



Изменения лейкоцитарного звена и роль гематологических индексов при сердечно-сосудистых заболеваниях: фокус на хирургическую реваскуляризацию миокарда (обзор литературы)

Кузьмичкина М. А., Кавешников В. С.

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний неизбежно влечет увеличение количества проводимой ежегодно хирургической реваскуляризации миокарда. В связи с этим очевиден возрастающий риск послеоперационных осложнений. Целью работы явился анализ доступных литературных источников относительно изучения системного воспалительного ответа (СВО) при сердечно-сосудистых заболеваниях с акцентом на коронарное шунтирование (КШ). Исследование механизмов СВО после кардиохирургических операций позволило предпринять попытки подавления активности цитокинового шторма. Основная значимость лейкоцитов в запуске СВО послужила причиной изучения прогностического значения уровня лейкоцитов, как в послеоперационном, так и в дооперационном периоде. В статье отражены данные касательно роли гематологических маркеров и индексов. Кроме того, представлены результаты исследований о значении нормального высокого уровня лейкоцитов в дооперационном периоде, поскольку в такой группе лиц, перенесших КШ, отмечался негативный прогноз. Оставаясь широкодоступным и недорогим методом, оценка лейкоцитарной формулы, а также рассчитываемые гематологические индексы, приобретают предиктивное значение послеоперационных осложнений и исходов.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, хирургическая реваскуляризация, системный воспалительный ответ, лейкоциты.

Отношения и деятельность: нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Кузьмичкина М. А.* — к.м.н., н.с., лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-5587-3947, Кавешников В. С. — к.м.н., в.н.с., лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-0211-4525.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kuzmariakuz@gmail.com

Г — глюкоза, Г/Л-С — соотношение глюкозы к лимфоцитам, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, Л/М-С — соотношение лимфоцитов к моноцитам, Лф — лимфоциты, М/Л-С — соотношение моноцитов к лимфоцитам, Мн — моноциты, Н/Л-С — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, Нф — нейтрофилы, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое почечное повреждение, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПИТ — палата интенсивной терапии, ППС — постперикардиотомный синдром, РС — работающее сердце, СВО — системный воспалительный ответ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, Т/Л-С — соотношение тромбоцитов к лимфоцитам, Тр — тромбоциты, Эр — эритроциты, ФП — фибрилляция предсердий, AISI — совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation), SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response index), ΔWBC — разница между послеоперационным пиковым уровнем лейкоцитов и дооперационным.

Рукопись получена 12.01.2024

Рецензия получена 24.03.2024

Принята к публикации 22.08.2024



Для цитирования: Кузьмичкина М. А., Кавешников В. С. Изменения лейкоцитарного звена и роль гематологических индексов при сердечно-сосудистых заболеваниях: фокус на хирургическую реваскуляризацию миокарда (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3S):5755. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5755. EDN KCVAUV

Changes in the leukocyte component and the role of hematological indices in cardiovascular diseases: focus on surgical myocardial revascularization (literature review)

Kuzmichkina M. A., Kaveshnikov V. S.

The high prevalence of cardiovascular diseases inevitably entails an increase in the number of annual surgical myocardial revascularization procedures. In this regard, the increasing risk of postoperative complications is obvious. The aim of this work was to analyze the available literature on the study of the systemic inflammatory response (SIR) in cardiovascular diseases with an emphasis on coronary artery bypass grafting (CABG). The study of the mechanisms of SIR after cardiac surgery allowed attempts to suppress the activity of the cytokinin storm. The main significance of leukocytes in the initiation of SIR served as the reason for studying the prognostic value of the leukocyte level, both in the postoperative and preoperative periods. The article reflects data on the role of hematological markers and indices. In addition, the results of studies on the significance of a normal high level of leukocytes in the preoperative period are presented, since a negative prognosis was noted in such a group of people who underwent CABG. While remaining a widely accessible and inexpensive method, the assessment of the leukocyte formula, as well as the calculated hematological indices, acquire predictive value for postoperative complications and outcomes.

Keywords: coronary bypass surgery, surgical revascularization, systemic inflammatory response, leukocytes.

Relationships and Activities: none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Kuzmichkina M. A.* ORCID: 0000-0002-5587-3947, Kaveshnikov V. S. ORCID: 0000-0002-0211-4525.

*Corresponding author:
kuzmariakuz@gmail.com

Received: 12.01.2024 **Revision Received:** 24.03.2024 **Accepted:** 22.08.2024

For citation: Kuzmichkina M. A., Kaveshnikov V. S. Changes in the leukocyte component and the role of hematological indices in cardiovascular diseases: focus on surgical myocardial revascularization (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3S):5755. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5755. EDN KCVAUV

Ключевые моменты

- С ростом количества кардиохирургических вмешательств наблюдается интерес к выявлению особенностей протекания системного воспалительного ответа.
- Продолжает изучаться прогностическое значение нормального дооперационного уровня лейкоцитов среди кардиохирургических пациентов.

Key messages

- With the increasing number of cardiac surgeries, there is interest in identifying the characteristics of the systemic inflammatory response.
- The prognostic value of normal preoperative white blood cell counts among cardiac surgery patients continues to be studied.

Общеизвестным фактом является высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения, которая носит характер пандемии современной эпохи. На сегодняшний день решающая роль в эволюции общей смертности в России отведена ССЗ [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. Хирургический способ лечения ИБС последние десятилетия получил широкое распространение и занял прочные позиции в комплексном лечении пациентов с ИБС. Многочисленными исследованиями убедительно доказано, что хирургическая реваскуляризация миокарда способствует увеличению продолжительности жизни, улучшению качества жизни, снижению риска инфаркта миокарда (ИМ). С целью улучшения ближайшего и отдаленного прогноза после коронарного шунтирования (КШ) учеными повсеместно ведутся работы по выявлению предикторов осложнений и неблагоприятных исходов КШ [2]. В последние годы отмечена актуализация проблемы повышения безопасности и эффективности хирургического лечения больных с ИБС [3]. Доказана роль таких предикторов, как возраст на момент операции >60-65 лет, перенесенные ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), почечная недостаточность, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, фракция выброса левого желудочка <50%, многососудистый коронарный атеросклероз [2]. Кардиохирургические операции рассматривают частой причиной возникновения системного воспалительного ответа (СВО). Видение СВО было сформировано в 1991г Bone R, et al. и применимо при септическом воспалении [4]. Изначально воспалительная реакция имеет приспособительное и защитное значение. В последующем СВО стал рассматриваться как универсальная воспалительная реакция вне зависимости от изначального триггера. Наиболее часто СВО наблюдается при механическом повреждении тканей, глобальном и регионарном перфузионном дефиците, микробной инвазии

и формировании абсцессов, наличии ишемизированных, некротизированных тканей, а также при эндотоксемии [5].

Цель данной работы — изучение СВО при операциях КШ, анализ гематологических показателей, обладающих прогностическим значением в отношении нежелательных явлений при хирургической реваскуляризации миокарда.

Методология исследования

Поиск литературных источников осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar, eLibrary. Предпочтительными языками были русский и английский. Включены результаты поиска с 1992 по 2024гг. Критериями отбора клинических исследований являлись: соответствие теме данного обзора литературы; научная новизна исследования (не более 10-летней давности, за исключением редких высокоинформативных работ, носящих историческую ценность); достоверность представленных результатов исследования; высокий методический уровень исследования. Для отбора подходящих публикаций были изучены абстракты и полнотекстовые публикации. Всего было проанализировано 120 источников литературы. Ключевыми словами для поиска литературных источников были: "системный воспалительный ответ", "лейкоциты", "коронарное шунтирование", "гематологические индексы".

Результаты**СВО при КШ**

Последние десятилетия уделяется внимание изучению СВО у пациентов, оперированных на открытом сердце при использовании искусственного кровообращения (ИК), а также на работающем сердце (РС). Исходно активацию СВО при операциях на открытом сердце связывали с негативными эффектами ИК. Стоит отметить, что количество проводимых операций КШ на РС уступает КШ с использованием ИК. Можно было бы предположить, что ограничение использования ИК могло способствовать уменьшению развития серьезных послеоперационных осложнений. Относительно данного положения существуют противоречивые данные. Тщательный анализ ли-

тературных данных показал, что по результатам одних исследований действительно отмечается снижение выраженности СВО при КШ на РС, в то время как иные источники свидетельствуют о схожем течении СВО, вне зависимости от применения ИК [6, 7]. ИК оказывает влияние на развитие СВО путем активации 3 основных механизмов. Основным механизмом, запускающим СВО, считается контакт крови с поверхностью экстракорпорального перфузионного контура с последующей активацией различных клеточных и гуморальных факторов. Выделяют несколько взаимосвязанных путей контактной активации воспалительного каскада во время ИК. При контакте крови с контурами экстракорпорального кровообращения происходит активация клеточного иммунного ответа [8]. Активация каскада комплемента способствует экспрессии селектинов из цитоплазматических вакуолей при экзоцитозе эндотелиальных клеток, в результате чего происходит лейкосеквестрация в малом круге кровообращения. Посредством молекул адгезии нейтрофилы (Нф) плотно прилегают к эндотелию и выходят из кровотока, при этом запускается их дегрануляция. Выделившиеся из Нф эластаза, миелопероксидаза, активные формы кислорода способствуют повреждению эндотелия сосудов и окружающих тканей. Наблюдаемая при использовании ИК активация Нф, макрофагов, моноцитов (Мн), тромбоцитов (Тр) в дальнейшем приводит к их дегрануляции с высвобождением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Цитокиновый шторм способствует активации выработки NO-синтазы с последующими негативными последствиями, запуску коагуляционного каскада [8]. Следующим механизмом рассматривают ишемическое и реперфузионное повреждения, возникающие из-за пережатия аорты, с последующей индукцией воспалительного каскада. Вследствие ишемически-реперфузионного повреждения наблюдается нарушение микроциркуляции тканей, экстравазация жидкости с последующим развитием органной дисфункции. И еще один важный механизм активации СВО — это повреждение слизистого барьера желудочно-кишечного тракта, возникающее вследствие гипоперфузии внутренних органов с последующей транслокацией эндотоксина. Помимо транзитной мезентериальной ишемии ИК способствует развитию ишемии легких. Ишемия легких, а в дальнейшем и реперфузия, способны привести к легочной дисфункции, что может являться пусковым фактором для СВО. Кроме того, возможные перерастяжение или ателектазирование легких также являются факторами риска СВО [9]. Полиорганная недостаточность может быть следствием затянувшегося тяжелого течения СВО.

Значение уровня лейкоцитов при ССЗ

Принимая во внимание ключевую роль лейкоцитов в запуске СВО, нас заинтересовал вопрос

прогностической ценности уровня лейкоцитов при операциях КШ. Интересная работа была выполнена немецкими кардиологами. Изучался вопрос влияния подавления секреции кортизола и катехоламинов посредством высокой грудной эпидуральной анестезии в дополнение к стандартной анестезиологической схеме с использованием ИК для оценки уровня секреции интерлейкина (ИЛ)-10 [10]. В группе пациентов, которым выполнялась эпидуральная анестезия, уровень ИЛ-10 был ниже после операции, однако это не было сопряжено со снижением уровня адреналина или кортизола [10]. В отечественной работе было установлено, что пропופол и морфин способны уменьшать проявления СВО при операциях на сердце, проведенных в условиях ИК [11].

Анализ доступных литературных источников позволил выявить работы, свидетельствующие о роли уровня лейкоцитов как в до-, так и в послеоперационном периоде, а также факторы, влияющие на изменение их уровня. В крупном исследовании датских ученых с вовлечением >104 тыс. человек было установлено, что высокое потребление табака вызывает увеличение количества лейкоцитов, Нф, лимфоцитов (Лф), Мн, гематокрита, гемоглобина и среднего объема эритроцитов (Эр) и снижение средней концентрации гемоглобина в Эр [12]. Риск развития гипертензии повышался на 40% (95% доверительный интервал (ДИ): 12-82%) у лиц с более высоким исходным уровнем лейкоцитов, вероятно, посредством гиперсимпатикотонии и повышенного периферического сосудистого воспаления [13]. Рядом долгосрочных наблюдательных исследований было подтверждено, что уровень лейкоцитов является фактором риска развития ИБС. В исследовании Caerphilly и Speedwell с участием 4860 мужчин было установлено, что уровень лейкоцитов был выше на $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,0001$) среди лиц, у которых в последующем наблюдалось развитие ИБС, причем основной вклад вносил уровень Нф [14]. Не обошли стороной попытки поиска связи уровня лейкоцитов и мозгового инсульта. Semerano A, et al. (2020) представили свои данные, согласно которым повышенный уровень Нф и пониженный уровень Лф коррелируют с худшим 3-месячным исходом, а соотношение Нф к Лф (Н/Л-С), как биомаркер воспалительной реакции, лучше всего предсказывает неблагоприятный исход и смертность [15]. Аналогичные данные были получены исследователями из Кореи [16]. Авторы показали, что в краткосрочном периоде после ишемического инсульта при показателе Н/Л-С $> 2,71$ риск неблагоприятных исходов был значительно выше, чем при Н/Л-С $< 1,84$ [16]. Предполагается, что повышение уровня Нф, как показателя активного воспалительного компонента, связано с тяжестью инсульта и худшим исходом. В свою очередь снижение уровня Лф, как показателя адаптивной регуляции иммунитета,

связано с сильной реакцией на стресс и более высоким риском инфекций после инсульта [15]. Уровень лейкоцитов, являясь предиктором возникновения ИБС, также связан с риском развития острого ИМ. Высокие уровни лейкоцитов при поступлении связаны с неблагоприятным прогнозом после коронарного вмешательства в острой фазе ИМ. Смертность среди таких пациентов была выше, чем среди пациентов с более низким уровнем лейкоцитов [17].

Помимо этого, многочисленными исследованиями доказана прогностическая значимость высокого уровня лейкоцитов со смертностью. Интересен факт повышения смертности в 1,2 раза при повышении уровня лейкоцитов даже в пределах нормальных значений на $1,0 \times 10^9/\text{л}$ [18]. Аналогичные результаты были представлены группой японских ученых [19]. Смертность в 3,2 раза выше при значении лейкоцитов $9,0\text{--}10,0 \times 10^9/\text{л}$, чем при уровне лейкоцитов $4,0\text{--}4,9 \times 10^9/\text{л}$ [19]. Очевиден вывод о том, что лейкоциты являются независимым предиктором смертности от всех причин.

Связь уровня лейкоцитов с послеоперационными осложнениями при кардиохирургических вмешательствах

Выявленная, согласно представленным работам, очевидная диагностическая значимость уровня клеток лейкоцитарного звена позволила направить дальнейший научный поиск среди кардиохирургических пациентов. В крупном проспективном исследовании с участием 10979 пациентов были рассчитаны показатели внутрибольничной смертности и частоты нежелательных явлений [20]. У пациентов с исходным уровнем лейкоцитов $>11,0 \times 10^9/\text{л}$ смертность была выше, чем среди пациентов с уровнем лейкоцитов $<11,0 \times 10^9/\text{л}$. Также было отмечено, что повышение уровня лейкоцитов было связано с увеличением частоты ОНМК, острого почечного повреждения (ОПП), продолжительностью искусственной вентиляции легких >48 ч, пневмонии, сепсиса и глубоких венозных тромбозов [20]. Известно, что ИК инициирует СВО с последующим цитокиновым штормом и активацией Мн [21]. Работы последних лет свидетельствуют о значимости такого показателя, как Н/Л-С. Первым исследованием по определению связи Н/Л-С и постперикардотомным синдромом (ППС) в послеоперационном периоде после КШ с применением ИК была работа турецких ученых. Анализ лабораторных данных в первый день после хирургической реваскуляризации миокарда выявил значимое повышение уровня лейкоцитов ($p<0,001$), Нф ($p<0,001$), Н/Л-С ($p=0,001$) у пациентов с развившимся ППС в сравнении с контрольной группой [22]. Схожее исследование было выполнено канадскими учеными. Оценивался показатель Н/Л-С у кардиохирургических пациентов до и после операции КШ с использованием ИК. Н/Л-С являлся предиктором нежелательных явлений (продлонгация или повтор-

ная госпитализация по кардиологическим причинам) [22]. Если предыдущие работы преимущественно оценивали Н/Л-С после операции, то Perry LA, et al. (2022) выявили повышение Н/Л-С до операции. В крупном метаанализе с участием >13 тыс. пациентов было определено повышение дооперационного уровня Н/Л-С, что было ассоциировано с повышенной как долгосрочной (>30 дней) смертностью (отношение рисков (ОР) 1,56; 95% ДИ: 1,18–2,06), так и краткосрочной смертностью (отношение шансов (ОШ) 3,18; 95% ДИ: 1,90–5,30) [23]. Также известны работы, в которых определена прогностическая значимость такого показателя, как соотношение дооперационного уровня Лф к Мн (Л/М-С) [24]. Показатель Л/М-С $<3,58$ был ассоциирован с более высокой 4-летней смертностью у пациентов после КШ [24]. Интересные данные были получены в работе китайских авторов. Было установлено прогностическое значение обратного соотношения — Мн к Лф (М/Л-С) при развитии послеоперационного делирия. Повышение М/Л-С являлось независимым фактором риска делирия (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,01–1,44; $p=0,0378$) [25]. Влияние ИК на функцию Мн изучалось американскими учеными. Оценивалась пластичность Мн до КШ и через 3 мес. после операции. Снижение пластичности Мн после операции было связано с избытком синтеза макрофагального колониестимулирующего фактора [26]. У пациентов наблюдался иммунологический дефект, подтвержденный повышением титров антител IgG к цитомегаловирусу [26]. Прогностическая значимость Н/Л-С и соотношения Тр к Лф (Т/Л-С) также была изучена среди больных после кардиохирургического вмешательства (КШ, пластика и протезирование клапанов) с применением ИК относительно развития ОПП [27]. Гипоперфузия почек, спровоцированная ИК, способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической системы, что в дальнейшем приводит к сужению сосудов почек и нарушению почечной перфузии. Тр, являясь мощным триггером активации воспалительного ответа, взаимодействуют с Нф, Лф и Мн. Предполагается, что тромбоцитопения при ИК развивается вследствие повышенного потребления Тр при образовании микроэмболов, а также при адгезии Тр к пораженным эндотелиальным клеткам почек. Указанные механизмы определяют дальнейшую ишемию почек и развитие ОПП. В отличие от общего уровня Тр и Лф, Т/Л-С является значимым маркером гиперкоагуляции и гиперактивной воспалительной реакции. Н/Л-С значимо не менялся в периоперационном периоде, у лиц с развившимся ОПП и без него. Т/Л-С значимо снижался через 12 ч после вмешательства, что может служить ранним индикатором ОПП [27]. Отношение глюкозы (Г) к Лф (Г/Л-С) — еще один интересный показатель, предложенный для прогно-

зирования ОПП [28]. Ранее Г/Л-С использовался в качестве прогностического маркера у пациентов с различными видами рака [29]. Ретроспективный анализ 7181 пациента показал, что высокий дооперационный уровень Г/Л-С ($>1,28$) являлся независимым предиктором ОПП [29]. Еще одной работой по выявлению предикторов ОПП было исследование китайских ученых. Ими установлено, что отношение Мн к липопротеинам высокой плотности значительно повышалось у пациентов с ОПП после ИК [30]. Польскими учеными велась работа по изучению влияния ИК на возникновение послеоперационного делирия, а также по поиску прогностических факторов. Постулируется мнение, что повышенный дооперационный уровень моноцитарного хемотаксического протеина-1 независимо связан с послеоперационным делирием, а также с преклонным возрастом (старше 70 лет), предоперационными тревожными расстройствами и длительной интубацией [31]. В китайском исследовании было отмечено, что пациенты с развившимся делирием имели большее время ИК ($149,6 \pm 59,1$ vs $126,7 \pm 48,5$ мин, $p < 0,001$) и время пережатия аорты ($98,7 \pm 51,5$ vs $86,1 \pm 41,6$ мин, $p = 0,010$) [32]. Кроме того, независимым фактором риска делирия были количество CD4+ T-клеток (ОШ 1,005; $p < 0,001$) и отношение CD4/CD8 (ОШ 5,314; $p < 0,001$) [32]. С целью профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции предложены минимизация контура ИК и применение модифицированной ультрафильтрации с целью удаления медиаторов воспаления из крови пациента во время ИК [33]. В исследовании с включением пожилых пациентов, перенесших сердечно-сосудистую операцию, была выявлена связь между пребыванием в палате интенсивной терапии (ПИТ) и соотношением ширины распределения Эр к Лф [34]. Последние годы появились данные относительно "новых" маркеров воспаления: индекса системного иммунного воспаления (SII), индекс СВО (systemic inflammatory response index — SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (aggregate index of systemic inflammation — AISI), обладающие прогностической значимостью в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, с острым коронарным синдромом и после хирургической реваскуляризации миокарда. SII рассчитывается по формуле: количество Тр $\times$ количество Нф / количество Лф, SIRI — количество Нф $\times$ количество Мн / количество Лф, а AISI — количество Нф $\times$ количество Мн $\times$ количество Тр / количество Лф. Изначально данные показатели использовались для оценки выживаемости и степени прогрессирования болезни среди пациентов со злокачественными новообразованиями [35]. Значение $SII \geq 878,057 \times 10^3/\text{мм}^3$ было ассоциировано с продолжительной вентиляцией легких и длительностью пребывания в ПИТ среди лиц после КШ на РС [36].

В случае проведения КШ с ИК пороговым значением SII оказался уровень $\geq 528,715 \times 10^3/\text{мм}^3$. Высокое значение SII было связано с увеличением продолжительности искусственной вентиляции легких, пребывания в отделении интенсивной терапии и пребывания в больнице ($p < 0,05$). Кроме того, высокий SII являлся предиктором использования внутриаортальной баллонной контрпульсации, возникновения фибрилляции предсердий (ФП), остановки сердца, развития острого ИМ и высокой смертности (95% ДИ: 1,883–6,523, $p \leq 0,001$) [37]. Значимыми показателями, используемыми для прогнозирования смертности среди пациентов после КШ на РС, оказались: уровень SIRI $> 5,4$ (ОР 2,05, 95% ДИ: 1,10–3,83, $p = 0,025$), уровень SII > 953 (ОР 3,26, 95% ДИ: 1,81–5,88, $p < 0,001$) и уровень AISI > 663 (ОР 2,82, 95% ДИ: 1,48–5,39, $p = 0,002$) [38]. Многофакторный анализ установил, что SIRI $> 5,4$ был значимым предиктором повышенного риска смертности.

Много работ посвящено исследованию связи изменений лейкоцитарного звена и такого послеоперационного осложнения, как ФП. В некоторых работах сообщается, что дооперационный уровень лейкоцитов может указывать на риск развития новых случаев ФП в послеоперационном периоде. Так, в ранней работе Fontes M, et al. (2009) установили, что двукратное увеличение уровня лейкоцитов до операции было ассоциировано с 7-кратным увеличением риска развития новых случаев ФП, а уровень лейкоцитов $> 7,0 \times 10^9/\text{л}$ ассоциирован с повышением риска развития ФП примерно в 4 раза (ОШ 3,8; $p = 0,03$). Авторы сделали вывод о том, что уровень лейкоцитов до хирургического лечения является предиктором развития ФП в послеоперационном периоде [39]. В то же время было отмечено, что имела тенденция связи наличия ИМ в анамнезе с развитием ФП после операции (ОШ 3,8; 95% ДИ: 0,99–14,9; $p = 0,052$). Учеными постулировалось мнение, что острая послеоперационная воспалительная реакция играет значительную роль в возникновении новых случаев ФП в послеоперационном периоде. В исследование было включено 657 пациентов, из них 277 (42%) с новыми случаями ФП после операции КШ. В данной работе учитывалась разница между послеоперационным пиковым уровнем лейкоцитов и дооперационным (ΔWBC). Такой выбор оценки ΔWBC был обусловлен мнением, что ΔWBC более полно иллюстрирует инициацию воспалительной реакции. Не было выявлено значимой связи между ΔWBC и возрастом, $\Delta\text{Нф}$, $\Delta\text{Лф}$ среди пациентов с возникшей ФП. Многофакторный логистический регрессионный анализ не выявил связи между высоким ΔWBC и впервые возникшей ФП после операции [40]. В вышепредставленных работах учеными были предприняты попытки выявить связь повышенного уровня лейкоцитов, как показателя острой воспали-

тельной реакции, после хирургической реваскуляризации, с возникновением нарушений ритма сердца.

Прогностическая ценность нормального уровня лейкоцитов при КШ

Работ, посвященных роли повышенного количества лейкоцитов в дооперационном периоде, проведено немало, в них логично обоснованы острый воспалительный ответ, связь с повышенным уровнем показателей кардионекроза. Однако, помимо этого, нас заинтересовали работы, указывающие на прогностическую значимость нормального уровня лейкоцитов. В исследовании 2011г приняло участие 1773 пациента, у которых были выявлены стенозирующий атеросклероз сонных артерий, аневризма аорты, заболевания периферических артерий [41]. Группу эндоваскулярного лечения составило 804 пациента (45,3%), хирургическое лечение — 969 (54,7%) пациентов. В исследование включались только пациенты с нормальным уровнем лейкоцитов до операции. По данным авторов, у пациентов, подвергшиеся эндоваскулярному вмешательству, в 2,3, 4,8 и 22 раза чаще случались осложнения ($p=0,004$), большие нежелательные явления ($p=0,003$) или смерть ($p=0,036$), соответственно, в том случае, когда уровень лейкоцитов превышал $7,5 \times 10^9/\text{л}$. Многофакторный анализ показал, что дооперационный нормальный уровень лейкоцитов был независимым предиктором осложнений, больших нежелательных явлений и смерти у пациентов после эндоваскулярных процедур, и только для смерти у пациентов после открытых сосудистых процедур ($p=0,0026$) [41]. Dacey LJ, et al. (2003) также показали, что у пациентов, перенесших КШ, с повышенным нормальным дооперационным уровнем лейкоцитов ($8,0\text{--}9,9 \times 10^9/\text{л}$) смертность была в 1,7 раза выше по сравнению с пациентами с низким дооперационным уровнем лейкоцитов ($\leq 6,0 \times 10^9/\text{л}$) [42]. В другом исследовании среди пациентов, подвергнутых эндоваскулярному лечению аневризмы брюшного отдела аорты ($n=153$) с исходно нормальным уровнем лейкоцитов ($3,5\text{--}10,3 \times 10^9/\text{л}$), оценивали возникновение ОНМК, ИМ и смерти [43]. Логистический регрессионный анализ показал, что дооперационный уровень лейкоцитов является независимым предиктором ИМ, ОНМК и смерти (ОШ 1,328; $p=0,038$), причем каждое увеличение уровня лейкоцитов до операции на $1 \times 10^9/\text{л}$ увеличивает риск крупных сердечно-сосудистых событий на 32,8%. Помимо уровня лейкоцитов также оказывали влияние возраст (ОШ 1,156, $p<0,001$) и курение (ОШ 4,144; $p=0,046$). Дооперационное пороговое значение лейкоцитов, равное $7,3 \times 10^9/\text{л}$, позволяет предсказать ОНМК, ИМ, смерть с чувствительностью 62% и специфичностью 62% (площадь под кривой 0,62) [43]. Израильские ученые в своей работе оценивали прогностическую значимость нормального уровня лейкоцитов до операции у больных,

перенесших КШ [44]. Был выполнен ретроспективный анализ 239 случаев КШ. Исследователями были получены интересные данные. Было выявлено, что дооперационный уровень лейкоцитов $>8,15 \times 10^9/\text{л}$ был ассоциирован с более продолжительной госпитализацией ($z=2,090$; $p=0,03$). Стоит отметить, что в данной когорте женщины были старше ($z=2,920$; $p<0,01$), имели нарушение функции почек ($z=-3,340$; $p<0,01$), в послеоперационном периоде у них чаще наблюдалась ФП ($df\ 2=3,780$; $p=0,05$), а также чаще происходили повторные госпитализации ($df\ 2=5,320$; $p=0,02$) [44]. Китайскими учеными была предпринята попытка оценки трехлетней смертности после перенесенного КШ [45]. Для сбора данных использовалась база, включавшая данные 46520 пациентов, поступивших в критическом состоянии и получавших лечение в ПИТ. Из данной базы были получены данные о 2929 пациентах, которым выполнялась хирургическая реваскуляризация миокарда. Был выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ. В окончательную прогностическую модель в качестве независимых предикторов трехлетней смертности были включены возраст, хроническая сердечная недостаточность, уровень лейкоцитов, SpO_2 , креатинин, заместительная почечная терапия, анионный разрыв ($p<0,05$ для каждого предиктора). На примере данной модели был рассчитан риск смерти для 68-летнего пациента с сердечной недостаточностью, исходным уровнем лейкоцитов $7,3 \times 10^9/\text{л}$, уровнем креатинина $7,6 \text{U/L}$, SpO_2 — 78%, анионным разрывом 20 ммоль/л и без заместительной почечной терапии. Риск смерти в трехлетний период составил 74,3% [45].

В связи с изучением причин и механизмов развития СВО учеными предлагаются пути влияния на него. Было предложено использование колхицина в качестве препарата для лечения ППС. Колхицин ингибирует хемотаксис Нф, отмечается более выраженная индукция противовоспалительных цитокинов [46].

Учитывая доказанную роль ИК в развитии СВО, велись работы по минимизированию его негативных эффектов [32]. Одним из способов подавления воспалительного ответа было использование системы минимального экстракорпорального кровообращения [47]. Применение системы мини-ИК способствовало подавлению активации свертывающей системы и взаимодействию между циркулирующими Мн и Тр с последующим снижением частоты развития послеоперационной ФП, ОПП [48].

Для коррекции дефектов дифференцировки Мн американскими учеными было предложено добавление нейтрализующих антител к колониестимулирующему фактору макрофагов [38].

Прийти к единому мнению о прогностическом значимом уровне лейкоцитов на настоящий момент трудно, поскольку в исследованиях наблюдались раз-

личные категории пациентов, а также значимыми оказались разные уровни лейкоцитов.

Заключение

Учеными активно ведется поиск эффективных способов воздействия на СВО среди кардиохирургических пациентов. Особый интерес представляют данные относительно роли дооперационного уровня лейкоцитов, поскольку представленные работы показали, что даже высокий нормальный уровень лейкоцитов может оказывать негативный прогноз. Выявление пациентов с высоким риском на ранней стадии с помощью подсчета лейкоцитов и ин-

дексов воспаления может оказаться полезным для реализации мер по улучшению клинических результатов КШ, оставаясь экономически не затратным. Обсуждаемые гематологические показатели определяются у всех пациентов, направляемых на кардиохирургические вмешательства, в отличие от других более высокочувствительных биомаркеров воспаления, что дает возможность использовать эти данные в масштабных проспективных исследованиях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bockeria LA, Milievskaya EB, Prynishnikov VV, et al. Cardiovascular surgery — 2021. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2022. p. 397. (In Russ.) Бокерия Л.А., Милевская Е.Б., Прянишников В.В. и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2022. с. 397.
2. Kuzmichkina MA, Serebryakova VN. Disability and return to work among patients undergoing surgical myocardial revascularization. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2020;35(2):44-9. (In Russ.) Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Инвалидность и возврат к труду среди пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(2):44-9. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-2-44-49.
3. Kuzmichkina MA, Serebryakova VN. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. Clinical Medicine (Russian Journal). 2020;98(4):266-74. (In Russ.) Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. Клиническая медицина. 2020;98(4):266-74. doi:10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
5. Vlasov AP, Anaskin SG, Vlasova TI, et al. Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: triggers and organ damage. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2021;4(2):21-8. (In Russ.) Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И. и др. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, орган-ные повреждения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021;4(2):21-8. doi:10.17116/hirurgia202104121.
6. Buziashvili Yul, Koksheneva IV, Samsonova NN, et al. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2015;8(1):4-11. (In Russ.) Бузиашвили Ю.И., Кошкенева И.В., Самсонова Н.Н. и др. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(1):4-11. doi:10.17116/kardio2015814-11.
7. Rubanenko OA. Influence of coronary bypass surgery on the factors of inflammation and myocardial damage in patients with coronary heart disease. Siberian Medical Journal. 2016;140(1):18-22. (In Russ.) Рубаненко О.А. Влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2016;140(1):18-22. EDN: WEFJX.
8. Krichevsky LA, Rybakov VYu, Dvoryadkin AA, Protsenko DN. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2021;3:94-102. (In Russ.) Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Анестезиология и реаниматология. 2021;3:94-102. doi:10.17116/anaesthesiology202103194.
9. Zamani MM, Najafi A, Sehat S, et al. The effect of intraoperative lung protective ventilation vs conventional ventilation, on postoperative pulmonary complications after cardiopulmonary bypass. J Cardiovasc Thorac Res. 2017;9(4):221-8. doi:10.15171/jcvtr.201738.
10. Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD006715. doi:10.1002/14651858.CD006715.pub3.
11. Adzhigaliev RR, Bautin AE, Pasyuga VV. The influence of anesthesia components on systemic inflammatory response during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Article. Annals of Critical Care. 2019;4:73-80. (In Russ.) Аджи加利ев Р.Р., Баутин А.Е., Пасюга В.В. О влиянии компонентов анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;4:73-80. doi:10.21320/1818-474X-2019-4-73-80.
12. Pedersen KM, Çolak Y, Ellervik C, et al. Smoking and Increased White and Red Blood Cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(5):965-77. doi:10.1161/ATVBAHA.118.312338.
13. He P, Yang C, He D, et al. Blood Lead, Systemic Inflammation, and Blood Pressure: Exploring Associations and Mediation Effects in Workers Exposed to Lead. Biol Trace Elem Res. 2021;199(7):2573-81. doi:10.1007/s12011-020-02397-0.
14. Li S, Qiu H, Lin Z, et al. The Early Predictive Value of Circulating Monocytes and Eosinophils in Coronary DES Restenosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:764622. doi:10.3389/fcvm.2022.764622.
15. Semerano A, Strambo D, Martino G, et al. Leukocyte Counts and Ratios Are Predictive of Stroke Outcome and Hemorrhagic Complications Independently of Infections. Front Neurol. 2020;11:201. doi:10.3389/fneur.2020.00201.
16. Kim MS, Heo MY, Joo HJ, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Short-Term Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(2):898. doi:10.3390/ijerph20020898.
17. Tuxun M, Zhao Q, Xiang Y, et al. Predicting value of white cell count and total bilirubin on clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction following percutaneous coronary intervention: a cohort study. BMJ Open. 2020;10(2):e031227. doi:10.1136/bmjopen-2019-031227.
18. Sun T, Shen H, Guo Q, et al. Association between Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio and All-Cause Mortality in Critically Ill Patients with Coronary Artery Disease. Biomed Res Int. 2020;2020:8137576. doi:10.1155/2020/8137576.
19. Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H, et al. White blood cell count and risk of all-cause and cardiovascular mortality in nationwide sample of Japanese — results from the NIPPON DATA90. Circ J. 2007;71(4):479-85. doi:10.1253/circj.71.479.
20. Mahmood E, Knio ZO, Mahmood F, et al. Preoperative asymptomatic leukocytosis and postoperative outcome in cardiac surgery patients. PLoS One. 2017;12(9):e0182118. doi:10.1371/journal.pone.0182118.
21. Borisenko DV, Ivkin AA, Shukevich DL. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2):113-24. (In Russ.) Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):113-24. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124.
22. Gawdat K, Legere S, Wong C, et al. Changes in Circulating Monocyte Subsets (CD16 Expression) and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Observed in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Front Cardiovasc Med. 2017;4:12. doi:10.3389/fcvm.2017.00012.
23. Perry LA, Liu Z, Loth J, et al. Perioperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Mortality After Cardiac Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022;36(5):1296-303. doi:10.1053/j.jvca.2021.07.001.
24. Zhou Z, Liang M, Wu H, et al. Preoperative Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Prognostic Predictor of Long-Term Mortality in Cardiac Surgery Patients: A Propensity Score Matching Analysis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:639890. doi:10.3389/fcvm.2021.639890.
25. Su X, Wang J, Lu X. The association between Monocyte-to-Lymphocyte ratio and post-operative delirium in ICU patients in cardiac surgery. J Clin Lab Anal. 2022;36(7):e24553. doi:10.1002/jcla.24553.
26. Zawadka M, Wahome J, Osziel H, et al. Long-term alterations in monocyte function after elective cardiac surgery. Anaesthesia. 2017;72(7):879-88. doi:10.1111/anae.13868.

27. He W, Zhou Y. The platelet-lymphocyte ratio is a promising predictor of early postoperative acute kidney injury following cardiac surgery: a case-control study. *Ann Transl Med.* 2021;9(24):1751. doi:10.21037/atm-21-6012.
28. Li L, Zou G, Liu J. Preoperative Glucose-to-Lymphocyte Ratio is an Independent Predictor for Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Patients in Intensive Care Unit. *Int J Gen Med.* 2021;14:6529-37. doi:10.2147/IJGM.S335896.
29. Zhong A, Cheng CS, Kai J, et al. Clinical Significance of Glucose to Lymphocyte Ratio (GLR) as a Prognostic Marker for Patients With Pancreatic Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:520330. doi:10.3389/fonc.2020.520330.
30. Huang W, Wang L, Wan X. Monocyte to high density lipoprotein ratio in patients with acute kidney injury after cardiac surgery. *Perfusion.* 2023;38(1):172-7. doi:10.1177/02676591211041945.
31. Kazmierski J, Miller P, Pawlak A, et al. Elevated Monocyte Chemoattractant Protein-1 as the Independent Risk Factor of Delirium after Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(8):1587. doi:10.3390/jcm10081587.
32. Li X, Cheng W, Zhang J, et al. Early alteration of peripheral blood lymphocyte subsets as a risk factor for delirium in critically ill patients after cardiac surgery: A prospective observational study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:950188. doi:10.3389/fnagi.2022.950188.
33. Ivkin AA, Grigoriev EV, Shukevich DL. Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2021;14(2):168-74. (In Russ.) Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(2):168-74. doi:10.17116/kardio202114021168.
34. Katipoglu B, Aydinli B, Demir A, et al. Preoperative red cell distribution width to lymphocyte ratio as biomarkers for prolonged intensive care unit stay among older patients undergoing cardiac surgery: a retrospective longitudinal study. *Biomark Med.* 2022;16(14):1067-75. doi:10.2217/bmm-2022-0341.
35. Xia Y, Xia C, Wu L, et al. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *J. Clin. Med.* 2023;12(3):1128. doi:10.3390/jcm12031128.
36. Parmana IMA, Boom CE, Poernomo H, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prolonged Mechanical Ventilation and Intensive Care Unit Stay After off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Single-Center Retrospective Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:353-61. doi:10.2147/VHRM.S409678.
37. Parmana IMA, Boom CE, Poernomo H, et al. High Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index Values Significantly Predicted Poor Outcomes After on-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *J Inflamm Res.* 2024;17:755-64. doi:10.2147/JIR.S449795.
38. Urbanowicz T, Michalak M, Olasińska-Wisniewska A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells.* 2022;11(7):1124. doi:10.3390/cells11071124.
39. Fontes ML, Amar D, Kulak A, et al. Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(4):484-7. doi:10.1053/j.jvca.2009.01.030.
40. Jacob KA, Buijsrogge MP, Frencken JF, et al. White blood cell count and new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017;228:971-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.038.
41. Amaranto DJ, Wang EC, Eskandari MK, et al. Normal preoperative white blood cell count is predictive of outcomes for endovascular procedures. *J Vasc Surg.* 2011;54(5):1395-403.e2. doi:10.1016/j.jvs.2011.04.063.
42. Dacey LJ, DeSimone J, Braxton JH, et al. Preoperative white blood cell count and mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):760-4. doi:10.1016/s0003-4975(03)00675-1.
43. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Tzimas P, et al. Relationship between normal preoperative white blood cell count and major adverse events after endovascular repair for abdominal aortic aneurysm: results of a pilot study. *J Clin Anesth.* 2017;36:201-5. doi:10.1016/j.jclinane.2016.10.032.
44. Aizenshtein A, Kachel E, Liza GR, et al. Effects of Preoperative WBC Count on Post-CABG Surgery Clinical Outcome. *South Med J.* 2020;113(6):305-10. doi:10.14423/SMJ.0000000000001100.
45. Zhang H, Tian W, Sun Y. A novel nomogram for predicting 3-year mortality in critically ill patients after coronary artery bypass grafting. *BMC Surg.* 2021;21(1):407. doi:10.1186/s12893-021-01408-8.
46. Diakova ML, Shipulin VM, Svirko YS, et al. Systemic inflammatory response in cardiac surgery: possibilities of using colchicine. *Kardiologia.* 2023;63(7):39-46. (In Russ.) Дьякова М.Л., Шипулин В.М., Свирко Ю.С. и др. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии: возможности применения колхицина. *Кардиология.* 2023;63(7):39-46. doi:10.18087/cardio.2023.7.n2229.
47. Farneti PA, Sbrana S, Spiller D, et al. Reduction of blood coagulation and monocyte-platelet interaction following the use of a minimal extracorporeal circulation system (Synergy) in coronary artery bypass grafting (CABG). *Perfusion.* 2008 Jan;23(1):49-56. doi:10.1177/0267659108091336.
48. Ranucci M, Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 10):S1480-S1488. doi:10.21037/jtd.2019.01.27.