

Рубрика: неинвазивная аритмология

© В.А. ШВАРЦ, Т.Г. ЛЕ, С.Т. ЭНГИНОВЕВ, М.А. СОКОЛЬСКАЯ, А.Ю. ИСПИРЯН, Е.Н. ШВАРЦ, Д.В. НУДЕЛЬ, Н.Х. АРАСЛАНОВА, А.Д. ПЕТРОСЯН, С.М. ТАЛИБОВА, С.А. ДОНАКАНЯН, И.И. ЧЕРНОВ, Л.А. БОКЕРИЯ, Е.З. ГОЛУХОВА, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2-089-06

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.3

АССОЦИАЦИЯ НОВЫХ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОЛХИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ

Тип статьи: оригинальная статья

В.А. Шварц¹, Т.Г. Ле¹, С.Т. Энгиноев^{2,3}, М.А. Сокольская¹, А.Ю. Испирян¹, Е.Н. Шварц⁴, Д.В. Нудель², Н.Х. Арасланова², А.Д. Петросян¹, С.М. Талибова¹, С.А. Донаканян¹, И.И. Чернов², Л.А. Бокерия¹, Е.З. Голухова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (президент – академик РАН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, ул. Покровская Роща, 4, Астрахань, 414011, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Бакинская, 121, Астрахань, 414000, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Российская Федерация

Шварц Владимир Александрович, доктор мед. наук, науч. сотр., кардиолог; orcid.org/0000-0002-8931-0376

Ле Татьяна Георгиевна, мл. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0001-9523-0172

Энгиноев Сослан Тайсумович, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-8376-3104

Сокольская Мария Александровна, канд. мед. наук, науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-6037-1327

Испирян Артак Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог; orcid.org/0000-0001-6830-0411

Шварц Елена Николаевна, мл. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-8638-7327

Нудель Дарья Валентиновна, кардиолог; orcid.org/0000-0003-1520-7904

Арасланова Найляна Хамитовна, канд. мед. наук, кардиолог; orcid.org/0000-0002-8612-9141

Петросян Андрей Давидович, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-0001-0693

Талибова Саялы Махмад кызы, аспирант; orcid.org/0000-0002-7489-9798

Донаканян Сергей Агванович, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0003-0942-2931

Чернов Игорь Иванович, канд. мед. наук, гл. врач, сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-9924-5125

Бокерия Лео Антонович, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, президент; orcid.org/0000-0002-6180-2619

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор; orcid.org/0000-0002-6252-0322

Введение. В настоящее время «новые» маркеры системного воспаления являются предметом активного изучения в генезе кардиоваскулярной патологии. Мы провели субанализ исследования COCS trial, в котором было оценено влияние краткосрочного приема низких доз колхицина при открытых операциях на сердце с целью профилактики развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

Цель – сравнительная оценка индексов системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR) при использовании колхицина/плацебо у пациентов после операций на открытом сердце.

Материал и методы. В анализ были включены 240 пациентов: в исследуемую группу – 113, в контрольную – 127. Были оценены уровни «новых» маркеров системного воспаления (SIRI, AISI, SII) и гематологические маркеры, основанные на количестве лейкоцитов и их подтипов (NLR, PLR, MLR), динамика данных индексов – исходно до операции, на 3-и и 5-е сутки после операции.

Результаты. На 3-и сутки после операции все индексы системного воспаления значимо не отличались. Статистически значимые различия в лабораторных показателях в группах колхицина и плацебо появились на 5-е сутки после операции: отличия были выявлены по уровню лейкоцитов ($p = 0,003$), нейтрофилов ($p = 0,014$), лимфоцитов ($p = 0,018$) и моноцитов ($p = 0,034$). Из расчетных индексов – значимые отличия отмечались только по SIRI ($p = 0,035$). При ROC-анализе значение SIRI более 2,1277 было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (AUC (доверительный интервал) 0,610 (0,536–0,680), $p = 0,019$, чувствительность – 70,8%, специфичность – 55,4%). Остальные индексы не имели статистической значимости.

Заключение. На 5-е сутки после операции были получены статистически значимые отличия в группах по абсолютным значениям лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и SIRI. Индексы AISI, SII, NLR, PLR, MLR остались статистически незначимы в группах. «Новые» маркеры воспаления требуют дальнейших углубленных и хорошо продуманных исследований для оценки их потенциала в клинических условиях.

Ключевые слова: колхицин, «новые» маркеры системного воспаления, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, протезирование аортального клапана

ASSOCIATION OF NEW MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION WITH THE RISK OF DEVELOPING FOR THE FIRST TIME POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION WHEN USING COLCHICINE IN PATIENTS UNDERGOING OPEN HEART SURGERY

V.A. Shvartz¹, T.G. Le¹, S.T. Enginiov^{2,3}, M.A. Sokolskaya¹, A.Yu. Ispiryan¹, E.N. Shvartz⁴, D.V. Nudel², N.Kh. Araslanova², A.D. Petrosyan¹, S.M. Talibova¹, S.A. Donakanyan¹, I.I. Chernov², L.A. Bockeria¹, E.Z. Golukhova¹

¹Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, 414000, Russian Federation

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000, Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, 101990, Russian Federation

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

Tatyana G. Le, Junior Researcher, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0001-9523-0172

Soslan T. Enginiov, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-8376-3104

Mariya A. Sokolskaya, Cand. Med. Sci., Researcher; orcid.org/0000-0002-6037-1327

Artak Yu. Ispiryan, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0001-6830-0411

Elena N. Shvartz, Junior Researcher; orcid.org/0000-0002-8638-7327

Darya V. Nudel, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-1520-7904

Nailyana Kh. Araslanova, Cand. Med. Sci., Junior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-8612-9141

Andrey D. Petrosyan, Cand. Med. Sci., Junior Researcher, Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0002-0001-0693

Sayaly M. Talibova, Postgraduate; orcid.org/0000-0002-7489-9798

Sergey A. Donakanyan, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department, Cardiovascular Surgeon;

orcid.org/0000-0003-0942-2931

Igor I. Chernov, Cand. Med. Sci., Head Physician, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-9924-5125

Leo A. Bockeria, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President;

orcid.org/0000-0002-6180-2619

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director;

orcid.org/0000-0002-6252-0322

Introduction. "New" markers of systemic inflammation are currently the subject of active study in the genesis of cardiovascular pathology. We have conducted the subanalysis of the COCS trial study, which evaluated the effect of short-term administration of low doses of colchicine after open heart surgery in order to prevent the development of postoperative atrial fibrillation.

Purpose. The purpose of our study was the comparative evaluation of indices of systemic inflammation (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR) while using colchicine/placebo in patients after open heart surgery.

Material and methods. The analysis included 240 patients: 113 patients have been included into the study group and 127 patients – into the control group. The levels of "new" markers of systemic inflammation (SIRI,

AISI, SII) and hematological markers based on the number of leukocytes and their subtypes (NLR, PLR, MLR) have been evaluated. The dynamics of these indices have been also evaluated: initially before the operation and on the 3rd and 5th days after the operation.

Results. *On the 3rd day after surgery, all indices of systemic inflammation haven't been differed significantly. Statistically significant differences in laboratory parameters in the colchicine and placebo groups appeared on the 5th day after surgery: differences have been detected in the level of leukocytes ($p=0.003$), neutrophils ($p=0.014$), lymphocytes ($p=0.018$) and monocytes ($p=0.034$). Among the calculated indices, there have been significant differences only in SIRS ($p=0.035$). In ROC analysis, SIRS value > 2.1277 have been statistically significantly associated with the development of AF (AUC (CI) 0.610 (0.536–0.680), $p=0.019$, sensitivity – 70.8%, specificity – 55.4%) The remaining indices had no statistical significance.*

Conclusions. *On the 5th day after surgery, statistically significant differences have been obtained in the groups in absolute values of leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes and SIRS. Indices AISI, SII, NLR, PLR, MLR remained statistically insignificant in the groups. "New" markers of inflammation require further in-depth and well-thought-out studies to assess their potential in clinic.*

Keywords: *colchicine, "new" markers of systemic inflammation, neutrophils, lymphocytes, monocytes, first-time postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, aortic valve replacement*

Введение

Системное воспаление — одно из доказанных триггеров развития фибрилляции предсердий (ФП) после кардиохирургических операций на сердце [1–3]. Естественно, что этот триггер запускает послеоперационную фибрилляцию предсердий (ПОФП) при имеющемся электрофизиологическом субстрате в сердце, способствующем развитию этой аритмии: фиброзных изменениях миокарда левого предсердия (ЛП), нарушении симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной регуляции сердца и т. д. [4–6].

Применение противовоспалительных средств в некоторых исследованиях снижало частоту развития ПОФП, доказывая роль системного воспаления в ее патогенезе [7, 8]. Колхицин, обладая противовоспалительными свойствами, может быть эффективен для профилактики ПОФП. Несколько исследований было проведено для оценки влияния колхицина на частоту возникновения впервые возникшей ФП после операции на открытом сердце, результаты которых оказались противоречивы [9–15]. Последующие метаанализы и систематические обзоры объединили данные этих исследований [16, 17]. Выводы метаанализов подтверждают потенциальную эффективность колхицина при систематизации всех данных на настоящий момент. Однако в клинических рекомендациях ESC, АНА/ACC/HRS применение колхицина никак четко не регламентируется, в настоящее время лишь упоминается, что колхицин исследуется в профилактике ПОФП [18–20]. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований в этой области с целью поиска оптимальных доз и оптимальной частоты приема колхицина

для минимизации его побочных явлений и сохранения противовоспалительного эффекта.

Мы провели рандомизированное исследование COCS (Colchicine in Cardiac Surgery), в котором получили убедительные данные об эффективности краткосрочного приема колхицина для профилактики развития ПОФП после перенесенного аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или протезирования аортального клапана (ПАК): в исследуемой группе частота ПОФП была определена у 21 (18,6%) пациента, в контрольной группе — у 39 (30,7%) пациентов. Эти различия имели статистическую значимость (ОР 0,515; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,281–0,943, $p=0,029$) [21].

Недавно были описаны так называемые «новые» биомаркеры воспаления: индекс системного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRS) и совокупный системный индекс воспаления (AISI). Было обнаружено, что они более точно предсказывают неблагоприятный прогноз у пациентов с колоректальным раком и раком пищевода по сравнению с гематологическими маркерами, основанными на количестве лейкоцитов и их подтипов (нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) — NLR и PLR [22, 23].

У кардиологических пациентов повышенный SII был связан с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) и ее большей выраженностью [24–26], а также с более высоким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью [27], после коронарного вмешательства [28, 29] и кардиохирургических вмешательств [30–33]. В ходе 10-летнего наблюдения было обнаружено, что SIRS связан с возникновением сердечно-сосудистых заболе-

ваний [34] и повышенным риском суправентрикулярной тахикардии у пациентов с инсультом в анамнезе [35].

Цель данной работы – сравнительная оценка индексов системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR) при использовании колхицина/плацебо у пациентов после операций на открытом сердце.

Материал и методы

Дизайн исследования

Данная работа является субанализом исследования COCS (Colchicine in Cardiac Surgery). Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое было проведено с 2019 по 2022 г. (<http://clinicaltrials.gov>: unique identifier – NCT04224545).

Исследование было выполнено в двух государственных учреждениях: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и ФЦССХ Минздрава России (Астрахань). Исследование было одобрено Этическими комитетами всех участвующих учреждений и проведено в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента перед рандомизацией. Данные были собраны всеми авторами, проверены и проанализированы в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты в возрасте от 40 до 80 лет, которым планировалось проведение АКШ и/или ПАК. К критериям исключения относились: любая форма ФП или трепетания предсердий в анамнезе, любая форма наджелудочковых нарушений ритма сердца в анамнезе, частая желудочковая или наджелудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III степени, прием глюкокортикостероидов в последний месяц, любых антиаритмиков, кроме бета-блокаторов в течение месяца перед операцией, предшествующие открытые операции на сердце и грудной клетке, умеренная или тяжелая хроническая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), хронические заболевания печени, патология митрального клапана (недостаточность и/или стеноз более II степени), участие пациента в другом клиническом исследовании.

Причинами исключения из исследования после рандомизации являлись: госпитальная смерть в 1-е сутки после операции, задержка в отделении реанимации и интенсивной терапии более 1 суток после операции, что препятствовало получению пациентом исследуемого препарата, желание пациента прекратить участие в исследовании.

Рандомизация

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: исследуемая группа получала колхицин в дозе 1 мг в сутки однократно, контрольная группа – плацебо по такой же схеме. Был использован COLCHICINA LIRCA® 1 mg (ACARPIA Farmaceutici S.r.l., Италия).

Дизайн исследования был простым и прагматичным, чтобы максимально использовать возможное практическое применение, которое может быть распространено на реальных пациентов. Схема приема лекарственных препаратов: за 24 ч до операции, на 2-е, 3-е, 4-е, 5-е сутки после операции, совместно с оптимально подобранной медикаментозной терапией. В день операции пациенты не получали исследуемый препарат, поскольку с организационно-технической точки зрения это бы усложняло выполнение исследования.

Рандомизация по группам лечения была реализована с использованием последовательно пронумерованных контейнеров для исследуемых препаратов. Рандомизация была блочная, с размером блока 20.

Хирургическое вмешательство

Операцию АКШ выполняли на работающем сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) (параллельной перфузии) или без ИК (off pump) в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга. В качестве кондуитов традиционно применяли левую внутреннюю грудную артерию с шунтированием передней межжелудочковой артерии и большую подкожную вену для шунтирования остальных бассейнов коронарных артерий. Иногда использовали лучевую артерию. В случаях сочетания АКШ с ПАК первым этапом осуществляли забор кондуитов в запланированном количестве, после чего выполняли ПАК. Затем после восстановления целостности аорты и правого предсердия начинали согревание тела пациента до 36,6 °С и восстановление сердечной деятельности. Далее выполняли реваскуляризацию миокарда на работающем сердце в условиях ИК. Оценка качества

сформированных анастомозов была проведена с использованием интраоперационной шунтографии, которая позволяет интраоперационно выявлять и устранять дефекты анастомозов.

Диагностика исходов

Всем участникам на 3-и и 5-е сутки после оперативного вмешательства проводили трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), лабораторные методы исследования крови.

Определение исходов

Индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам:

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

SII (Systemic Inflammation Index – индекс системного воспаления) = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index – совокупный системный индекс воспаления) = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

NLR (Neutrophils Lymphocytes Ratio – нейтрофило-лимфоцитарное отношение) = количество нейтрофилов ÷ количество лимфоцитов;

PLR (Platelets Lymphocytes Ratio – тромбоцито-лимфоцитарное отношение) = количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;

MLR (Monocytes Lymphocytes Ratio – моноцито-лимфоцитарное отношение) = количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программ STATISTICA® Statsoft и SPSS® Statistics 25.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Ме (Q1; Q3) и частот. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни для количественных переменных и критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера для категориальных переменных. Статистически значимым считалось различие между группами при $p < 0,05$.

Результаты

Всего были рандомизированы 267 пациентов, из которых 27 выбыли в ходе исследования (19 пациентов из исследуемой группы и 8 из контрольной). В результате в анализ вошли 240 пациентов: в исследуемую группу – 113, в контрольную – 127. Исходная клиническая характеристика групп, медикаментозная терапия и интраоперационные данные в группах не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Лабораторные данные, а также индексы системного воспаления исходно, на 3-и и 5-е сутки представлены в таблице 2.

На 3-и сутки после операции эти параметры значимо не отличались. Статистически значимые различия в лабораторных показателях

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
Клинические данные			
Возраст, лет	62 (55; 67)	61 (56; 67)	0,851
Мужчины, n (%)	83 (73,5)	97 (76,4)	0,601
BSA, м ²	2,01 (1,9; 2,18)	2,02 (1,89; 2,13)	0,806
Масса тела, кг	84 (74; 94)	85 (76; 94)	0,493
ИМТ, кг/м ²	29 (26; 31,9)	29 (26; 32,3)	0,638
Стенокардия, n (%)	103 (91)	112 (88)	0,454
Стенокардия III–IV ФК, n (%)	59 (52)	67 (53)	0,837
Сахарный диабет, n (%)	28 (24,7)	24 (19)	0,270
ХОБЛ, n (%)	7 (6,2)	7 (5,5)	0,822
Артериальная гипертензия, n (%)	100 (88,5)	119 (93,7)	0,155
Перенесенный ИМ, n (%)	46 (40,7)	51 (40)	0,931
Инсульт/ТИА, n (%)	2 (1,7)	2 (1,6)	0,906
Курение, n (%)	25 (22,1)	41 (32,3)	0,079

Таблица 1 (окончание)

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
ЭхоКГ			
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 64)	60 (56; 64)	0,507
Индекс КСР	16,5 (15,3; 18,1)	16,5 (15; 18)	0,644
Индекс КДР	24,8 (22,8; 26,5)	24 (22,7; 26,2)	0,674
Индекс КСО	22,6 (18,7; 26,7)	21,5 (18,4; 26,1)	0,423
Индекс КДО	56,3 (48,6; 66,7)	55,8 (46,8; 64,4)	0,562
Размер ЛП, см	4 (3,8; 4,4)	4 (3,7; 4,4)	0,964
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	84 (74,3)	95 (74,8)	0,934
ИАПФ, n (%)	69 (61)	72 (56,7)	0,493
БКК, n (%)	37 (32,7)	46 (36,2)	0,572
Тиазидные диуретики, n (%)	14 (12)	7 (5,5)	0,060
Петлевые диуретики, n (%)	13 (11,5)	10 (7,9)	0,341
АМКР, n (%)	24 (21)	22 (17,3)	0,442
НПВС, n (%)	(0)	0 (0)	
Аспирин, n (%)	36 (31,8)	44 (34,6)	0,648
Другие антиагреганты, n (%)	22 (19,5)	22 (17,3)	0,668
Нитраты, n (%)	29 (25,7)	25 (19,7)	0,269
Статины, n (%)	77 (68)	101 (79,5)	0,054
НМГ, n (%)	27 (23,9)	29 (22,8)	0,846
ИК, n (%)	86 (76)	100 (78,7)	0,626
Продолжительность ИК, мин	105 (75; 130)	108 (80; 130)	0,533
Кардиоплегия, n (%)	32 (28,3)	33 (26)	0,685
Продолжительность пережатия аорты, мин	62,5 (57; 66,5)	63 (54; 70)	0,928
АКШ, n (%)	92 (81,4)	108 (85)	
АК-1	63 (55,7)	77 (60,6)	
АК-2	4 (3,5)	5 (3,9)	
АК-3	0 (0)	1 (0,8)	
ВК-1	39 (34,5)	34 (26,7)	0,453
ВК-2	35 (30,9)	34 (26,7)	
ВК-3	9 (7,9)	26 (20,5)	
ВК-4	3 (2,6)	1 (0,8)	
ПАК, n (%)	32 (28,3)	28 (22)	0,263
Продолжительность ИВЛ, ч	8,3 (5,8; 13,6)	8,6 (5,8; 14,8)	0,750

Примечание. BSA – площадь поверхности тела; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; НМГ – низкомолекулярные гепарины; АК – артериальный кондуит; ВК – венозный кондуит; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2

Лабораторные данные исходно, на 3-и и 5-е сутки после операции

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
Исходно			
Лейкоциты, 10 × 9/L	7,5 (6,4; 8,9)	7,6 (6,6; 9,1)	0,518
Нейтрофилы, 10 × 9/L	4,4 (3,4; 5,4)	4,7 (3,7; 5,3)	0,619
Лимфоциты, 10 × 9/L	2,4 (1,9; 2,9)	2,3 (1,9; 3)	0,696

Таблица 2 (окончание)

Параметры	Колхицин (n = 113)	Плацебо (n = 127)	p
Моноциты, 10 × 9/L	0,49 (0,41; 0,61)	0,5 (0,39; 0,65)	0,864
Тромбоциты, 10 × 9/L	236 (197; 279)	257 (213; 297)	0,197
SIRI	0,93 (0,68; 1,29)	0,87 (0,66; 1,38)	0,968
AISI	215 (149; 340)	229 (152; 338)	0,711
SII	431 (318; 670)	462 (355; 593)	0,599
NLR	1,9 (1,43; 2,28)	1,9 (1,48; 2,36)	0,885
PLR	100 (81; 134)	104 (87; 128)	0,818
MLR	0,23 (0,17; 0,28)	0,21 (0,16; 0,28)	0,641
3-и сутки после операции			
Лейкоциты, 10 × 9/L	11,4 (9,5; 14,2)	12 (9,6; 14,6)	0,284
Нейтрофилы, 10 × 9/L	8,7 (6,7; 11,9)	8,9 (6,8; 12,6)	0,429
Лимфоциты, 10 × 9/L	1,6 (1,1; 2,1)	1,6 (1; 2)	0,609
Моноциты, 10 × 9/L	0,7 (0,6; 1)	0,8 (0,67; 0,95)	0,805
Тромбоциты, 10 × 9/L	189 (160; 237)	199 (162; 254)	0,442
SIRI	4,5 (2,5; 7,3)	4,04 (2,7; 8)	0,792
AISI	902 (448; 1436)	793 (471; 1710)	0,728
SII	1148 (601; 1743)	1060 (697; 1990)	0,550
NLR	5,7 (3,7; 9,4)	5,7 (4,1; 9,2)	0,771
PLR	123 (88; 174)	128 (92; 188)	0,629
MLR	0,5 (0,37; 0,73)	0,5 (0,38; 0,68)	0,752
5-е сутки после операции			
Лейкоциты, 10 × 9/L	9,3 (8; 11,1)	11 (8,4; 13,2)	0,003
Нейтрофилы, 10 × 9/L	5,9 (4,7; 7,5)	6,8 (5; 9,4)	0,014
Лимфоциты, 10 × 9/L	2,4 (1,7; 2,8)	2,6 (1,8; 3,2)	0,018
Моноциты, 10 × 9/L	0,79 (0,6; 1)	0,87 (0,66; 1)	0,034
Тромбоциты, 10 × 9/L	265 (211; 314)	262 (217; 329)	0,631
SIRI	1,85 (1,29; 3,1)	2,2 (1,7; 3,2)	0,035
AISI	510 (350; 844)	621 (447; 894)	0,084
SII	656 (497; 1006)	705 (492; 928)	0,931
NLR	2,3 (1,97; 3,37)	2,6 (1,8; 3,4)	0,901
PLR	112 (87; 146)	101 (83; 140)	0,184
MLR	0,36 (0,27; 0,44)	0,35 (0,28; 0,43)	0,989

Примечание. SIRI – индекс системного воспалительного ответа; AISI – совокупный системный индекс воспаления; SII – индекс системного воспаления; NLR – нейтрофило-лимфоцитарное отношение; PLR – тромбоцито-лимфоцитарное отношение; MLR – моноцито-лимфоцитарное отношение.

в группах колхицина и плацебо появились на 5-е сутки. Отличия были выявлены по уровню лейкоцитов ($p = 0,003$), нейтрофилов ($p = 0,014$), лимфоцитов ($p = 0,018$) и моноцитов ($p = 0,034$) (табл. 2). В расчетных индексах значимые отличия отмечались только по SIRI ($p = 0,035$) (табл. 2, рис. 1).

При выполнении ROC-анализа значение SIRI более 2,1277 было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (AUC (ДИ) 0,610 (0,536 – 0,680), $p = 0,019$, чувствительность

70,8%, специфичность 55,4%) (рис. 2). Остальные индексы не имели статистической значимости (табл. 3).

Обсуждение

Воспалительный ответ наблюдается вследствие активации системы комплемента в первые 24–72 ч после операции. Несколько ранее проведенных исследований показало взаимосвязь между маркерами воспаления: уровнями интерлейкинов-1, -6, -8, -10, -17A, ФНО- α ,

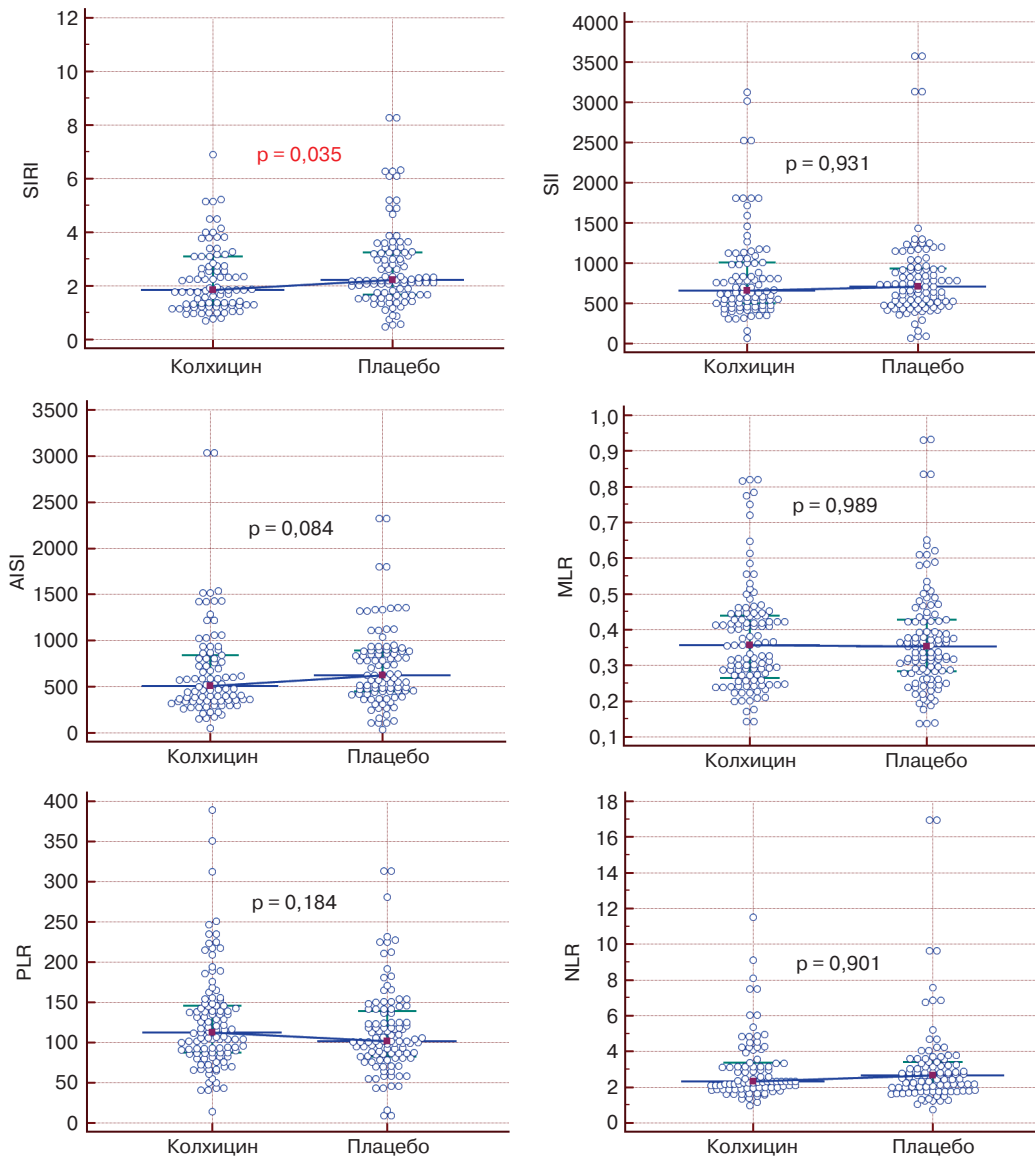


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR в группах колхицина и плацебо у пациентов после операций на открытом сердце

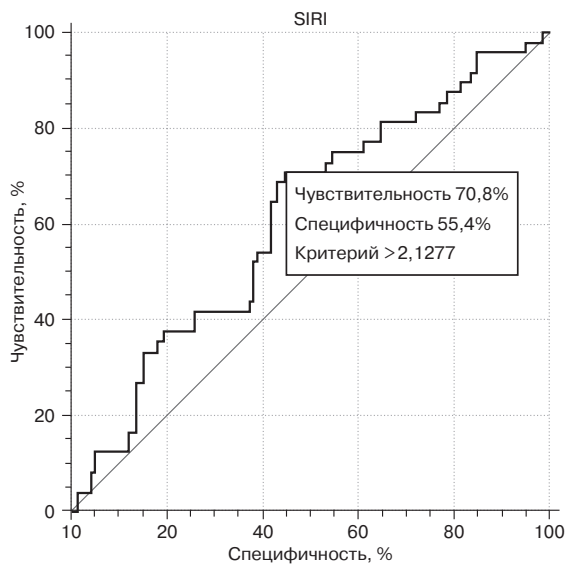


Рис. 2. ROC-кривая для SIRI на 5-е сутки после операции для развития ПОФП

Таблица 3

Результаты ROC-анализа уровня маркеров воспаления для исхода «развитие ПОФП»

Параметр	Точка «cut-off»	AUC (ДИ)	Se	Sp	p
SIRI	> 2,1277	0,610 (0,536–0,680)	70,8	55,4	0,019
AISI	> 469,6134	0,527 (0,453–0,601)	72,9	41,7	0,577
SII	≤ 928,147	0,493 (0,419–0,567)	83,3	30,9	0,878
NLR	> 2	0,586 (0,511–0,657)	87,5	34,5	0,059
PLR	≤ 128,947	0,579 (0,510–0,645)	77,8	36,4	0,078
MLR	> 0,5	0,517 (0,450–0,585)	22,2	88,7	0,707

Примечание. AISI – Aggregate Inflammation Systemic Index; SII – Systemic Inflammation Index; NLR – Neutrophil Lymphocytes Ratio; PLR – Platelets Lymphocytes Ratio; MLR – Monocytes Lymphocytes Ratio, AUC – площадь под кривой; Se – чувствительность; Sp – специфичность; SIRI – Systemic Inflammation Response Index.

гомоцистеина, эндотелина-1, С-реактивного белка в плазме крови и развитием послеоперационной ФП [36–41].

Наиболее изученным является интерлейкин-6 – это полифункциональный цитокин, выброс которого осуществляется в ответ на действие интерлейкина-1 β , ФНО- α и эндотоксинов. Биологическое действие его представляет собой стимуляцию синтеза иммуноглобулинов В-клетками, роста В- и Т-клеток, дифференциацию Т-клеток и макрофагов, а также инициацию синтеза таких острофазовых белков, как С-реактивный белок. Степень повышения уровней острофазовых белков отражает интенсивность воспаления. Кроме того, стимуляция Т- и В-клеток приводит к развитию и распространению хронического воспаления [42].

Однако доступность исследований биомаркеров семейства интерлейкинов ограничена их дороговизной, вследствие чего ограничивает повсеместное применение их в клинической практике.

В этом исследовании были оценены суррогатные конечные точки исследования COCS. Мы провели сравнительную оценку так называемых «новых» маркеров системного воспаления, которые по существу являются индексами, то есть расчетными показателями системного воспаления (SIRI, AISI, SII), а также гематологических маркеров, основанных на количестве лейкоцитов и их подтипов (NLR, PLR, MLR), при приеме колхицина/плацебо пациентами после операций на открытом сердце. Данные индексы могут быть рассчитаны в рамках общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, что делает их финансово доступными в рутинной клинической практике, поэтому они могут быть легко выполнимы.

На 3-и сутки после операции не было обнаружено статистически значимых отличий ни по

каким лабораторным параметрам. На 5-е сутки мы получили статистически значимые отличия в группах по абсолютным значениям лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и по одному индексированному параметру – SIRI. Индексы AISI, SII, NLR, PLR, MLR остались статистически незначимыми в группах, что вполне логично, учитывая формулу расчета SIRI, поскольку индекс зависит от элементов (нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов), которые как раз отличались в двух группах колхицина/плацебо.

Несколько проспективных исследований продемонстрировали, что лейкоциты и их элементы, включая нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, являющиеся недорогими и легкодоступными системными биомаркерами воспаления, были связаны с повышенным риском ИБС [43–45], развитием инсультов [46, 47] и смертности от всех причин [48–50]. Кроме того, путем интеграции двух различных комплементарных иммунных путей было обнаружено, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) имеют большую прогностическую ценность при прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности [51–55].

В настоящее время «новые» маркеры системного воспаления – предмет активного изучения в генезе кардиоваскулярной патологии. Недавно было высказано предположение, что два «новых» маркера воспаления SII и SIRI связаны с плохими исходами рака и демонстрируют лучшую прогностическую способность, чем NLR и PLR [56–59]. Однако их ассоциации с ССЗ и смертностью от всех причин еще не выяснены окончательно и активно изучаются. Например, SII был описан как независимый предиктор массивной тромбоэмболии легочной артерии [60],

фактор риска нефропатии, вызванной контрастированием, у пациентов, перенесших коронарную ангиографию [61, 62], фактор риска послеоперационной и рецидивирующей ФП после операции на сердце [63], а также как предиктор развития систолической дисфункции при полсеродовой кардиомиопатии [64].

В исследовании M. Selcuk et al. ретроспективно был проанализирован 391 пациент после АКШ [63]. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что SII был независимым предиктором ПОФП (ОШ 1,002; 95% ДИ 1,001–1,002, $p < 0,01$). При ROC-анализе значение SII более 807,8 (площадь под кривой (AUC) 0,7107) было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (чувствительность 60,8%, специфичность 80,9%). Значение AUC SII при обнаружении ПОФП было намного больше, чем AUC NLR и AUC PLR (AUC 0,6740 и 0,6426 соответственно). В нашем исследовании SII и AISI не продемонстрировали отличий в статистической значимости, как и сам уровень тромбоцитов, который входит в расчет этих двух индексов.

SIRI включает абсолютное количество нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, без тромбоцитов [65]. В одно из крупнейших на сегодняшний день исследований по изучению значимости «новых» маркеров воспаления были включены 85 154 участника, которые наблюдались на предмет кардиоваскулярных событий (ИМ, инсульт) и смерти от всех причин в течение 10 лет [34]. За период наблюдения было выявлено 4262 случая инсульта, 1233 случая ИМ и 7225 смертей от всех причин. Индексы SII и SIRI показали положительную связь с риском инсульта и смерти от всех причин. Кроме того, более высокие показатели SII и SIRI также были связаны с повышенным риском геморрагического и ишемического инсультов. Более высокий SIRI, но не SII, продемонстрировал более высокий риск развития ИМ.

В нашем исследовании SIRI оказался единственным индексом, который статистически значимо отличался в группах колхицина и плацебо. При ROC-анализе значение SIRI более 2,1277 было статистически значимо ассоциировано с развитием ПОФП (AUC (ДИ) 0,610 (0,536–0,680), $p = 0,019$; чувствительность 70,8%, специфичность 55,4%).

Заключение

В этом исследовании мы оценили «новые» маркеры системного воспаления (SIRI, AISI, SII)

и гематологические маркеры, основанные на количестве лейкоцитов и их подтипов (NLR, PLR, MLR), при использовании колхицина/плацебо у пациентов после операций на открытом сердце.

На 3-и сутки после операции не было обнаружено статистически значимых отличий ни по каким лабораторным параметрам. На 5-е сутки мы получили статистически значимые отличия в группах по абсолютным значениям лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и по одному SIRI. Индексы AISI, SII, NLR, PLR, MLR остались статистически незначимыми в группах.

«Новые» маркеры воспаления требуют дальнейших углубленных исследований для оценки их потенциала в клинических условиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 18-74-10064-П.

Библиографический список/References

1. Patel P., Dokainish H., Tsai P., Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2010; 21 (9): 1064–70. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01774.x.
2. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J., Chen, S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015; 12 (4): 230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
3. Sagris M., Vardas E.P., Theofilis P. et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, pre-disposing factors, and genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23 (1): 6. DOI: 10.3390/ijms23010006
4. Santangeli P., Marchlinski F.E. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017; 14 (7): 1087–96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.02.030
5. Yao Y., Yang M., Liu D., Zhao, Q. Immune remodeling and atrial fibrillation. *Front. Physiol.* 2022; 13: 927221. DOI: 10.3389/fphys.2022.927221
6. Heijman J., Linz D., Schotten U. Dynamics of atrial fibrillation mechanisms and comorbidities. *Annu. Rev. Physiol.* 2021; 83: 83–106. DOI: 10.1146/annurev-physiol-031720-085307
7. Dvirnik N., Bellef-Cote E.P., Hanif H. et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 2018; 120 (4): 657–67. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.025
8. Rezaei Y., Gholami-Fesharaki M., Dehghani M.R. et al. Statin antiarrhythmic effect on atrial fibrillation in statin-naive patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.* 2016; 21 (2): 167–76. DOI: 10.1177/1074248415602557
9. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011; 124 (21): 2290–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153
10. Imazio M., Brucato A., Ferrazzi P. et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312 (10): 1016–23. DOI: 10.1001/jama.2014.11026
11. Sarzaem M., Shayan N., Bagheri J. et al. Low dose Colchicine in prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft: a double-blind clinical trial. *Tehran. Univ. Med. J.* 2014; 72 (3): 147–54.

12. Zarpelon C.S., Netto M.C., Jorge J.C. et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016; 107 (1): 4–9. DOI: 10.5935/abc.20160082
13. Tabbalat R.A., Hamad N.M., Alhaddad I.A. et al. Effect of colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am. Heart J.* 2016; 178: 102–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.006
14. Mashayekhi N.R., Alisaedi A., Rostami A., Soltani P. The impact of colchicine in preventing postpericardiotomy syndrome; a double-blind clinical trial study. *Immunopathol. Persa.* 2020; 6 (1): e11. DOI: 10.15171/ipp.2020.11
15. Tabbalat R.A., Alhaddad I., Hammoudeh A. et al. Effect of low-dose colchicine on the incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF low dose trial. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48 (7): 300060520939832. DOI: 10.1177/030006052093983
16. Lennerz C., Barman M., Tantawy M. et al. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017; 249: 127–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.039
17. Rezaei Y., Peighambari M.M., Naghshbandi S. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: pathogenesis to potential therapies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2020; 20 (1): 19–49. DOI: 10.1007/s40256-019-00365-1
18. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014; 130 (23): 2071–104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040
19. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
20. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019; 140 (2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
21. Shvartz V., Le T., Enginoev S. et al. Colchicine in cardiac surgery: the COCS Randomized Clinical Trial. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022; 9 (10): 363. DOI: 10.3390/jcdd9100363
22. Geng Y., Zhu D., Wu C. et al. A novel systemic inflammation response index (SRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 6: 503–10. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002
23. Xie Q.-K., Chen P., Hu W.-M. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Transl. Med.* 2018; 16: 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
24. Erdoğan M., Erdöl M.A., Öztürk S., Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark. Med.* 2020; 14 (16): 1553–61. DOI: 10.2217/bmm-2020-0274
25. Liu Y., Ye T., Chen L. et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron. Artery Dis.* 2021; 32: 715–20. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037
26. Candemir M., Kiziltunç E., Nurkoç S., Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2021; 72 (6): 575–81. DOI: 10.1177/0003319720987743
27. Seo M., Yamada T., Morita T., Furukawa Y. P589 Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (suppl_1). DOI: 10.1093/eurheartj/ehy564.P589
28. Li Q., Ma X., Shao Q. et al. Prognostic Impact of multiple lymphocyte-based inflammatory indices in acute coronary syndrome patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 811790. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790
29. Yang Y.-L., Wu C.-H., Hsu P.-F. et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2020; 50 (5): e13230. DOI: 10.1111/eci.13230
30. Urbanowicz T., Michalak M., Al-Imam A. et al. The Significance of Systemic Immune-Inflammation Index for mortality prediction in diabetic patients treated with off-pump coronary artery bypass surgery. *Diagnostics.* 2022; 12 (3): 634. DOI: 10.3390/diagnostics12030634
31. Tosu A.R., Kalyoncuoglu M., Biter H.I. et al. Prognostic value of Systemic Immune-Inflammation index for major adverse cardiac events and mortality in severe aortic stenosis patients after TAVI. *Medicina.* 2021; 57 (6): 588. DOI: 10.3390/medicina57060588
32. Yoon J., Jung J., Ahn Y., Oh J. Systemic Immune-Inflammation Index predicted short-term outcomes in patients undergoing isolated tricuspid valve surgery. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (18): 4147. DOI: 10.3390/jcm10184147
33. Luo Y., Zhang J., Liu T. et al. The systemic-immune-inflammation index predicts the recurrence of atrial fibrillation after cryomaze concomitant with mitral valve surgery. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022; 22 (1): 45. DOI: 10.1186/s12872-022-02494-z
34. Jin Z., Wu Q., Chen S. et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85,154 Individuals. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 131–40. DOI: 10.2147/JIR.S283835
35. Lin K.-B., Fan F.-H., Cai M.-Q. et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke. *Eur. J. Med. Res.* 2022; 27 (1): 106. DOI: 10.1186/s40001-022-00733-9
36. Weymann A., Popov A.F., Sabashnikov A. et al. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol. Pol.* 2018; 76 (2): 440–51. DOI: 10.5603/KP.a2017.0242
37. Xu H., Zhang G.D., Fan G.P., Chen Y. Preoperative plasma predictive factors of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: a propensity score matching study. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021; 53 (6): 1139–43 (in Chinese). DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2021.06.022
38. Liu Y., Wu F., Wu Y. et al. Mechanism of IL-6-related spontaneous atrial fibrillation after coronary artery grafting surgery: IL-6 knockout mouse study and human observation. *Transl. Res.* 2021; 233: 16–31. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.01.007
39. Wu Q., Liu H., Liao J. et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 β -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model. *Biomed. Pharmacother.* 2020; 129: 110384. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110384
40. Fu X.X., Zhao N., Dong Q. et al. Interleukin-17A contributes to the development of post-operative atrial fibrillation by regulating inflammation and fibrosis in rats with sterile pericarditis. *Int. J. Mol. Med.* 2015; 36 (1): 83–92. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2204
41. Wu F., Feng X., Wu Y. et al. Interleukin-6 Receptor Asp358 A>C polymorphism is associated with postoperative atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2021; 111 (1): 102–8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.123

42. Бокерия О.Л., Канаменов Т.Н. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства. *Анналы аритмологии*. 2015; 12 (3): 141–51. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.2
Bockeria O.L., Canametov T.N. Postoperative atrial fibrillation: role of inflammatory biomarkers and use of colchicine for its prevention. *Annaly Aritmologii*. 2015; 12 (3): 141–51 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2015.3.2
43. Wheeler J.G., Mussolino M.E., Gillum R.F., Danesh J. Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30,374 individuals. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (15): 1287–92. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.05.002
44. Cushman M., Arnold A.M., Psaty B.M. et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005; 112 (1): 25–31. DOI: 10.1161/circulationaha.104.504159
45. Kim J.H., Lim S., Park K.S. et al. Total and differential WBC counts are related with coronary artery atherosclerosis and increase the risk for cardiovascular disease in Koreans. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0180332. DOI: 10.1371/journal.pone.0180332
46. Zia E., Melander O., Björkbacka H. et al. Total and differential leucocyte counts in relation to incidence of stroke subtypes and mortality: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.* 2012; 272 (3): 298–304. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02526.x
47. Wu T.H., Chien K.L., Lin H.J. et al. Total white blood cell count or neutrophil count predict ischemic stroke events among adult Taiwanese: report from a community-based cohort study. *BMC Neurol.* 2013; 13: 7. DOI: 10.1186/1471-2377-13-7
48. Abete I., Lu Y., Lassale C. et al. White cell counts in relation to mortality in a general population of cohort study in the Netherlands: a mediating effect or not? *BMJ Open*. 2019; 9 (10): e030949. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030949
49. Wang T., Jiang C.Q., Xu L. et al. White blood cell count and all-cause and cause-specific mortality in the Guangzhou biobank cohort study. *BMC Public Health*. 2018; 18 (1): 1232. DOI: 10.1186/s12889-018-6073-6
50. Vinholt P.J., Hvas A.M., Frederiksen H. et al. Platelet count is associated with cardiovascular disease, cancer and mortality: a population-based cohort study. *Thromb. Res.* 2016; 148: 136–42. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.08.012
51. Tokgoz S., Kayrak M., Akpınar Z. et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013; 22 (7): 1169–74. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011
52. Bhat T., Teli S., Rijal J. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2013; 11 (1): 55–9. DOI: 10.1586/erc.12.159
53. Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y. et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014; 20 (1): 50–4. DOI: 10.1177/1076029612452116
54. Wang X., Zhang G., Jiang X. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (1): 206–13. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003
55. Horne B.D., Anderson J.L., John J.M. et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (10): 1638–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.054
56. Chen J.H., Zhai E.T., Yuan Y.J. et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (34): 6261–72. DOI: 10.3748/wjg.v23.i34.6261
57. Fu H., Zhang J., Cai J. et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) is useful to predict survival outcomes in patients after liver transplantation for hepatocellular carcinoma within hangzhou criteria. *Cell. Physiol. Biochem*. 2018; 47 (1): 293–301. DOI: 10.1159/000489807
58. Xie Q.K., Chen P., Hu W.M. et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J. Transl. Med.* 2018; 16 (1): 273. DOI: 10.1186/s12967-018-1638-9
59. Geng Y., Zhu D., Wu C. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 65: 503–10. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.002
60. Gok M., Kurtul A. A novel marker for predicting severity of acute pulmonary embolism: Systemic Immune-Inflammation index. *Scand. Cardiovasc. J.* 2021; 55 (2): 91–6. DOI: 10.1080/14017431.2020.1846774
61. Jiang H., Li D., Xu T. et al. Systemic Immune-Inflammation Index predicts contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a cross-sectional study. *Front. Med.* 2022; 9: 841601. DOI: 10.3389/fmed.2022.841601
62. Kelesoglu S., Yilmaz Y., Elc_k D. et al. Systemic Immune Inflammation Index: a novel predictor of contrast-induced nephropathy in patients with non-st segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2021; 72 (9): 889–95. DOI: 10.1177/00033197211007738
63. Selcuk M., Cinar T., Saylik F. et al. Predictive value of systemic immune inflammation index for postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Med. Med. J.* 2021; 36 (4): 318–24. DOI: 10.4274/MMJ.galenos.2021.37998
64. Zhang Y., Liu W., Yu H. et al. Value of the Systemic Immune-Inflammatory Index (SII) in predicting the prognosis of patients with peripartum cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 811079. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811079
65. Chao B., Ju X., Zhang L., Xu X., Zhao Y. A novel prognostic marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for operable cervical cancer patients. *Front. Oncol.* 2020; 10: 766. DOI: 10.3389/fonc.2020.00766

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.03.2023