивающие оценку пациентов с минимальными финансовыми затратами.

В заключение следует констатировать, что биомаркеры при ФП обладают значительным потенциалом, направленным на улучшение контроля над этой аритмией, несмотря на то что их интеграция в клиническую практику требует определения экономических вложений и доступности ресурсов для тестирования.



Поступила / Received 29.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2024

Принята в печать / Accepted 20.08.2024

Список литературы / References

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217–221. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>.
2. Ионин ВА, Павлова ВА, Ананьин АМ, Барашкова ЕИ, Заславская ЕЛ, Морозов АН, Баранова ЕИ. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):405–418. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418>.
Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Morozov AN, Baranova EI. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. *Arterial Hypertension*. 2022;28(4):405–418. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418>.
3. Степаненко ИА, Сопова ДИ, Салухов ВВ, Заславская ЕЛ, Тарасов ВА, Новиков ИИ. Возможности скрининга бессимптомной фибрилляции предсердий в клинической практике. *Фарматека*. 2023;(1-2):117–127. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.117-127>.
Stepanenko IA, Sopova DI, Salukhov VV, Zaslavskaya EL, Tarasov VA, Novikov II. Possibilities of screening for asymptomatic atrial fibrillation in clinical practice. *Pharmateca*. 2023;(1-2):117–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.117-127>.
4. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21(2):192–193. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euy174>.
5. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Kase CS, Wolf PA, Vasan RS et al. Circulating biomarkers and incident ischemic stroke in the Framingham Offspring Study. *Neurology*. 2016;87(12):1206–1211. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003115>.
6. Berg DD, Ruff CT, Morrow DA. Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2021;67(1):87–95. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa298>.
7. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Chem*. 2017;63(1):152–164. <https://doi.org/10.1373/clinchem>.
8. Noubiap JJ, Sanders P, Nattel S, Lau DH. Biomarkers in Atrial Fibrillation: Pathogenesis and Clinical Implications. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):221–133. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.006>.

9. Yenikomshian M, Jarvis J, Patton C, Yee C, Mortimer R, Birnbaum H et al. Cardiac arrhythmia detection outcomes among patients monitored with the Zio patch system: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(10):1659–1670. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1610370>.
10. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EY, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
11. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011;342:d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>.
12. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1500–1510. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>.
13. Збышевская ЕВ, Макеева ТИ, Битакова ФИ, Бахолдина МН, Сивцова ЕВ, Семенова ГМ, Зайцева ОБ. Актуальные вопросы поражения сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клинико-морфологическое исследование. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2021;40(2):63–68. <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>.
Zbyshvetskaya EV, Makeeva TI, Bitakova FI, Bakholdina MN, Sivtsova EV, Semenova GM, Zaytseva OB. Topical issues of cardiovascular disease in patients with new coronavirus infection COVID-19. Clinical and morphological study. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;40(2):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/rmmar81196>.
14. Broersen LHA, Stengl H, Nolte CH, Westermann D, Endres M, Siegerink B et al. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin and Risk of Stroke in 96 702 Individuals: A Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(4):1085–1093. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028323>.
15. Aimo A, Januzzi JL, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation.* 2018;137(3):286–297. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031560>.
16. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J.* 2012;33(5):579–586. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr492>.
17. Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS ONE.* 2014;9(11):e112486. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112486>.
18. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation.* 2012;125(13):1605–1616. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729>.
19. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17(1):81–96. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9249-z>.
20. Matsuura H, Murakami T, Hina K, Yamamoto K, Kawamura H, Sogo T et al. Association of elevated plasma B-type natriuretic peptide levels with paroxysmal atrial fibrillation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Biochem.* 2008;41(3):134–139. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.10.015>.
21. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2274–2284. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.082>.
22. Healey JS, Alings M, Ha A, Leong-Sit P, Birnie DH, de Graaf JJ et al. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients. *Circulation.* 2017;136(14):1276–1283. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845>.
23. Крюков ЕВ, Прокофьев АВ, Данько АА, Дмитриев АИ, Мельников ЕС, Родина ТА, Белков СА. Возможности контроля эффективности и безопасности применения ривароксана у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021;23(2):9–16. <https://doi.org/10.17816/brmma64961>.
Kryukov EV, Prokofiev AB, Danko AA, Dmitriev AI, Melnikov ES, Rodina TA, Belkov SA. Possibilities of the efficiency and safety control of rivaroxaban application in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma64961>.
24. Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoort R et al. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):249–253. <https://doi.org/10.1159/000073575>.
25. Крюков ЕВ, Кучмин АН, Уманская ЕП, Нагорный МБ, Шевелев АА, Рожкова АМ. Возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2022;24(4):737–750. <https://doi.org/10.17816/brmma108793>.
Kryukov EV, Kuchmin AN, Umanskaya EP, Nagorny MB, Shevelev AA, Rozhkova AM. Antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(4):737–750. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma108793>.
26. Binder NB, Depasse F, Mueller J, Wissel T, Schwes S, Germer Mv Clinical use of thrombin generation assays. *J Thromb Haemost.* 2021;19(12):2918–2929. <https://doi.org/10.1111/jth.15538>.
27. Gardiner C, Coleman R, de Maat MPM, Dorgalaleh A, Echenagucia M, Gosselin RC et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the verification of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 2: Specialist tests and calibrated assays. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(5):907–916. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13550>.
28. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;101(1):5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>.
29. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet.* 2019;20(8):467–484. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>.
30. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeuffer A, Alonso A, Chung MK et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2010;42(3):240–244. <https://doi.org/10.1038/ng.537>.
31. Low SK, Takahashi A, Ebana Y, Ozaki K, Christophersen IE, Ellinor PT et al. Identification of six new genetic loci associated with atrial fibrillation in the Japanese population. *Nat Genet.* 2017;49(6):953–958. <https://doi.org/10.1038/ng.3842>.
32. Nielsen JB, Thorolfsdottir RB, Fritsche LG, Zhou W, Skov MW, Graham SE et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet.* 2018;50(9):1234–1239. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0171-3>.
33. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4(2):123–133. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.958058>.
34. Tada H, Shiffman D, Smith JG, Sjögren M, Lubitz SA, Ellinor PT et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke. *Stroke.* 2014;45(10):2856–2862. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006072>.
35. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, Aeschbacher S, Ahlberg G, Albert CM et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2018;50(9):1225–1233. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0133-9>.
36. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C, Yin X, Geelhoed B, Barnard J et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2017;49(6):946–952. <https://doi.org/10.1038/ng.3843>.
37. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature.* 2001;409(6822):928–933. <https://doi.org/10.1038/101038/35057149>.
38. Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Res.* 1998;8(12):1229–1231. <https://doi.org/10.1101/gr.8.12.1229>.
39. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448(7151):353–357. <https://doi.org/10.1038/nature06007>.
40. Zhang XD, Timofeyev V, Li N, Myers RE, Zhang DM, Singapur A et al. Critical roles of a small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel (SK3) in the repolarization process of atrial myocytes. *Cardiovasc Res.* 2014;101(2):317–325. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt262>.
41. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16):1943–1948. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000014448.19052.4c>.
42. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006;119(2):166.E17–166.E28. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.06.057>.
43. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9709):132–140. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61717-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61717-7).
44. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation.

- Circulation*. 2003;108(24):3006–3010. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F>.
45. Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR et al. A multi-marker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1730–1736. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq146>.
 46. Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT et al. Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery: a case-control study. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(4):1166–1172. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2007.04.126>.
 47. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230–243. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2>.
 48. Chua SK, Shyu KG, Lu MJ, Lien LM, Lin CH, Chao HH et al. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(4):919–926. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.03.040>.
 49. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(22):2263–2270. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.063>.
 50. Rafaqat S, Afzal S, Khurshid H, Safdar S, Rafaqat S, Rafaqat S. The Role of Major Inflammatory Biomarkers in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2022;13(12):5265–5277. <https://doi.org/10.19102/icrm.2022.13125>.
 51. Hu X, Wang J, Li Y, Wu J, Qiao S, Xu S et al. The β -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score. *Sci Rep*. 2017;7(1):17517. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17537-1>.
 52. Semczuk-Kaczmarek K, Platek AE, Ryś A, Adamowicz J, Legosz P, Kotkowski M et al. CHA2DS2-VASc score and fibrinogen concentration in patients with atrial fibrillation. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(11):1451–1457. <https://doi.org/10.17219/acem/104557>.
 53. Bao J, Gao Z, Hu Y, Liu W, Ye L, Wang L. Serum fibrinogen-to-albumin ratio predicts new-onset atrial fibrillation risk during hospitalization in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):432. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03480-9>.
 54. Tilly MJ, Geurts S, Pezzullo AM, Bramer WM, de Groot NMS, Kavousi M, de Maat MPM. The association of coagulation and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2023;25(1):28–39. <https://doi.org/10.1093/europace/euac130>.
 55. Ионин ВА, Барашкова ЕИ, Заславская ЕЛ, Нифонтов СЕ, Баженова ЕА, Беляева ОД, Баранова ЕИ. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4343. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4343>.
 - Ionin VA, Baraschkova EI, Zaslavskaya EL, Nifontov SE, Bazhenova EA, Belyaeva OD, Baranova EI. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4343>.
 56. Lazzzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbani B et al. Systemic Inflammation Rapidly Induces Reversible Atrial Electrical Remodeling: The Role of Interleukin-6-Mediated Changes in Connexin Expression. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16):e011006. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011006>.
 57. Крюков ЕВ, Черкашин ДВ, Кружалин ЕЕ, Кутелев ГГ, Аланичев АЕ. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2023;25(1):107–120. <https://doi.org/10.17816/brmma112458>.
 - Kryukov EV, Cherkashin DV, Kruzhalin EE, Kutelev GG, Alanichev AE. Role of inflammation in the development of atrial fibrillation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):107–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma112458>.
 58. Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(6):463–469. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.10.003>.
 59. Racca V, Torri A, Grati P, Panzarino C, Marventano I, Saresella M et al. Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation. *Sci Rep*. 2020;10(1):8618. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65581-1>.
 60. Azzi A. Oxidative Stress: What Is It? Can It Be Measured? Where Is It Located? Can It Be Good or Bad? Can It Be Prevented? Can It Be Cured? *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(8):1431. <https://doi.org/10.3390/antiox11081431>.
 61. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, Tse G, Liu T. Oxidative stress and atrial fibrillation: an update. *Free Radic Res*. 2018;52(11-12):1199–1209. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1500696>.
 62. De Lange P, Lombardi A, Silvestri E, Cioffi F, Giacco A, Iervolino S et al. Physiological Approaches Targeting Cellular and Mitochondrial Pathways Underlying Adipose Organ Senescence. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11676. <https://doi.org/10.3390/ijms241411676>.
 63. Shin SK, Cho HW, Song SE, Im SS, Bae JH, Song DK. Oxidative stress resulting from the removal of endogenous catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. *Redox Biol*. 2020;37:101749. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101749>.
 64. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol*. 2014;171(8):2080–2090. <https://doi.org/10.1111/bph.12475>.
 65. Wiersma M, van Marion DMS, Wüst RCI, Houtkooper RH, Zhang D, de Groot NMS et al. Mitochondrial Dysfunction Underlies Cardiomyocyte Remodeling in Experimental and Clinical Atrial Fibrillation. *Cells*. 2019;8(10):1202. <https://doi.org/10.3390/cells8101202>.
 66. Michatek M, Tabiś A, Noszczyk-Nowak A. Serum Total Antioxidant Capacity and Enzymatic Defence of Dogs with Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation: A Preliminary Study. *J Vet Res*. 2020;64(3):439–444. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0047>.
 67. Wu Y, Zhang K, Zhao L, Guo J, Hu X, Chen Z. Increased serum HMGB1 is related to oxidative stress in patients with atrial fibrillation. *J Int Med Res*. 2013;41(6):1796–1802. <https://doi.org/10.1177/0300060513503917>.
 68. Hecker JG, McGarvey M. Heat shock proteins as biomarkers for the rapid detection of brain and spinal cord ischemia: a review and comparison to other methods of detection in thoracic aneurysm repair. *Cell Stress Chaperones*. 2011;16(2):119–131. <https://doi.org/10.1007/s12192-010-0224-8>.
 69. Hu X, Li J, van Marion DMS, Zhang D, Brundel BJM. Heat shock protein inducer GGA-59 reverses contractile and structural remodeling via restoration of the microtubule network in experimental Atrial Fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;134:86–97. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2019.07.006>.
 70. Lin SZ, Crawford TC, Mandal K. Role of Heat Shock Proteins in Atherosclerosis and Atrial Fibrillation. *Curr Immunol Rev Discontin*. 2002;13(1):71–81. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000029720.59649.50>.
 71. Liu J, Wang W, Qi Y, Yong Q, Zhou G, Wang M et al. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and the progression of subclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(6):532–542. <https://doi.org/10.5551/jat.20941>.
 72. Silva IT, Mello APQ, Damasceno NRT. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review. *Lipids Health Dis*. 2011;10:170. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-170>.
 73. Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, Criqui MH, Greenland P, Rosenson RS et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):176–182. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.006>.
 74. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J, Levy D et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;104(1):92–96. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.02.053>.
 75. Garg PK, Bartz TM, Norby FL, Jorgensen NW, McClelland RL, Ballantyne CM et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident atrial fibrillation: Findings from 3 cohorts. *Am Heart J*. 2018;197:62–69. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.11.010>.
 76. Wang Q. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *J Clin Neurosci*. 2022;101:239–243. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.05.018>.
 77. Dong XJ, Wang BB, Hou FF, Chen KP, Zhou HD, Guo JW et al. Homocysteine (Hcy) levels in patients with atrial fibrillation (AF): A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(12):e14738. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14738>.
 78. Acampa M, Lazzzerini PE, Martini G. Postoperative atrial fibrillation and ischemic stroke: The role of homocysteine. *Eur Stroke J*. 2018;3(1):92–93. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14738>.
 79. Acampa M, Lazzzerini PE, Guideri F, Tassi R, Martini G. Ischemic Stroke after Heart Transplantation. *J Stroke*. 2016;18(2):157–168. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01599>.
 80. Yao Y, Shang MS, Gao LJ, Zhao JH, Yang XH, Liu T et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score. *Europace*. 2018;20(7):1093–1098. <https://doi.org/10.1093/europace/eux189>.
 81. Yao Y, Yao W, Bai R, Lu ZH, Tang RB, Long DY et al. Plasma homocysteine levels predict early recurrence after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2017;19(1):66–71. <https://doi.org/10.1093/europace/euw081>.
 82. Rafaqat S, Rafaqat S, Ijaz H. The Role of Biochemical Cardiac Markers in Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2023;14(10):5611–5621. <https://doi.org/10.19102/icrm.2023.14101>.
 83. Garg PK, Guan W, Karger AB, Steffen BT, O'Neal W, Heckbert SR et al. Lp(a) (Lipoprotein (a)) and Risk for Incident Atrial Fibrillation: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(5):e008401. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008401>.
 84. Ding M, Wennberg A, Gigante B, Walldius G, Hammar N, Modig K. Lipid levels in midlife and risk of atrial fibrillation over 3 decades-Experience from the Swedish AMORIS cohort: A cohort study. *PLoS Med*. 2022;9(8):e1004044. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004044>.
 85. Салухов ВВ, Кадин ДВ. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019;4(94):94–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.

- Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinsky Sovet*. 2019;(4):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.
86. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367–1393. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>.
87. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghadban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):114–123. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.012>.
88. Chan YH, Chang GJ, Lai YJ, Chen WJ, Chang SH, Hung LM et al. Atrial fibrillation and its arrhythmogenesis associated with insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):125. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0928-8>.
89. Ling Y, Fu C, Fan Q, Liu J, Jiang L, Tang S. Triglyceride-Glucose Index and New-Onset Atrial Fibrillation in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:838761. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.838761>.
90. Wei Z, Zhu E, Ren C, Dai J, Li J, Lai Y. Triglyceride-Glucose Index Independently Predicts New-Onset Atrial Fibrillation After Septal Myectomy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Beyond the Traditional Risk Factors. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:692511. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.692511>.
91. Yin C, Hou Q, Qi Q, Han Q, Wang X, Wu S et al. Triglyceride-Glucose Index Predicts Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2024;65(3):373–379. <https://doi.org/10.1536/ihj.23-413>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Степаненко

Концепция и дизайн исследования – И.А. Степаненко, В.В. Салухов

Написание текста – А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян, Д.И. Сопова

Сбор и обработка материала – А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян, Д.И. Сопова

Обзор литературы – А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян

Анализ материала – И.А. Степаненко, А.В. Рубан, Н.А. Мирзоян

Редактирование – В.А. Тарасов, И.А. Степаненко, В.В. Салухов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ivan A. Stepanenko

Study concept and design – Ivan A. Stepanenko, Vladimir V. Salukhov

Text development – Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan, Darya I. Sopova

Collection and processing of material – Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan, Darya I. Sopova

Literature review – Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan

Material analysis – Ivan A. Stepanenko, Artem V. Ruban, Narek A. Mirzoyan

Editing – Viktor A. Tarasov, Ivan A. Stepanenko, Vladimir V. Salukhov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov

Информация об авторах:

Степаненко Иван Александрович, к.м.н., преподаватель первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-6436-5656>; SPIN-код: 9174-8800; dr.eone@yandex.ru

Мирзоян Нареk Анатолиевич, курсант факультета подготовки врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0004-4705-9189>; SPIN-код: 7862-7568; mirzoyanritm@mail.ru

Рубан Артем Валерьевич, курсант факультета подготовки врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0007-6806-8115>; SPIN-код: 2862-7651; tem13072002@gmail.com

Сопова Дарья Игоревна, слушатель факультета подготовки врачей, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0823-6435>; SPIN-код: 8739-3691; dashasopova@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Тарасов Виктор Анатольевич, к.м.н., доцент первой кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-9299-2259>; SPIN-код: 4140-4921; tarviktorg@gmail.com

Information about the authors:

Ivan A. Stepanenko, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the First Department (Continued Education Therapy for Physicians), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6436-5656>; dr.eone@yandex.ru

Narek A. Mirzoyan, Cadet of the Faculty of Physician Training, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-4705-9189>; mirzoyanritm@mail.ru

Artem V. Ruban, Cadet of the Faculty of Training of Doctors, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-6806-8115>; tem13072002@gmail.com

Darya I. Sopova, Listener of the Faculty of Training of Doctors, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0823-6435>; dashasopova@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the First Department (Therapy for Advanced Medical Studies), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Viktor A. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the First Department (Therapy for Advanced Medical Studies), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9299-2259>; tarviktorg@gmail.com