

© Т.Н. КАНАМЕТОВ, З.Г. ПАНАГОВ, И.И. АВЕРИНА, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2:615.22]+616.132.2-089.168

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.4

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Тип статьи: обзорная статья

Т.Н. Канаметов, З.Г. Панагов, И.И. Аверина

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

Канаметов Теймураз Нартшаевич, канд. мед. наук, науч. сотр., кардиолог;
orcid.org/0000-0003-0259-0326

Панагов Залим Григорьевич, аспирант; orcid.org/0000-0003-2018-9077,
e-mail: zalim.panagov@yandex.ru

Аверина Ирина Ивановна, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., кардиолог;
orcid.org/0000-0003-1142-8048

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) – аритмия, впервые выявленная непосредственно в послеоперационном периоде и возникающая у 20–50% пациентов после кардиохирургических вмешательств. Долгое время считалось, что ПОФП – это доброкачественное и самооразрешающееся нарушение ритма сердца. Однако новые исследования и крупные метаанализы свидетельствуют об обратном. Значительную роль в развитии ПОФП играет системное воспаление, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков. В данной обзорной статье рассматривается взаимосвязь развития послеоперационной фибрилляции предсердий и уровня интерлейкина-6 у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, интерлейкин-6, С-реактивный белок, воспаление, коронарное шунтирование

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AND THE LEVEL OF INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY BYPASS SURGERY

T.N. Kanametov, Z.G. Panagov, I.I. Averina

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

Teymuraz N. Kanametov, Cand. Med. Sci., Researcher, Cardiologist;
orcid.org/0000-0003-0259-0326

Zalim G. Panagov, Postgraduate; orcid.org/0000-0003-2018-9077,
e-mail: zalim.panagov@yandex.ru

Irina I. Averina, Dr. Med. Sci., Senior Researcher, Cardiologist;
orcid.org/0000-0003-1142-8048

According to the clinical guidelines of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of patients with atrial fibrillation, postoperative atrial fibrillation (POAF) is an arrhythmia that is first detected immediately in the postoperative period and occurs in 20–50% of patients after cardiac surgery. POAF has long been thought to be a benign and self-limiting arrhythmia. However, new studies and large meta-analyses suggest otherwise. A significant role in the development of POAF is played by systemic inflammation, as evidenced by an increase in the level of proinflammatory cytokines and acute phase proteins. This review article discusses the relationship between the development of postoperative atrial fibrillation and the level of interleukin-6 in patients undergoing coronary bypass surgery.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, interleukin-6, C-reactive protein, inflammation, coronary bypass grafting

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет занимает лидирующую позицию в структуре смертности населения. Так, по данным официальной статистики, в 2006 г. в России люди умирали от болезней системы кровообращения в 55% случаев, из них половина случаев приходилась на ИБС. Государственная программа борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, просвещение населения и развитие интервенционных методов лечения и диагностики способствовали снижению смертности до 46% к 2019 г. Однако, несмотря на это, около 10 млн россиян по сегодняшний день страдает ИБС, из них в 30% случаев – разными формами стенокардии.

Операция коронарного шунтирования (КШ) является самым распространенным «открытым» методом хирургической реваскуляризации миокарда.

Число пролеченных больных с ИБС с применением КШ в России в 2021 г. составляет 26 606 чел. [1].

Наиболее частые осложнения в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных – нарушения ритма сердца, среди которых самой распространенной является послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП), которая связана с повышением риска инсульта, увеличением продолжительности пребывания в стационаре, затратами на здравоохранение и смертностью [2].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2020 г., ПОФП – аритмия, впервые выявленная непосредственно в послеоперационном периоде, возникающая у 20–50% пациентов после кардиохирургических вмешательств, у 5–10% пациентов после сосудистых или больших колоректальных операций с пиком развития на 2–4-е сутки после операции. Интра- и послеоперационные особенности, влияющие на предикторы ФП, и уже существующий субстрат в предсердиях увеличивают риск развития ПОФП. В большинстве случаев ПОФП купируется самостоятельно, однако доказано 4–5-кратное увеличение риска рецидива ФП в течение 5 лет у пациентов с ПОФП. Также установлено, что по сравнению с пациентами без ПОФП наличие у пациентов ПОФП ассоциировано с риском развития нарушений моз-

гового кровообращения, инфаркта миокарда и смерти [3].

По оценкам исследователей, стоимость лечения пациентов с развитием ПОФП увеличивается от 10 000 до 11 500 долл. по сравнению со стоимостью лечения больных без нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде, а пребывание в стационаре пролонгируется на 4,9 дня [4].

По разным данным у пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, ПОФП развивается в 15–45% случаев и зависит от объема и характера операции, а также послеоперационного мониторинга [5]. ПОФП может развиваться в течение всего послеоперационного периода, но пик наблюдается между 2-ми и 5-ми сутками после операции [6].

По данным J.W. Greenberg et al., ПОФП развивается у 50% пациентов после КШ и более чем у 60% пациентов после комбинированного КШ и операции на клапанах сердца [7].

Общепринятыми основными факторами риска развития ПОФП являются наличие пароксизмов ФП до операции, наличие артериальной гипертензии, пожилой возраст, мужской пол, хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, патология митрального клапана и длительная искусственная вентиляция легких (более 24 ч) [8].

В недавно выполненном метаанализе 32 исследований с общим участием 155 575 пациентов, перенесших операции на сердце, ПОФП развилась у 36 988 (23,7%) пациентов. Авторы выявили прямую связь между ПОФП и отдаленной смертностью после операции, в связи с чем необходимо более строгое последующее наблюдение за рецидивом ПОФП после выписки из стационара. Также авторы пришли к выводу, что такие известные факторы риска, как возраст, сниженная фракция выброса и ожирение недостаточны для прогнозирования развития ПОФП. Необходима дальнейшая работа по выявлению факторов риска, приводящих к ПОФП, для своевременной ее профилактики [9].

Доказано, что в развитии ПОФП важное значение имеет системное воспаление. В последние годы все чаще сообщается о повышении уровня лейкоцитов, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в послеоперационном периоде. Нарастание вышеуказанных параметров обычно наблюдается в течение первых 24–72 ч после кардиохирургического вмешательства [10].

Наиболее изученным среди провоспалительных медиаторов является ИЛ-6 – полифункциональный цитокин, продуцируемый в месте воспаления. Выброс ИЛ-6 осуществляется в ответ на активацию ИЛ-1 β , ФНО- α и эндотоксинов, а эффекты ИЛ-6 зависят от взаимодействия с другими цитокинами. Биологическое действие ИЛ-6 заключается в стимуляции синтеза иммуноглобулинов В-клетками, роста В- и Т-клеток, дифференциации Т-клеток и макрофагов, а также в инициации синтеза острофазовых белков, таких как СРБ. Степень повышения уровней острофазовых белков отражает интенсивность воспаления. Кроме того, стимуляция Т- и В-клеток приводит к развитию и распространению хронического воспаления [11].

В данной обзорной статье рассматривается взаимосвязь развития ПОФП и уровня интерлейкина-6 у пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования.

Послеоперационная фибрилляция предсердий после операции коронарного шунтирования

Несмотря на развитие у 15–45% больных после операций на сердце ПОФП, ее влияние на отдаленные результаты лечения изучены недостаточно. В период госпитализации пациента ПОФП связана с увеличением длительности его пребывания в стационаре, ухудшением гемодинамического статуса, более частыми тромбоэмболическими событиями и, как результат, с увеличением риска внутригоспитальной смертности [12]. У большинства пациентов отмечается спонтанное восстановление синусового ритма до выписки из стационара. Лечение ПОФП обычно ограничивается контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС), а четких алгоритмов назначения антикоагулянтной терапии в настоящее время нет.

Согласно клиническим рекомендациям ESC по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий от 2020 г., пациентам с ПОФП и рисками развития тромбоэмболических осложнений после кардиохирургических операций можно рассмотреть длительную терапию оральными антикоагулянтами (ОАК) с учетом ожидаемой клинической пользы терапии ОАК и предпочтений пациента (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [3].

Традиционно закрепилось, что ПОФП – это доброкачественное и самооразрешающееся нарушение ритма сердца. Однако это положение

оспорено новыми исследованиями и мета-анализами.

Так, исследование S.H. Lee et al. показало, что пациенты с ПОФП после кардиохирургического вмешательства имеют 5-кратное повышение риска развития постоянной ФП. В исследование был включен 1171 пациент после КШ. Период наблюдения составлял 41 ± 23 мес (диапазон 0–87). В группе пациентов с ПОФП наблюдалась более высокая общая частота повторных эпизодов ФП (18,9% против 2,2% соответственно, $p < 0,001$) и длительные пароксизмы ФП (10,2% против 1,4% соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, в группе ПОФП кумулятивная выживаемость была ниже, чем в группе без ПОФП ($p < 0,001$) [13].

В крупном метаанализе M.N. Lin et al. показано, что развитие ПОФП увеличивает вероятность развития нарушения мозгового кровообращения на 62% в раннем и на 37% в отдаленном послеоперационном периоде (частота при наблюдении 1 год и более 2,4% и 0,4% соответственно). Риск смерти также выше на 44% в раннем и на 37% в отдаленном периоде у пациентов с ПОФП [14].

Еще в 2013 г. A.V. Hernandez et al. в метаанализе, в который были включены 40 112 пациентов после КШ, показали, что впервые возникшая ПОФП была связана с более высокой краткосрочной смертностью (3,6% против 1,9%; отношение шансов (ОШ) 2,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,74–3,01; $p < 0,00001$). Риск смертности через 1 год и 4 года составил 2,56% (95% ДИ 2,14–3,08) и 2,19% (95% ДИ 1,97–2,45; $p < 0,0001$) соответственно. Пожилой возраст, сниженная фракция выброса левого желудочка, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, нарушения мозгового кровообращения, заболевания периферических артерий, длительное время искусственного кровообращения (ИК) и пережатия аорты были независимыми факторами развития ПОФП [15].

В другом метаанализе с общей выборкой 69 518 пациентов выполнен анализ данных с использованием методов кривой Каплана–Мейера для групп с ПОФП и без ПОФП после КШ. Анализ позволил определить показатели выживаемости в течение 1 года (95,7 против 98%), 2 лет (92,3 против 95,4%), 3 лет (88,7 против 93,9%), 5 лет (82,6 против 89,4%) и 10 лет (65,5 против 75,3%) наблюдения. Другие осложнения, включая 30-дневную смертность, инсульт, дыхательную недостаточность, пневмонию, были значительно выше в группе ПОФП [16].

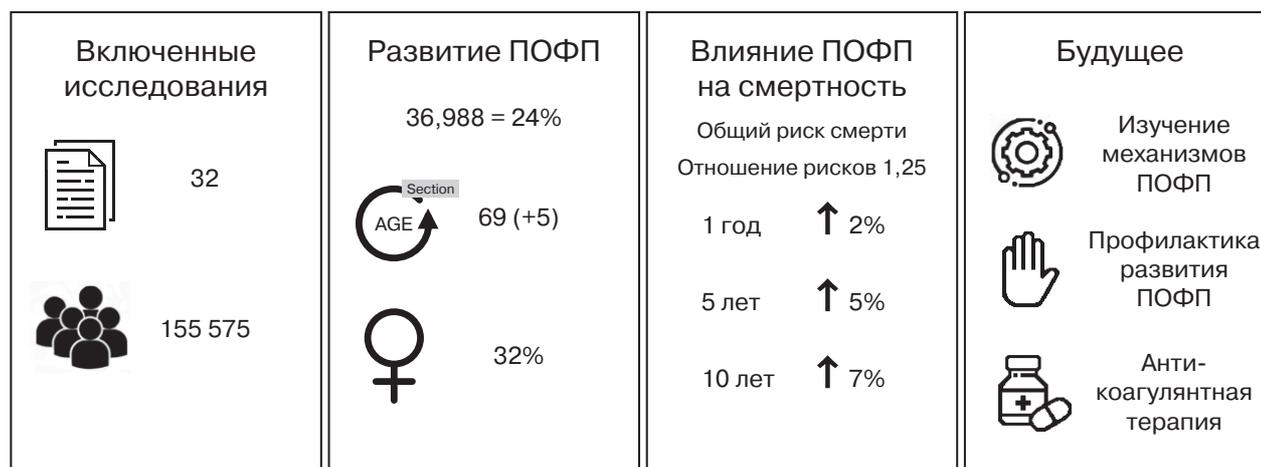


Рис. 1. Влияние ПОФП на отдаленные результаты кардиохирургических операций [9]

Таким образом, впервые возникшая ПОФП после операции КШ связана со значительно более высоким риском смертности в краткосрочном и долгосрочном периоде наблюдения.

Наиболее крупный метаанализ с отдаленными и краткосрочными результатами опубликован R. Eikelboom et al. Критериям включения соответствовали 32 исследования с общей выборкой в 155 575 пациентов, перенесших кардиохирургические операции. При этом в разных исследованиях регистрировалась ПОФП разной продолжительности и клинически выраженности: от аритмии, зарегистрированной по результатам суточного мониторирования ЭКГ до аритмии продолжительностью более 1 ч, требующей кардиоверсии. ПОФП отмечалась у 36 988 (23,7%) пациентов. Метаанализ 10 исследований (44 367 пациентов) продемонстрировал повышенную смертность в течение 1 года у пациентов с развитием ПОФП (ОШ 2,60; 95% ДИ 2–3,38; $p < 0,01$). Общий скорректированный риск смерти (16 исследований, $n = 84\,295$) также был повышен у пациентов с развитием ПОФП (отношение рисков (ОР) 1,25; 95% ДИ 1,2–1,3, $p < 0,01$) (рис. 1) [9].

Таким образом, у пациентов с ПОФП после кардиохирургического вмешательства повышены риски возникновения тромбэмболических событий в течение 1 года и более, что является мощным модификатором результатов операции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение патофизиологии, предикторов развития ПОФП, а также влияния антикоагулянтной терапии в краткосрочном и отдаленном периодах после операции.

Роль воспаления в развитии ИБС

Повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с ИБС в ряде исследований рассматривается как независимый маркер воспаления, связанный с сердечно-сосудистым риском. Впервые наиболее подробно этот вопрос изучался в исследовании E.Z. Fisman et al., в котором показано, что у пациентов с ранее подтвержденной ИБС, наблюдаемых в течение 6 лет, отмечается более высокий уровень ИЛ-6, что также связано с наиболее неблагоприятным прогнозом. В этом исследовании каждое увеличение ИЛ-6 на 1 пг/мл связано с увеличением отношения шансов последующего инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смерти до 1,70 (95% ДИ 1,23–2,45) [17].

Воспалительный процесс у пациентов с кардиальной патологией не всегда носит системный характер. Например, процесс ремоделирования миокарда при ИБС способен вызвать местную воспалительную реакцию. Доказано, что кардиомиоциты в состоянии гипоксии продуцируют провоспалительные цитокины [18].

S. Leboube et al. оценивали прогностическое значение уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и отношения ИЛ-10/ИЛ-6 в сыворотке крови в острой фазе ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Проспективно зарегистрировали 247 пациентов, поступивших по поводу острого ИМпST с 2016 по 2019 г. Образцы крови забирали пятикратно: при госпитализации, через 4, 24, 48 ч и 1 мес. ИЛ-6 и ИЛ-10 оценивали с помощью метода полимеразной цепной реакции. Пациентам была проведена магнитно-резонансная томография сердца через 1 мес для оценки размера инфаркта миокарда и фракции выброса левого желудочка

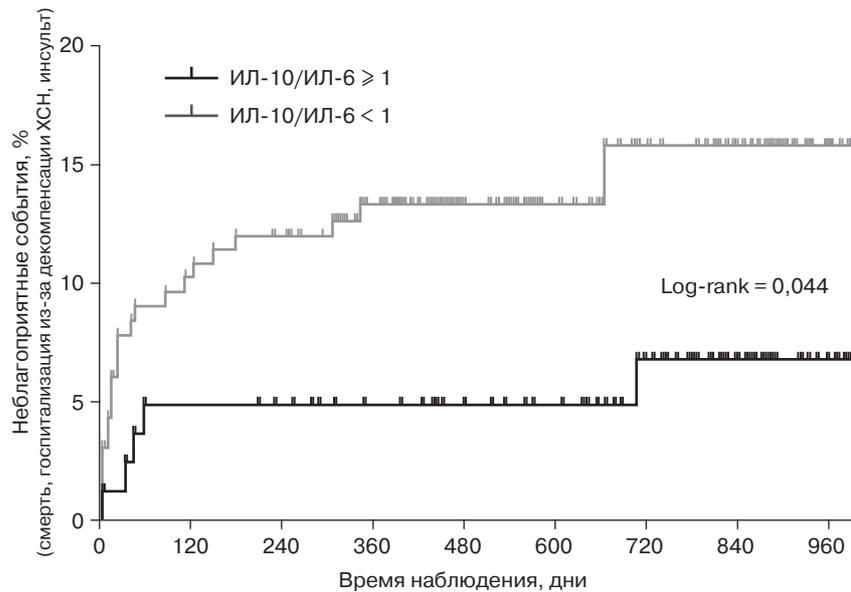


Рис. 2. Прогностическое значение уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и отношения ИЛ-10/ИЛ-6 в сыворотке крови в острой фазе ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [20]

(ФВ ЛЖ). Клинические результаты регистрировались проспективно в течение 18 мес. Таким образом, ИЛ-6 достиг пика через 24 ч после госпитализации и имел величину 5,4 пг/мл, а ИЛ-10 достиг пика уже при поступлении, составляя в среднем 5,6 пг/мл IQR (8,7–29,3), после чего последовало снижение в течение первого месяца. Медиана соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 при поступлении составила 4,2 с сильным снижением через 24 ч. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 через 24 ч коррелировали с обширностью инфаркта (соответственно $r=0,44$, $p<0,0001$ и $r=0,29$, $p=0,0001$) и обратно коррелировали с ФВ ЛЖ (соответственно $r=-0,42$, $p<0,0001$ и $r=-0,26$, $p=0,0003$). Пациенты с соотношением ИЛ-10/ИЛ-6, составлявшим 1 и более, имели меньшую обширность инфаркта по сравнению с пациентами с соотношением ИЛ-10/ИЛ-6 менее 1 (соответственно 9,0% (2,4–15,4) ЛЖ против 17% (8,7–29,3) ЛЖ, $p<0,0001$), и у них была более высокая ФВ ЛЖ (58,0% (52,0–62,3) против 49% (41,5–56,0), $p<0,0001$) (рис. 2). Таким образом показано, что уровень ИЛ-10/ИЛ-6 в сыворотке более 1 был связан с неблагоприятным исходом после ИМ с подъемом сегмента ST и может быть ценным прогностическим маркером [19].

Н. Rai et al. представили систематический обзор и метаанализ с включением 55 отдельных исследований с общим размером выборки 51 213 (19 160 случаев в исследуемой и 32 053 в контрольной группах). Авторы метаанализа подтверждают связь между полиморфизмом ИЛ-6-174 G/C, находящимся в гене ИЛ-6, и ИБС, особенно среди азиатских и азиатско-индийских слоев населения. Повышение уровня ИЛ-6

в плазме у носителей аллеля С, по-видимому, частично ответственно за наблюдаемую ассоциацию. Требуются дальнейшие исследования с крупными структурированными исследованиями «случай–контроль» среди этих групп предков [20].

М. Mohammadpanah et al. в своем исследовании сравнивали уровни экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов, которым планируется операция КШ с контрольной группой без сердечно-сосудистой патологии. Результаты анализа, выполненные методом полимеразной цепной реакции, показали, что средний уровень рибонуклеиновой кислоты ИЛ-6 у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий был значительно выше, чем в контрольной группе [21].

Взаимосвязь развития ПОФП и уровня интерлейкина-6

В последнее время в научной литературе обсуждается актуальность вопроса роли воспалительного процесса в развитии ПОФП. При этом установлено, что воспаление – не только свидетельство имеющейся уже ПОФП, а одна из главных причин ее возникновения.

Субстратом для ПОФП могут быть сложные и многофакторные патофизиологические механизмы, такие как окислительный стресс, воспаление, состояние системы гемостаза, симпатическая и парасимпатическая стимуляция [22].

Стоит отметить, что хирургическая травма во время операции, использование ИК и реперфузионное повреждение миокарда в значительной степени могут обуславливать воспалительную реакцию организма в послеоперационном пе-

риоде. В настоящее время принято считать, что ИК является одним из факторов повреждения сердца. Доказано, что чем короче время ИК, тем меньше выраженность повреждения миокарда и, соответственно, воспалительного ответа [23].

Кардиоплегия и реперфузия также являются существенными факторами повреждения миокарда и развития воспалительной реакции. Кардиомиоциты, находящиеся в состоянии ишемии-реперфузии или гипоксии-реоксигенации, продуцируют ИЛ-6. ИЛ-6 также синтезируется в миокарде во время холодовой кардиopleгии в экспериментальной модели ИК. Высвобождение ИЛ-6 начинается через 10 мин после реперфузии и продолжается, возрастая, в течение всего реперфузионного периода. Сделано предположение о том, что сердечные эндотелиальные клетки или макрофаги ответственны за раннее высвобождение ИЛ-6, а кардиомиоциты – за дальнейшее его высвобождение [24].

Впервые в 1996 г. S.F. Aranki et al. провели исследование у 110 пациентов, перенесших операцию КШ, и определили прямую корреляцию между 174G/C геном ИЛ-6, выраженной воспалительной реакцией и развитием ПОФП [25].

В дальнейшем изучение взаимосвязи уровня ИЛ-6 и развития ПОФП стало объектом нескольких исследований. В одном из таких сообщалось о значительном повышении концентрации уровня ИЛ-6 после операций с ИК с первым пиком подъема в течение первых 6 ч. Второй пик возникает одновременно с повышением значений СРБ – на 2-е или 3-и сутки после операции [26]. Очевидно, что повышение данных провоспалительных цитокинов и острофазных белков коррелирует с пиком развития послеоперационной ФП у кардиохирургических пациентов.

В другом исследовании, в которое были включены 49 пациентов после КШ, у 14 (29%) развилась ПОФП. У всех пациентов с развитием ПОФП выявлено значительное повышение концентраций ИЛ-6 и СРБ. Повышение данных факторов также ассоциировано с более длительным нахождением на аппарате ИВЛ [27].

По данным анализа, выполненного M. Pretorius et al. (n = 253), у 67 (26%) пациентов отмечалась ПОФП. У пациентов с развитием ПОФП выявлены более высокие значения уровня ИЛ-6 по сравнению с группой пациентов без нарушений ритма (среднее \pm SD $380,6 \pm 151,1$ пг/мл против $174,8 \pm 16,9$ пг/мл, $p = 0,014$) [28].

A. Weymann et al. провели систематический обзор и метаанализ для оценки взаимосвязи маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) с развитием ПОФП после операций изолированного КШ и изолированной операции на клапанах или комбинации этих процедур. Согласно критериям проанализировано 42 исследования с общей выборкой 8398 пациентов. Статистическая обработка данных показала повышенные показатели исходного и послеоперационного уровня маркеров воспаления у больных с ПОФП: исходный уровень СРБ (среднее стандартное отклонение 0,457 мг/л, $p < 0,001$), ИЛ-6 (среднее стандартное отклонение 0,398 пг/мл, $p < 0,001$); послеоперационный уровень СРБ (среднее стандартное отклонение 0,576 мг/л, $p < 0,001$), ИЛ-6 (среднее стандартное отклонение 1,66 пг/мл, $p < 0,001$); послеоперационный уровень ИЛ-8 (среднее стандартное отклонение 0,839 пг/мл, $p < 0,001$), ИЛ-10 (среднее стандартное отклонение 0,590 пг/мл, $p < 0,001$). Таким образом, вышеперечисленные лабораторные маркеры могут рассматриваться в качестве параметров воспаления, значительно связанных с развитием ПОФП (рис. 3) [29].

W. Fangqin et al. изучали взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма в гене рецептора ИЛ-6 (Asp358 A > C), промоторе ИЛ-6 (-174G > C и -597G > A), уровня ИЛ-6 и развития ПОФП после КШ. В исследование включен 371 пациент, перенесший операцию КШ. Уровни ИЛ-6 в сыворотке измеряли до операции, через 6, 12 и 18 ч после операции. Выделены группы генотипов для 3 полиморфизмов. ПОФП развилась у 30,2% больных. Частота встречаемости генотипа СС и аллеля С для полиморфизма А > С рецептора ИЛ-6 Asp358 значительно выше у пациентов с ПОФП, чем у пациентов без ПОФП ($P = 0,003$), уровни ИЛ-6 также значительно выше у пациентов с ПОФП. Генотип СС сравнивали с носителями аллеля А через 6, 12 и 18 ч в общей когорте и через 12 и 18 ч в подгруппе ПОФП, но существенных различий в сравнении с подгруппой без ПОФП не отмечались. Одномерный анализ показал, что генотип СС по рецептору ИЛ-6 Asp358 А > С, возраст и цереброваскулярные события связаны с ПОФП. Многопараметрическая регрессионная модель показала, что генотип СС был независимо связан с развитием ПОФП (отношение шансов 2,01; 95% ДИ 1,15–3,52, $P = 0,014$) [30].

В 2022 г. Xinwei Feng et al. провели проспективное когортное исследование, в которое были

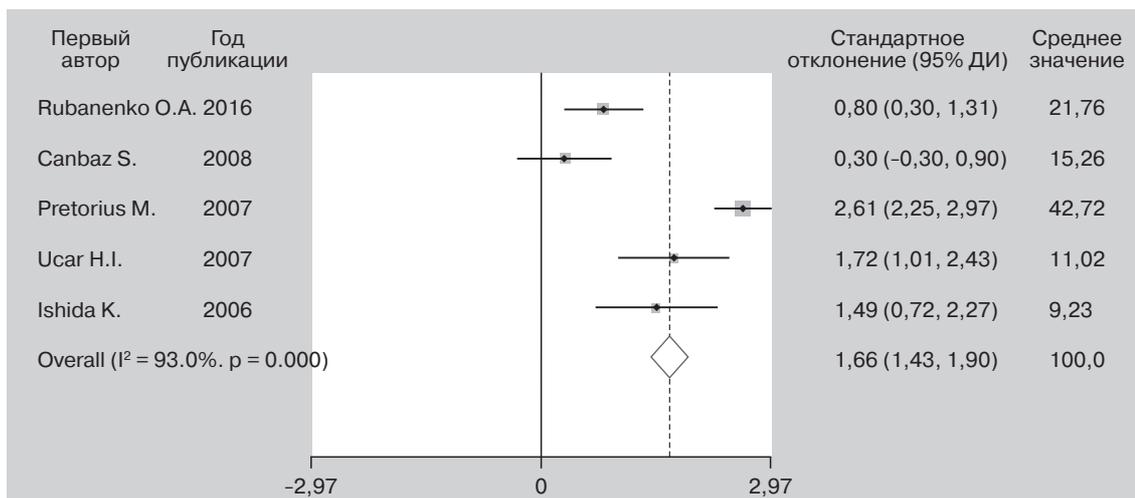


Рис. 3. Forest-график среднего стандартного отклонения взаимосвязи уровня ИЛ-6 и ПОФП [30]

включены 509 пациентов, с целью выявления независимых предикторов развития ПОФП после операции КШ. Множественный логистический регрессионный анализ выявил 6 предикторов: возраст 61 года и старше, диаметр левого предсердия 49 мм и более, диаметр правого предсердия 45 мм и более, количество шунтов 3 и более, уровень мочевины в сыворотке 226 мкмоль/л и более и уровень ИЛ-6 166 нг/мл и более через 12 ч после операции. AUC-модель составляла 0,78 и 0,77. В результате это позволило разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ПОФП. Таким образом, определение уровня ИЛ-6 можно считать независимым предиктором в развитии ПОФП после коронарного шунтирования [31].

Взаимосвязь развития ПОФП и системного воспаления показаны в эксперименте Qiongfeng Wu et al. Авторы оценивали действие колхицина против ПОФП на модели стерильного перикардита у крыс. Перикардит индуцировали эпикардiallyм нанесением стерильного талька. Лечение колхицином или растворителем начинали за 1 день до перикардитомии. Фибрилляцию предсердий индуцировали чреспищеводной импульсной стимуляцией на 3-й день после операции. Лечение колхицином уменьшало продолжительность ФП и вероятность индукции ФП у крыс. Между тем высвобождение ИЛ-1 β (4–24 ч) и ИЛ-6 (4–72 ч) в предсердиях после операции значительно ингибировалось колхицином. Показано, что колхицин предотвращает ФП у крыс за счет ингибирования индуцированного ИЛ-1 β высвобождения ИЛ-6 и последующего фиброза предсердий [32].

Заключение

Таким образом, ПОФП остается наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца после кардиохирургических операций, оказывающим негативное влияние на ранние и отдаленные результаты лечения. Системное воспаление играет одну из ключевых ролей в развитии атеросклеротического процесса и, как следствие, ИБС, требующей хирургической реваскуляризации. Клеточные механизмы развития ПОФП остаются актуальным вопросом, требующим дальнейших исследований. Повышение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков, проанализированное в крупных исследованиях, свидетельствует о существенной роли воспаления в развитии ПОФП. У пациентов с развитием ПОФП после кардиохирургического вмешательства повышены риски возникновения тромбоэмболических событий в течение 1 года и более, что является мощным модификатором результатов операции. Поэтому выявление предикторов развития ПОФП необходимо для улучшения ранних и отдаленных результатов кардиохирургической операции. Выявление группы риска развития ПОФП позволит своевременно начать профилактику, антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, а, возможно, и противовоспалительную.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Голухова Е.З. Отчет о научной и лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра сер-

- дечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2021 год и перспективы развития. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2022; спецвыпуск (23): 12–111. DOI: 10.24022/1810-0694-2022-23S
- Golukhova E.Z. Report on the scientific and clinical activity of Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery for 2021 and development prospects. *The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases*. 2022; 23 (Special Issue) (in Russ.). DOI: 10.24022/1810-0694-2022-23S
2. Muhammad S. Khan, Kennosuke Yamashita, Vikas Sharma et al. Perioperative biomarkers predicting postoperative atrial fibrillation risk after coronary artery bypass grafting: a narrative review. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2020; 34 (7): 1933–41. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.09.022
 3. 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
 4. Andrade J., Macle L., Verma A. et al. Comment on «The Canadian Cardiovascular Society 2018 guideline update for atrial fibrillation – a different perspective». *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2020; 22 (3): 1–2. DOI: 10.1017/cem.2019.487
 5. Auer J., Lamm G. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New Engl. J. Med.* 2021; 385 (11): 1053. DOI: 10.1056/NEJMc2111008
 6. Estella M. Davis, Kathleen A. Packard, Daniel E. Hilleman. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (7): 274–318. DOI: 10.1592/phco.30.7.749
 7. Greenberg J.W., Lancaster T.S., Schuessler R.B. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 52 (4): 665–72. DOI: 10.1093/ejcts/ezx039
 8. 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): 125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
 9. Eikelboom R., Sanjanwala R., Le M.-L. et al. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2021; 111 (2): 544–54. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.104
 10. Мингалимова А.Р., Драпкина О.М., Сагиров М.А. и др. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21 (3): 99–107. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3094
 - Mingalimova A.R., Drapkina O.M., Sagirov M.A. et al. Inflammatory continuum in the pathogenesis of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21 (3): 99–107 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3094
 11. Jarlborg M., Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints. *Cytokine*. 2022; 149: 155742. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155742
 12. Lowres N., Mulcahy G., Jin K. et al. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018; 26 (3): 504–11. DOI: 10.1093/icvts/ivx348
 13. Lee S.-H., Kang D.R., Uhm J.-S. et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am. Heart J.* 2014; 167 (4): 593–600. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.010
 14. Lin M.H., Kamel H., Singer D.E. et al. Perioperative/postoperative atrial fibrillation and risk of subsequent stroke and/or mortality. *Stroke*. 2019; 50 (6): 1364–71. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023921
 15. Hernandez A.V., Kaw R., Pasupuleti V. et al. Association between obesity and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac operations: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (3): 1104–16. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.029
 16. Phan K., Ha H.S.K., Phan S. et al. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 48 (6): 817–24. DOI: 10.1093/ejcts/ezu551
 17. Fisman E.Z., Benderly M., Esper R.J. et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (1): 14–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.045
 18. Бокерия Л.А., Бжихшиев З.Ю., Гафуров Ф.С. Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: выбор стратегии и оптимального лечения. *Анналы аритмологии*. 2020; 17 (3): 194–203. DOI: 10.15275/annaritm.2020.3.5
 - Bockeria L.A., Bzhikshiev Z.Yu., Gafurov F.S. Atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: selecting the right patient and the optimal strategy. *Annaly Arimologii*. 2020; 17 (3): 194–203 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2020.3.5
 19. Leboube S., Paccalet A., Da Silva C.C. et al. Soluble C-Met as a biomarker of clinical outcomes after STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021; 77 (18): 2348–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.03.015
 20. Rai H., Collieran R., Cassese S. et al. Association of interleukin 6-174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis. *Inflammation Research*. 2021; 70: 1075–87. DOI: 10.1007/s00111-021-01505-7
 21. Mohammadpanah M., Heidari M.M., Khatami M., et al. Relationship of hypomethylation CpG islands in interleukin-6 gene promoter with IL-6 mRNA levels in patients with coronary atherosclerosis. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2020; 12 (3): 214–221. DOI: 10.34172/jcvtr.2020.37
 22. Weymann A., Ali-Hasan-Al-Saegh S., Popov A.-F. et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. *Kardiolog. Pol.* 2018; 76 (1): 107–18. DOI: 10.5603/KPa2017.0179
 23. Бокерия Л.А., Бжихшиев З.Ю. Патологические механизмы и подходы к терапии когнитивных нарушений у больных с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2020; 17 (1): 38–45. DOI: 10.15275/annaritm.2020.1.5
 - Bockeria L.A., Bzhikshiev Z.Y. Pathophysiological mechanisms and therapeutic management of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Annaly Arimologii*. 2020; 17 (1): 38–45 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritm.2020.1.5
 24. Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Шукин Ю.В. и др. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (7): 72–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3896
 - Rubanencko O.A., Rubanencko A.O., Shchukin Yu.V. et al. Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (7): 72–9 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3896

25. Aranki S.F., Shaw D.P., Adams D.H. et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996; 94: 390–7. DOI: 10.1161/01.cir.94.3.390
26. Gorav Batra, Tatevik Ghukasyan Latic, Johan Lindbäck et al. Interleukin 6 and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and chronic coronary syndrome. *JAMA Cardiol*. 2021; 6 (12): 1440–5. DOI: 10.1001/jamacardio. 2021.3079
27. Dobrev D., Aguilar M., Hejman J. et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol*. 2019; 16 (7): 417–36. DOI: 10.1038/s41569-019-0166-5
28. Pretorius M., Murray K.T., Chang Yu. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (10): 2805–12. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b8be2
29. 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
30. Fangqin Wu, Xinwei Feng, Ying Wu 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
31. Xinwei Feng, Fangqin Wu, Ying Wu, et al. A prediction rule including interleukin-6 in pericardial drainage improves prediction of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2022; 36: 1975–84. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.09.048
32. Qiongfeng Wua, Huixia Liuc, Jie Liaoa 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

Поступила 15.02.2022

Принята к печати 13.03.2022