

Шибeko Н. А., Гелис Л. Г., Медведева Е. А., Островский Ю. П., Шумовец В. В.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
лаборатория хирургии сердца,
г. Минск, Беларусь*

Shibeko N. A., Gelis L. G., Medvedeva E. A., Ostrovsky Yu. P., Shumovets V. V.

RISK STRATIFICATION OF POSTOPERATIVE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROM

*Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology»,
Laboratory of Cardiac Surgery,
Minsk, Belarus*

РЕЗЮМЕ

В статье изложены результаты собственных исследований по созданию классификационных шкал групп риска для лиц с ОКС (183 пациента) с предстоящим коронарным шунтированием в условиях искусственного кровообращения. Разработанные на основе комплексной оценки клинико-инструментальных и биохимических предикторов классификационные шкалы позволяют с более высокой точностью, чем общепринятая шкала EuroSCORE, стратифицировать группы риска и прогнозировать послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения у лиц ОКС с предстоящим коронарным шунтированием.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, независимые предикторы, послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения.

SUMMARY

The article presents our research results in creating risk group stratification scores in patients with ACS (183 patients) with expecting coronary artery bypass in conditions of heart-lung bypass. These scores based on the complex evaluation of clinical instrumental and biochemical predictors allow to stratify groups of risk and predicting postoperative cardiovascular complications in patients with ACS with expecting coronary artery bypass more effectively than common EuroSCORE.

Key words: myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, independent predictors postoperative cardiovascular complications.

Контактная информация:

Шибeko Наталья Александровна	Республиканский научно-практический центр «Кардиология», кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, 220036, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110, E-mail: matsuranat@mail.ru Телефон: +375-17-208-29-77
Медведева Елена Александровна	Несубликанский научно-практический центр «Кардиология», кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, 220036, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110, Телефон: 207-37-79
Гелис Людмила Григорьевна	Республиканский научно-практический центр «Кардиология», доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хирургии сердца 220036, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110, Телефон: 208-49-80
Островский Юрий Петрович	Республиканский научно-практический центр «Кардиология», профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией хирургии сердца 220036, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110, Телефон: 213-60-07
Шумовец Владимир Владимирович	Республиканский научно-практический центр «Кардиология», кандидат медицинских наук, врач-кардиохирург, 220036, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110, Телефон: 208-68-05

Хирургические технологии лечения больных ОКС широко вошли в клиническую практику и составляют высокий удельный вес (38-40%) среди оперированных лиц ИБС. Невзирая на хорошую эффективность прямой реваскуляризации миокарда, число послеоперационных осложнений, по данным многоцентровых кооперативных исследований (BARI, EAST, ERACI, RITA), сохраняется высоким. Операционная летальность у пациентов с ОКС после КШ (коронарного шунтирования) составляет в среднем около 6,8% [1]. Наиболее частой причиной неблагоприятных исходов являются сердечно-сосудистые осложнения, которые занимают лидирующее место в структуре летальности и инвалидизации больных после хирургической реваскуляризации миокарда. Острая сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде наблюдается у 8-10% больных с ОКС, интраоперационный инфаркт миокарда развивается в 5-7,5% случаев, сложные нарушения ритма сердца возникают у 11,5-20% пациентов с ИБС [2, 3].

Существует множество факторов, неблагопри-

ятно влияющих на послеоперационное течение ИБС у лиц с хирургической реваскуляризацией миокарда. При оценке операционного риска наибольшее внимание, как правило, уделяется кардиогенным факторам [4,5]. Периоперационный риск неблагоприятных исходов значительно возрастает у лиц с коморбидными состояниями: сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, рестриктивными и обструктивными заболеваниями легких, энцефалопатией и перенесенными инсультами. Наряду с вышеуказанными клиническими признаками важнейшее значение в развитии послеоперационных осложнений играют биохимические факторы, которым уделяется гораздо меньшее внимание при оценке операционного риска. Между тем известно, что воспалительные маркеры, а также сосудисто-тромбоцитарные и плазменные факторы свертывания крови играют существенную роль в развитии атеротромбоза и коронарных событий [6]. Особая диагностическая роль принадлежит биохимическим маркерам повреждения кардиомиоцитов [7]. Не менее важное прогностическое

значение приобретает мозговой натрийуретический пептид-B [8].

На сегодняшний день практически отсутствуют классификационные шкалы операционного риска, основанные на комплексной оценке кардиогенных и лабораторных факторов. Прежде всего, это касается лиц с острым коронарным синдромом, у которых операционный риск гораздо выше, чем у больных с хронической ИБС. Проблема эффективности хирургического лечения ОКС не может считаться решенной без комплексной прогностической оценки клинико-инструментальных и лабораторных факторов и изучения совместного их влияния как независимых предикторов риска на течение послеоперационного периода и возможности предупреждения осложнений у лиц с предстоящим коронарным шунтированием.

Цель исследования: оценить совместное влияние кардиогенных и биохимических факторов на развитие послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и разработать классификационную шкалу групп риска для лиц ОКС с предстоящим КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное исследование у 183 пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводилась хирургическая реваскуляризация миокарда в ранние сроки заболевания.

После верификации диагноза по клинико-инструментальным и лабораторным признакам, в зависимости от выявленной клинической формы ОКС, все пациенты были разделены на две основные выборки: одна из них состояла из 85 человек с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ), вторая включала 98 человек с диагностированной нестабильной стенокардией (НС). Всем пациентам выполнялось КШ в условиях ИК по неотложным показаниям в ранние сроки заболевания (в первые 3-14 суток). В зависимости от характера течения послеоперационного периода (ПП) каждая из выборок была разделена на 2 группы: 1-я – пациенты с нормальным (без осложнений) течением ПП, 2-я – с осложненным течением ПП. В исследовании изучался риск возникновения следующих конечных точек: летального исхода, периоперационного инфаркта миокарда (ПИМ), острой сердечной недостаточности (ОСН), включавшей кардиальную астму, отек легких и кардиогенный шок, угрожающих жизни нарушений ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) и прово-

димости (полная атриовентрикулярная блокада), комбинированной конечной точки. Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб, анамнез, врачебный осмотр, общеклиническое и биохимическое исследования крови. Клинико-инструментальные и лабораторные исследования проводились при поступлении в стационар, на 2-3 сутки, через 7 дней после оперативного лечения, при выписке и через 1 месяц наблюдения.

Для оценки процессов ремоделирования миокарда по данным ЭХО-КГ вычислялся миокардиальный стресс в систолу (МСс):

$МСс, г/см^2 = 0,334 \times АД_{сисст} \times КСД / ТМЗСс \times (1 + (ТМЗСс / КСД))$, где КСД – конечно-систолический диаметр левого желудочка, ТМЗСс – толщина миокарда задней стенки левого желудочка в систолу.

Локальная сократимость миокарда оценивалась по индексу локальной сократимости: ИЛСМ=общее число баллов/количество сегментов.

С помощью прекардиального картирования (ЭКТГ-60) анализировались суммарные величины ($\Sigma Q, \Sigma qR, \Sigma nST, nT$), характеризующие распространенность ишемического и некротического повреждения миокарда.

Суточное мониторирование ЭКГ с трехканальной записью проводилось на аппарате «Оксфорд».

С помощью селективной коронароангиографии оценивались характер и степень поражения коронарного русла. Для количественной оценки атеросклеротического повреждения коронарных артерий использовался показатель суммарного поражения артерий сердца (СПАС), который вычислялся по формуле Ю. С. Петросяна: СПАС, % = найденное суммарное поражение / 240 × 100, где 240 баллов – условная единица, которая соответствует количеству крови, проходящей через артерии сердца в 1 мин., и отражает суммарную «ценность» всего коронарного кровотока.

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. С помощью однофакторного анализа выделялись признаки, имеющие наибольшее влияние на прогноз развития интересующего события, путем оценки значимости различий между группами с благоприятным и осложненным течением послеоперационного периода по каждому признаку. Для определения независимых предикторов послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и создания классификационной шкалы использовался многофакторный дисперсионный и логистический регрессионный анализ, который позволяет оценить вероятность наступ-

пления изучаемого события. Для оценки качества классификационной шкалы использовалось построение ROC-кривых с оценкой площади (AUC) под кривыми операционных характеристик. Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MSEXCELXP, STATSOFTSTATISTICA 6.0 for Windows, SSPS 14.0 for Windows (модули SSPS Regression Models).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа прооперированных лиц (183 человека) с благоприятным течением послеоперационного периода наблюдалось 86 (47%) человек (27 (14,8%) пациентов с Q-ИМ и 59 (32,2%) лиц с НС), с неблагоприятным – 97 (53%) человек (58 (31,7%) пациентов с Q-ИМ и 39 (21,3%) лиц с НС). При неблагоприятном течении послеоперационного периода у 21 (11,5%) пациента (15 человек с Q-ИМ и 6 лиц с НС) развился периоперационный инфаркт миокарда (ПИМ).

У 64 (35%) больных (36 человек с Q-ИМ, 28 пациентов с НС) послеоперационный период осложнился ОШН, которая включала кардиальную астму, отек легких и кардиогенный шок; возникшие в течение 1-5 суток после КШ. Обход ЛЖ использовался у 2 человек, ВАБК применялось в 28 случаях, длительная (до 5 суток) инотропная поддержка – у 64 пациентов. У 24 (13,1%) пациентов (19 лиц с Q-ИМ, 5 человек с НС) наблюдались жизнеугрожающие нарушения ритма, такие как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, у 8 человек с Q-ИМ – полная атриоventрикулярная блокада, 6 из них потребовалась имплантация постоянной ЭКС. Госпитальная летальность составила 4,4 % (6 (3,3%) пациентов с Q-ИМ и 2 (1,1%) человека с НС). Острая сердечная недостаточность была причиной смерти у 5 умерших больных, острая коронарная недостаточность – у 2 человек. У 1 пациента смерть наступила

в результате некупируемой фибрилляции желудочков. По структуре ранних сердечно-сосудистых осложнений пациенты с НС и Q-ИМ достоверно не различались. Госпитальная летальность и количество осложнений были больше в группе пациентов, исходно имевших Q-инфаркт миокарда, однако, эти различия также статистически не достоверны ($p > 0,05$).

При сравнительной оценке групп по исходным клинико-anamnestическим признакам установлено следующее. Из кардиогенных факторов риска у больных с неблагоприятным течением послеоперационного периода в группе Q-ИМ достоверно чаще встречались ранее перенесенный ИМ ($p = 0,0005$), нарушения ритма сердца ($p = 0,0003$), блокады пучка Гиса ($p < 0,05$), а в группе НС – хроническая аневризма левого желудочка (следствие ранее перенесенного инфаркта) и коморбидные состояния – АГ ($p < 0,05$), сахарный диабет ($p < 0,05$), ХПН ($p = 0,00002$). Пациенты с осложненным послеоперационным периодом достоверно отличались от лиц с нормальным его течением по классу сердечной недостаточности (в группе с ИМ – $p = 0,00007$; с НС – $p < 0,0000001$) и по фракции выброса ЛЖ ($p = 0,02$, $p < 0,001$), соответственно.

Кроме этого, пациенты с развитием ранних послеоперационных осложнений характеризовались большим суммарным поражением коронарных артерий ($p < 0,05$), а не количеством пораженных артерий, и сочетанием КШ с выполнением реконструктивных операций на сердце ($p < 0,05$).

У лиц, исходно имевших острый ИМ, при неблагоприятном течении ПП зоны некроза (nqR – $p = 0,002$) и ишемического повреждения (nST – $p = 0,02$, nT – $p = 0,007$) были статистически значимо больше, чем при благоприятном течении ПП.

Пациенты с НС в группе с неблагоприятным течением ПП достоверно отличались по площади зоны ишемического повреждения (nT – $p < 0,0001$), а также по наличию рубцовой зоны nqR ($p = 0,025$), обусловленной в данной группе пациентов ранее

Таблица 1. Шкала стратификации риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов Q-инфарктом миокарда с предстоящим КШ

Предикторы риска	Баллы
МНП ≥ 735 пг /мл	4
Tnl $\geq 7,5$ нг /мл	3
ФрВл ≥ 250 %	3
ИЛСМ ≥ 2 баллов	2
МСс $\geq 184,4$ г /см ²	1

перенесенными ИМ.

По данным суточного мониторинга ЭКГ пациенты всех групп исходно характеризовались наличием болевой и безболевой ишемии миокарда (ББИМ), желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии в предоперационном периоде. Однако количество ББИМ было достоверно больше, а эктопическая активность была выше ($p=0,00002$) при неблагоприятном течении ПП.

При неблагоприятном течении ПП в группе пациентов, исходно имеющих острый ИМ, уровни тропонина (TnI) ($p<0,000001$), миоглобина ($p=0,0002$), КК фракции МВ ($p=0,006$), мочевины ($p=0,008$), креатинина ($p=0,002$), глюкозы ($p=0,02$), общего холестерина ($p=0,004$), С-реактивного белка (СРБ) ($p<0,000001$), фибриногена ($p=0,000001$), мозговой натрийуретический гормон (МНП) ($p<0,000001$), D-димеров ($p=0,02$), фактора Виллебранда ($p<0,000001$), лейкоцитов ($p=0,007$) СОЭ ($p=0,006$) достоверно выше, чем в группе пациентов с ИМ с благоприятным течением ПП. В группе больных, исходно имевших НС, лабораторные показатели были также достоверно больше у лиц с неблагоприятным течением ПП: мочевина и креатинин ($p<0,000001$), глюкоза ($p=0,0001$), СРБ, фибриноген и МНП ($p<0,000001$), D-димеры ($p=0,0003$), фактор Виллебранда ($p<0,000001$), гемоглобин ($p=0,006$), СОЭ ($p=0,00001$).

Исходя из этого следует, что повышенный уровень дооперационных биохимических показателей, отражающих воспалительную активность, коагуляционный потенциал крови, ХПН, углеводный и липидный обмен также оказывает существенное влияние на развитие неблагоприятных событий в ПП у лиц с ОКС. Из множества изученных клинико-anamnestических, инструментальных и биохимических факторов (72 параметра) методами корреляционного анализа и логистической регрессии нами определены независимые предикторы, на основе которых разработаны классификационные шкалы стратификации групп

риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у лиц Q-ИМ и НС с предстоящим КШ.

На основе проведенной логистической регрессии рассчитан экспонент В, отражающий величину вклада предиктора в развитие неблагоприятного исхода. Наиболее значимыми из них для пациентов с Q-ИМ явились дооперационные значения ТnI, ФрВл, ИЛСМ, МСс. По величине вклада каждого из этих предикторов присваивались баллы, с помощью которых строилась оценочная шкала для стратификации групп операционного риска (таблица 1). Для этого все пациенты с исходным Q-инфарктом миокарда были разделены на терцили. Терциль, которой присваивалось от 0 до 2 баллов, имела низкий риск развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и летальности, терциль с суммой баллов от 3 до 5 – средний риск, а при сумме баллов 6 и более – высокий риск неблагоприятного исхода.

Таким образом, шкала прогноза при Q-ИМ включила дооперационные уровни тропонина I, биохимического маркера некротизированного миокарда в остром периоде инфаркта, фактора Виллебранда, как одного из показателей сосудисто-тромбогенного риска, а также прогностические предикторы МНП, МСс и ИЛСМ, отражающие ишемическую и гемодинамическую дисфункцию миокарда ЛЖ.

Стратификация риска вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией после КШ построена по аналогии со стратификацией операционного риска у больных Q-ИМ. Наиболее весомыми независимыми предикторами, влияющими на неблагоприятный исход у пациентов с НС, оказались исходные величины МНП, СПАС, СРБ, КСИ (таблица 2).

Самым сильным и единственным предиктором, вошедшим в обе шкалы, явился натрийуретический пептид – биомаркер, характеризующий гемодинамическую и ишемическую дисфункцию

Таблица 2. Шкала стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией после КШ

Предикторы риска	Баллы
МНП ≥ 735 пг /мл	3
СПАС ≥ 76 %	2
СРБ $\geq 8,5$ г/л	1
КСИ $\geq 60,3$ мл/м ²	1

миокарда. Существенное влияние на послеоперационное течение и исходы заболевания у лиц НС оказывает дооперационный уровень воспалительного биомаркера СРБ.

Высокой прогностической значимостью для оперируемых пациентов с НС обладает предиктор суммарного поражения артерий сердца (СПАС), отражающий «ценность» коронарного кровотока. Конечный систолический индекс (КСИ) также вошел в классификационную шкалу операционного риска, так как он в большей мере, чем отдельно взятая ФВ ЛЖ, характеризует сократительную и насосную функцию миокарда, что очень важно для прогнозирования неблагоприятных исходов у лиц с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

По своим операционным характеристикам общепринятая шкала EuroSCORE несколько уступает предложенным нами шкалам. При построении ROC-кривой показатель площади под кривой для EuroSCORE составил 0,788 и 0,722 (для Q-ИМ и НС, соответственно), для предложенных нами классификационных шкал операционного риска – 0,912 и 0,886, соответственно. Координаты кривой позволили получить точку разделения с уровнем чувствительности 89,7 и 83,3%, специфичности – 89,8 и 81,0% для предложенных шкал, соответственно, для шкалы EuroSCORE эти уровни составили для пациентов с Q-ИМ (Ч – 68,2%, С – 77,6%), с НС (Ч – 65,1%, С – 75%). По своей прогностической значимости шкала EuroSCORE менее чувствительна и специфична, чем предложенные нами шкалы. Эти различия обусловлены, вероятнее всего тем, что шкала EuroSCORE предназначена для стратификации групп операционного риска преимущественно у лиц с хронической ИБС, а не острыми ее формами (НС и Q-ИМ), которые существенно отличаются по клиническому течению и исходам заболевания. Кроме того, шкала EuroSCORE рассчитана на прогностическую оценку неблагоприятных исходов, а точнее летальности, у кардиохирургических больных после больших реконструктивных операций на сердце, которые в большей мере сопряжены с интраоперационными и экстракардиальными факторами, чем просто КШ. Немаловажным фактором является и то, что основным кардиогенным предиктором операционного риска по шкале EuroSCORE является лишь одна ФВ ЛЖ (<30%), которая не может быть прогностически информативной у пациентов с исходными нормальными ее значениями. Как показали наши исследования, высокоспецифичными кардиальными предикторами риска неблагоприятных исходов у оперированных больных ОКС, кроме ФВ ЛЖ, являются: МСс, ИЛСМ, а также СПАС и КСИ. И, наконец, в шкале EuroSCORE отсут-

ствуют биомаркеры воспалительной активности (СРБ), тромбогенного риска (фактор Виллебранда), некротического повреждения (Тн) и острой ишемии миокарда (МНП), которые, по нашим данным играют важнейшую роль как независимые предикторы послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у лиц с острым коронарным синдромом при КШ в условиях ИК.

Разработанные на основе комплексной оценки клинико-инструментальных и биохимических предикторов классификационные шкалы позволяют с более высокой точностью, чем общепринятая шкала EuroSCORE, стратифицировать группы риска и прогнозировать послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения у лиц ОКС с предстоящим КШ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease: a multicenter randomized trial. *JAMA* 1997; 277(9): 715–721.
2. Cox J.L. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56(3): 405–409.
3. Herlitz J. Death, mode of death, morbidity, and rehospitalization after coronary artery bypass grafting in relation to occurrence of and time since a previous myocardial infarction. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 45 (3):109–113.
4. Frost L. Atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass surgery: epidemiology, risk factors and preventive trials. *Int. J. Cardiol.* 1992; 36 (3): 253–261.
5. Serrano Junior C.V. Prognostic significance of right ventricular dysfunction in patients with acute inferior myocardial infarction and right ventricular involvement. *Clin. Cardiol.* 1995; 18(4): 199–205.
6. Руководство Национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при ОКС и СН. *Лаб. диагностика* 2008;1: 13–32.
7. Carrier M. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69 (2): 435–440.
8. Galvani M., Ferrini D., Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur. J. Heart Failure* 2004; 6 (3): 327–333.