

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.132.2-089.86-078.33

Ю. В. Байракова¹, Я. В. Казачек¹, О. В. Груздева¹, Т. Ю. Сергеева¹, А. М. Григорьев², С. В. Иванов¹**ДИНАМИКА С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ПРОЦЕССЕ ШУНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАН, Кемерово; ²ГБУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Целью настоящего исследования явилась оценка прогностического значения переперационного уровня С-реактивного белка (СРБ) в развитии послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ). Обследовано 99 пациента со стабильными формами ИБС, подвергшихся плановому КШ. Средний возраст пациентов составил 58,00±4,19 года. Всем больным провели прямую реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК). Пациенты разделены на группы в зависимости от наличия сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений. 1-я группа – больные с неосложненным послеоперационным периодом (42 человека – 42%). 2-я группа – пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (57 человек – 58%), из 2-й группы была выделена подгруппа с развитием в послеоперационном периоде фибрилляции предсердий (24 пациента). Концентрацию СРБ определяли в сыворотке крови за 1 сут до операции, на 1-е и 7-е сутки после операции. Послеоперационный период при проведении КШ в условиях ИК характеризуется активацией воспалительной реакции, оцененной концентрацией СРБ. Дооперационный уровень СРБ может быть использован в качестве прогностического маркера развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности послеоперационной фибрилляции предсердий после выполнения КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, С-реактивный белок, послеоперационные осложнения, фибрилляция предсердий

Yu. V. Bayrakova, Ya. V. Kazatchek, O. V. Gruzdeva, T. Yu. Sergeyeva, A. M. Grigoriyev, S. V. Ivanov

THE DYNAMICS OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE PROCESS OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

The article presents the assessment of prognostic value of perioperative level of C-reactive protein in the development of post-operative cardio-vascular complications in patients with ischemic heart disease and underwent coronary artery bypass grafting. The sample consisted of 99 patients with stable forms of ischemic heart disease and underwent the planned coronary artery bypass grafting. The average age of patients was 58±4.19 years. All patients were applied direct revascularization of myocardium in conditions of artificial blood circulation. The patients were divided on the groups depending on occurrence of post-operational cardio-vascular complications. The group 1 consisted of 42 patients with non-complicated post-operational period (42%). The group 2 consisted of 57 patients with cardio-vascular complications and included the subgroup of 24 patients with fibrillation of atriums developed in post-operational period. The concentration of C-reactive protein was analyzed in blood serum one day before the operation and at first and seventh days after operation. The post-operative period after application of coronary artery bypass in conditions of ischemic heart disease is characterized by activation of inflammation reaction evaluated by concentration of C-reactive protein. The pre-operation level of C-reactive protein can be used as prognostic marker of development of cardio-vascular complications, post-operative fibrillation of atriums after application of coronary artery bypass in particular.

Key words: coronary artery bypass, C-reactive protein, post-operational complication, fibrillation of atriums

В мировой практике самым распространенным кардиохирургическим вмешательством является коронарное шунтирование (КШ), эффективность которого при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) не вызывает сомнения [8]. За последнее время значительно снизилась госпитальная летальность, несмотря на то что повышается исходное тяжелое состояние пациента: увеличивается количество лиц пожилого возраста, чаще среди кандидатов на КШ появляются женщины, пациенты, страдающие сахарным диабетом (СД) [1]. Однако

проблема профилактики послеоперационных осложнений далека от разрешения. Приведенные факты диктуют необходимость поиска информативных методов, позволяющих эффективно выявлять группу высокого риска развития осложненного течения периперационного периода при выполнении КШ.

Исследования последних лет доказали важность оценки маркеров воспаления в определении прогноза как здоровых людей, так и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ряде работ представлена диагностическая и прогностическая роль С-реактивного белка (СРБ). Показано, что его определение может быть полезно для выделения группы высокого риска развития артериальной гипертензии, СД, атеросклероза [18]. Кроме того, являются перспективными исследования, направленные на использование СРБ в качестве критерия неблагоприятного прогноза у пациентов с острыми коронарными событиями [9], фибрилляцией предсердий

Для корреспонденции:

Байракова Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза
Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульв., 6
Телефон: 8(3842)64-33-67
E-mail: bayakovayv@gmail.com

[19], инсультом [7] и другими заболеваниями. Появились первые исследования, направленные на изучение данного маркера в качестве предиктора осложнений при выполнении кардиологических [17] и некардиологических оперативных вмешательств [5].

Вместе с тем роль СРБ в развитии сердечно-сосудистых осложнений после прямой реваскуляризации миокарда изучена недостаточно.

Цель исследования – оценить прогностическое значение предоперационного уровня СРБ в развитии послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и его периоперационную динамику у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ.

Материалы и методы. Обследовано 99 пациентов со стабильными формами ИБС, подвергшихся плановому КШ. Средний возраст пациентов составил $58,00 \pm 4,19$ года. Из обследованных больных было 24 (24%) женщины и 75 (76%) мужчин. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Кемеровского кардиологического диспансера. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после получения информированного согласия пациента.

Критерии включения в исследование: возраст менее 70 лет, наличие стабильной стенокардии напряжения не более III функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не более IА ст. по Василенко–Стражеско, ФК ХСН от I до III.

Критерии исключения из исследования: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, осложнившихся нарушением недостаточности органов и систем выше I стадии, аутоиммунные болезни, желудочковые нарушения ритма сердца более IVa градации по Lown, наличие постоянной, персистирующей и пароксизмальной форм фибрилляции предсердий, клапанные пороки сердца, СД I-го типа. В качестве критериев исключения рассматривалось развитие у пациентов в послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений, как фактора, определяющего повышение СРБ.

На момент включения в исследование стенокардия I ФК диагностирована у 6 (6%), II ФК – у 30 (30%), III ФК – у 63 (64%) пациентов. Признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда (ИМ) выявлены у 75 (76%) человек. СД 2-го типа имел место у 60 (61%) пациентов, артериальная гипертония – у 33 (33%) пациентов.

По данным коронароангиографии, поражение одной коронарной артерии (КА) выявлено у 3 (3%), двух – у 36 (36%), трех – у 60 (61%) пациентов. Проявления мультифокального атеросклероза (МФА) выявлены у 42 (42%) пациентов, из них у 9 (21%) пациентов со стенозами различной степени выраженности артерий нижних конечностей, у 21 (50%) со стенозами брахиоцефальных артерий, и у 12 (29%) пациентов с сочетанием стенозов различных локализаций.

Всем больным провели прямую реваскуляризацию миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК). Длительность ИК в среднем составляла $82,00 \pm 17,39$ мин, период пережатия аорты $54,00 \pm 14,12$ мин, количество шунтов $2,21 \pm 1,0$. Многокомпонентная анестезия обеспечивалась введением фентанила в сочетании с пропофолом и ингаляцией севофлурана в общепринятых дозировках, миоплегия эсмероном. Искусственное кровообращение проводили в условиях нормотермии и гемодилюции на уровне 25–30%. Во время пережатия аорты использовали кровяную холодовую кардиopleгию.

Все обследуемые пациенты были разделены на группы, в зависимости от наличия сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений. В I-ю группу вошли

больные с неосложненным послеоперационным периодом (42 человека – 42%). Во 2-ю группу – пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (57 человек – 58%), из 2-й группы была выделена подгруппа с развитием в послеоперационном периоде фибрилляции предсердий – ФП (24 человека).

Послеоперационной летальности в данной группе пациентов зарегистрировано не было. ССО были представлены острой сердечной недостаточностью, потребовавшей кардиотонической поддержки добутамином в терапевтических дозах в течение 1–3 дней – 30 (53%) пациентов. Развитие послеоперационного ИМ зафиксировано у 3 (5%) пациентов. У 24 (42%) пациентов в послеоперационном периоде зарегистрированы пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий (с медикаментозным восстановлением синусового ритма).

Пациенты с развитием в послеоперационном периоде острой сердечно-сосудистой недостаточности исходно до операции имели фракцию выброса левого желудочка менее 60% ($55 \pm 5,5\%$) в отличие от группы без послеоперационных осложнений ($60,5 \pm 5,5\%$), однако различия недостоверны.

Концентрацию СРБ определяли с помощью высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода с использованием стандартных тест-систем фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. Количественные значения представлены в виде медианы и квартильного отклонения ($Me \pm Q$). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение. Пациенты всех трех групп не различались между собой по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Однако пациенты с неосложненным послеоперационным периодом имели меньший возраст в отличие от пациентов с ССО ($p = 0,01$). Среди пациентов с ССО зарегистрирован больший процент пациентов с СД ($p_{1-3} = 0,02$) (табл. 1).

За 24 ч до проведения операции уровень СРБ у обследованных пациентов составил $3,22 \pm 1,42$ мг/л. В 1-е послеоперационные сутки регистрировалось 14-кратное повышение уровня данного маркера – $44,28 \pm 5,58$ мг/л ($p_{1-2} = 0,000$). На 7-е послеоперационные сутки уровень СРБ сохранялся высоким – $33,16 \pm 11,59$ мг/л и превышал дооперационные значения в 11 раз ($p_{1-3} = 0,000$).

В таблице 2 представлена периоперационная динамика концентрации СРБ у пациентов, подвергшихся КШ, в зависимости от развития осложнений послеоперационного периода. Вышеописанная динамика СРБ была характерна для всех анализируемых групп. Не выявлено достоверных различий в концентрации СРБ между группами на 1-е и 7-е послеоперационные сутки. Однако дооперационные уровни СРБ имели достоверные различия: у пациентов с развитием послеоперационных осложнений они оказались выше, чем у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом. Наибольшие значения концентрации СРБ зарегистрированы у пациентов с развитием в послеоперационном периоде пароксизмов ФП/ТП. Концентрация СРБ перед операцией у этих пациентов оказалась в 2 раза выше, чем у пациентов с неосложненным течением КШ.

Проведен анализ клинико-анамнестических факторов, определяющих дооперационный уровень СРБ. Было выявлено, что среди мужчин увеличение числа ИМ в анамнезе коррелирует с дооперационным уровнем СРБ

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика	Без осложнений (1-я) (n = 42)	ФП (2-я) (n = 24)	ССО (3-я) (n = 57)
Возраст, годы	57,0±1,5	60,0±3,0	59,5±5,5
	$p_{1-2} = 0,01$		
Пол:			
мужчины	33 (79)	15 (63)	42 (74)
женщины	9 (21)	9 (37)	15 (26)
Количество ИМ в анамнезе	1,0±0,5	1,0±0,5	1,0±0,5
Наличие артериальной гипертензии	42 (100)	24 (100)	57 (100)
Наличие СД	24 (57)	9 (37)	36 (63)
	$p_{1-3} = 0,02$	$p_{2-3} = 0,005$	
Наличие МФА	18(43)	9 (37)	24 (42)
	$p_{1-2} = 0,03$		
Время ИК, мин	80,0±12,5	85,0±15,5	84,0±12,5
	$p_{1-2} = 0,57$		
	$p_{1-3} = 0,35$		
Время пережатия аорты, мин	55,0±9,75	56,0±12,0	56,0±8,5
	$p_{1-2} = 0,77$		
	$p_{1-3} = 0,73$		
Количество наложенных шунтов	2,0±0,72	2,5±0,75	2,0±0,70
	$p_{1-2} = 0,80$		
	$p_{1-3} = 0,96$		

Примечание. В скобках – проценты.

($R = 0,34$; $p = 0,04$). Наличие и степень выраженности МФА также влияли на дооперационную концентрацию СРБ. Данный факт подтверждают полученные положительные корреляционные связи в группе пациентов с ССО между толщиной комплекса интима-медиа, процентом стеноза периферических артерий, количеством пораженных КА, по результатам коронарографии, с одной стороны, и дооперационным уровнем СРБ – с другой ($R = 0,40$, $p = 0,04$; $R = 0,41$, $p = 0,04$; $R = 0,49$, $p = 0,01$ соответственно).

Далее доказано, что традиционные факторы сердечно-сосудистого риска определяют более высокие значения СРБ на 1-е и 7-е сутки после операции. Так, у пациентов с ССО выявлены корреляционные связи между клинико-анамнестическими характеристиками больных – возрастом пациента, длительностью стенокардии, числом ИМ в анамнезе, индексом массы миокарда левого желудочка, с одной стороны, и уровнем СРБ на первые послеоперационные сутки – с другой ($R = 0,59$, $p = 0,008$; $R = 0,56$, $p = 0,01$; $R = 0,54$, $p = 0,02$; $R = 0,57$, $p = 0,01$ соответственно). В группе пациентов с ССО зарегистрирована отрицательная корреляционная связь между значениями ФВ, оцененной в предоперационном периоде и концентрацией СРБ на 7-е сутки после операции ($R = -0,50$; $p = 0,01$). В тоже время у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода не выявлено такого рода корреляционных связей.

Пациенты с развитием послеоперационных осложнений имели более высокие исходные значения СРБ по сравнению с пациентами без ССО. Наибольшие разли-

чия были достигнуты при сравнении пациентов с развитием послеоперационной ФП и отсутствием ССО. Высокий предоперационный уровень СРБ позволил выделить группу с высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых событий, что является основанием к использованию СРБ в качестве интегрального маркера сердечно-сосудистого операционного риска.

СРБ длительное время считался классическим лабораторным маркером только воспалительного процесса. У здоровых лиц СРБ определяется в крови в следовых концентрациях (0,8–3,0 мкг/мл). При остром воспалении или повреждении тканей синтез СРБ в печени резко возрастает, и его содержание в крови быстро повышается (в сотни раз от исходного уровня) [6]. СРБ в значительном количестве обнаруживают в атеросклеротической бляшке; показано, что концентрация матричной рибонуклеиновой кислоты СРБ в стенке сосуда с атеросклеротической бляшкой в 10 раз выше, чем в печени или здоровом сосуде, что свидетельствует об активном воспалительном процессе в зоне поражения [4].

В 1950 г. зарегистрировано описание серии случаев, где было продемонстрировано повышение уровня СРБ при острой ишемии и некрозе миокарда, причем степень его повышения определялась обширностью некроза [16]. В последующем появилась серия исследований, демонстрирующих связь между концентрацией СРБ и течением ИБС. Так, данные мета-анализа 7 исследований представили 16-летнее наблюдение за 5661 больной в возрасте от 40 до 59 лет, у 506 больных в период наблюдения развился нефатальный ИМ и наступила смерть от ИБС. У лиц с изначально высоким содержанием СРБ в плазме (0,24 мг/100 мл) суммарный риск осложнений ИБС был повышен в среднем в 1,7 раза по сравнению с лицами, у которых концентрация СРБ в плазме не превышала таковой в общей популяции (менее 0,10 мг/100 мл) [14].

В одном из проспективных исследований, проведенных в двух крупных сосудистых центрах Бостона, было доказано, что высокие уровни воспалительных цитокинов и СРБ связаны с повышенным риском ССО и прогрессированием хронической ишемии нижних конечностей, что позиционирует воспаление как универсальный механизм прогрессирования атеросклероза любой локализации [17]. Подтверждением важной роли процессов воспаления в атерогенезе являются данные настоящего исследования, демонстрирующие большое количество полученных положительных корреляционных связей между уровнем СРБ и долей как стенозов периферических артерий, так и пораженных коронарных артерий, по результатам коронарографии.

Таблица 2

Периоперационная динамика СРБ в зависимости от послеоперационных осложнений

Показатель, мг/л	Без осложнений (a) (n = 14)	ФП (b) (n = 8)	ССО(c) (n = 19)
СРБ до операции (1)	2,42±1,20	5,08±1,91	3,97±1,21
	$p_{1-2} = 0,000$	$p_{1-2} = 0,000$	$p_{1-2} = 0,000$
	$p_{a-b} = 0,04$		$p_{a-c} = 0,04$
СРБ – 1-е сутки после операции (2)	45,68±3,34	42,28±7,51	43,86±9,45
СРБ – 7-е сутки после операции (3)	32,40±11,95	38,48±7,88	37,98±13,07
	$p_{1-3} = 0,000$	$p_{1-3} = 0,000$	$p_{1-3} = 0,000$

Таким образом, высокий уровень СРБ прогнозирует риск развития осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (тромбозы шунтов, развитие ИМ, инсультов в послеоперационном периоде) после шунтирующих операций на артериях нижних конечностей. Увеличение продукции СРБ с последующим ростом этого показателя в плазме крови является важным фактором повреждения коронарных артерий и артерий нижних конечностей. Результаты многочисленных и широкомасштабных исследований показали, что уровень СРБ имеет прогностическое значение и позволяет оценить степень риска развития всех сердечно-сосудистых заболеваний и прогнозировать успешность артериальных реконструкций [17]. У больных с исходно повышенным уровнем СРБ существует реальный риск ранних отсроченных осложнений после различных видов шунтирующих операций [3].

В другом исследовании доказано, что существует сильная связь между результатами стентирования – смертностью и уровнем СРБ, в меньшей степени эта связь была с ИМ [13]. М. Almogor и соавт. [11] показали, что постоянно высокий уровень СРБ у пациентов после имплантации стентов коррелирует с частотой неблагоприятных коронарных событий. Подъем уровня СРБ – значимый предиктор смерти при последующем наблюдении после транслюминальной баллонной ангиопластики [2]. Повышение показателя СРБ после стентирования, по мнению авторов, может расцениваться и как прогрессирование атеросклероза в других участках коронарного русла [2].

Большинство из проводимых ранее исследований [10] указывают на то, что предоперационная активность субклинического воспаления «ответственна» за отдаленные результаты вмешательства. Так, в одном из исследований [15] оценена прогностическая роль предоперационного уровня СРБ в отношении отдаленных исходов у 843 больных с КШ. У пациентов с низким предоперационным уровнем СРБ (менее 1,0 мг/л) была значительно выше 12-летняя выживаемость (74,1% против 63%) и меньше – частота фатальных сердечно-сосудистых событий (78%) против 86,7%), в то время как уровень СРБ более 1 мг/л был независимым предиктором поздней смертности от всех причин (ОР 1,6). Показано, что у пациентов, подвергшихся КШ на передней нисходящей артерии, высокий уровень СРБ перед оперативным вмешательством в 6 раз увеличивал 9-месячную смертность [15].

ФП – наиболее частая аритмия, развивающаяся в раннем послеоперационном периоде при выполнении прямой реваскуляризации миокарда. По данным различных авторов, ее частота составляет 30 % после перенесенного КШ [12]. Послеоперационные эпизоды ФП ассоциируются с учащением сердечной недостаточности, развитием почечной дисфункции и инсульта, что prolongирует длительность госпитализации, а также ее стоимость, повышает частоту повторных госпитализаций в послеоперационном периоде [12]. До сих пор отсутствуют надежные предикторы послеоперационной ФП. Недавно продемонстрирована связь послеоперационной

ФП с предоперационным уровнем маркеров воспаления и миокардиальной дисфункции, в частности СРБ и предшественника мозгового натрийуретического пептида [19], что свидетельствует о важной роли воспаления в развитии ФП.

Данные настоящего исследования демонстрируют факт, что дооперационный уровень СРБ определяет риск развития послеоперационных ССО, в частности ФП. Таким образом, высокие значения СРБ, являющиеся отражением субклинического процесса воспаления, имеют важное прогностическое значение в отношении риска развития ССО раннего послеоперационного периода. Прямая реваскуляризация миокарда с использованием искусственного кровообращения является условием для активации неспецифического субклинического воспаления, оцененного концентрацией СРБ. Вместе с тем прогностическое значение в отношении риска развития ранних послеоперационных осложнений имеет уровень СРБ, оцененный в дооперационном периоде. Увеличение данного показателя исходно, до операции, позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития послеоперационных ССО, а именно послеоперационной ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалиани В. М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. Архангельск; 2007.
2. Бокерия Л. А., Ирасханов А. К. Клиническая физиология кровообращения. 2010; 4: 5–9.
3. Гауриленко А. В., Воронов Д. А., Кочетов С. В. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 16 (3): 146–51.
4. Жукова В. А., Шальнова С. А., Метельская В. А. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 90–5.
5. Игитова М. Б., Воробьева Е. В., Осипова И. В. и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 1: 81–6.
6. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В., Фомичева О. А. Сердце. 2003; 2 (4): 90–2.
7. Митьковская Н. П., Герасименко Д. С., Ходосовская Е. В., Карпун Л. В. Медицинский журнал. 2008; 3: 100–2.
8. Ступаков И. Н., Фуфаев Е. Н. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2004; 5 (1): 37–42.
9. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Алешкин В. А. и др. Клиническая медицина. 2008; 1: 27–30.
10. Karp R. B., Laks H., eds. Advances in cardiac surgery. St. Louis; 1995.
11. Almagor M., Keren A., Banai S. Am. Heart J. 2003; 145 (2): 248–53.
12. Arribas-Leal J. M., Pascual-Figal D. A., Tornel-Osorio P. L. et al. Rev. Esp. Cardiol. 2007; 60 (8): 841–7.
13. Bhatt D. L. Am. Heart J. 2004; 147 (6): 945–7.
14. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Br. Med. J. 2000; 312: 199–204.
15. Ferroni P., Basili S., Martini F. et al. J. Invest. Med. 2003; 51: 295–300.
16. Kroop I., Shackman N. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954; 86: 95–7.
17. Owens C. D., Ridker P. M., Belkin M., Hamdan A. D. J. Vasc. Surg. 2007; 45 (1): 2–9.
18. Ross R. N. Engl. J. Med. 1999; 340 (2): 115–26.
19. Sanchez-Quinones J., Marin F., Roldan V., Lip G. Y. H. Quart. J. Med. 2008; 101: 845–61.

Поступила 05.04.12