

В.В. Ломиворотов, С.М. Ефремов, В.А. Бобошко, В.А. Шмырев

## Прогностическое значение абсолютного количества лимфоцитов у кардиохирургических пациентов

ФГБУ «ННИИПК  
им. акад. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
630055, Новосибирск,  
ул. Речуновская, 15,  
journal@meshalkin.ru

УДК 616  
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию  
17 января 2013 г.

© В.В. Ломиворотов,  
С.М. Ефремов,  
В.А. Бобошко,  
В.А. Шмырев, 2013

Цель исследования – оценить прогностическую значимость абсолютного количества лимфоцитов (АКЛ) на развитие послеоперационных осложнений и летальность у взрослых пациентов, планово оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). Представлен ретроспективный анализ 1 368 историй болезни пациентов, прошедших плановую хирургическую коррекцию приобретенной патологии клапанов сердца и/или шунтирования коронарных артерий в условиях ИК в 2009 г. Проведен анализ периоперационных характеристик пациентов, госпитальной летальности, послеоперационных осложнений, времени искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также срока пребывания в палате интенсивной терапии (ПИТ) и госпитализации. АКЛ <1 611 кл/мкл ассоциировано с достоверно большей летальностью при однофакторном (ОШ 3,36; ДИ 1,91–5,91;  $p < 0,0001$ ) и многофакторном анализе (ОШ 2,17; ДИ 1,12–4,21;  $p = 0,022$ ). В послеоперационном периоде у пациентов с низким АКЛ отмечалась большая потребность в инотропной поддержке ( $p < 0,001$ ), чаще развивались клинически значимые нарушения ритма сердца ( $p < 0,001$ ), острая почечная недостаточность, требующая проведения эфферентной терапии ( $p < 0,001$ ), большее время ИВЛ ( $p = 0,001$ ), длительное пребывание в ПИТ ( $p < 0,001$ ), увеличение сроков госпитализации ( $p = 0,007$ ). Низкое АКЛ перед операцией является информативным критерием оценки операционного риска у кардиохирургических пациентов. Ключевые слова: абсолютное количество лимфоцитов; оценка риска; летальность; кардиохирургия.

Нутриционная недостаточность (НН) является независимым фактором риска послеоперационных осложнений и смерти пациентов [1]. Однако, несмотря на широкое распространение НН и ее последствий среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в настоящее время универсальной методики оценки нутриционного статуса (НС) не существует. Инструмент скрининга НС кардиохирургических пациентов должен быть простым и легко воспроизводимым. Такой эффективной методикой является субъективная глобальная оценка (СГО), значимость которой в кардиохирургии доказана [2]. Однако существенный недостаток СГО состоит в том, что она основана на субъективных критериях – данных анамнеза и личном впечатлении врача. Среди объективных критериев оценки НС наиболее удобны следующие: уровень альбумина в плазме, индекс массы тела (ИМТ) и абсолютное количество лимфоцитов.

Доказано, что предоперационная гипоальбуминемия у кардиохирургических пациентов является фактором риска развития инфекционных осложнений [3]. Низкий ИМТ является предиктором ранней

летальности, в то время как высокие значения ИМТ – поздней [4]. Однако выраженная задержка жидкости на фоне тяжелой сердечной недостаточности делает ИМТ неинформативным критерием и в данном случае он должен быть дополнен проведением лабораторных тестов.

Абсолютное количество лимфоцитов также служит критерием оценки НС при некоторых патологических состояниях, однако нами не найдено работ, посвященных исследованию АКЛ в кардиохирургии. Известно, что снижение АКЛ является неблагоприятным прогностическим критерием у онкологических больных, у пациентов с диализной хронической почечной недостаточностью (ХПН) [5], а также у пожилых пациентов с переломами шейки бедра [6]. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [7], хронической и острой сердечной недостаточностью [8] прогностически неблагоприятным считается снижение относительного числа лимфоцитов. Цель данного исследования – изучение взаимосвязи АКЛ периферической крови перед операцией и показателей клинического исхода у кардиохирургических пациентов.

## Материал и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезней 1 368 взрослых пациентов, которым выполнялись операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) и/или коррекции приобретенного порока сердца (ППС). Все медицинские данные собраны и систематизированы стандартным образом с использованием таблиц Excel. Все пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от АКЛ перед операцией: I группа <1 000 кл/мкл, II группа – 1 000–1 500 кл/мкл, III группа – 1 501–2 000 кл/мкл, IV группа >2 000 кл/мкл. Анализ крови на содержание лимфоцитов проводился не более чем за трое суток до операции.

Аналізу подверглись демографические данные, факторы риска, периоперационные характеристики, а также показатели течения послеоперационного периода. Пациентам, которым выполнялось шунтирование коронарных артерий, проводилась стратификация риска по шкале EuroSCORE. Летальность определена как госпитальная летальность. Среди других характеристик течения послеоперационного периода проведен анализ частоты развития диализ-зависимой острой почечной недостаточности (ОПН), нарушений ритма сердца, инотропной поддержки, темпа дренажных потерь, инфекционных осложнений, повторных поступлений в палату реанимации.

Все пациенты оперированы в условиях нормотермического ИК. 562 пациентам выполнялось шунтирование коронарных артерий, 670 – коррекция приобретенных пороков сердца, 136 – коррекция порока сердца в сочетании с реваскуляризацией миокарда. Все операции проводились с использованием стандартных анестезиологических и хирургических методик. В качестве премедикации все пациенты получали бензодиазепины; бета-блокаторы принимали вплоть до дня операции. Индукция выполнялась с использованием мидазолама, фентанила, пипекурония бромида. Поддерживающий наркоз до и после ИК обеспечивался ингаляцией севофлюрана или изофлюрана в комбинации с фентанилом. Во время ИК использовали пропофол или мидазолам. Всем пациентам производилась полная срединная стернотомия. Использовали антеградную кристаллоидную фармакохолодовую или кровяную кардиоплегию в зависимости от предпочтений хирурга.

Полученные параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения и в скобках стандартного отклонения; непараметрические данные показаны в виде медианы и в скобках границ межквартильного интервала (МКИ). Качественные признаки описаны простым указанием количества и доли в процентах.

Сравнительный анализ параметрических признаков выполнен с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим поиском межгрупповых различий критерием Стьюдента – Ньюмена – Коулса. Непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа проводился с помощью критерия

Крускала – Уоллиса с последующим поиском межгрупповых различий критерием Коновера. Сравнения качественных признаков проводились точным критерием Фишера – Фримена – Холтера с последующим поиском межгрупповых различий критерием Тьюки. Многофакторный анализ для дихотомической переменной проводился с помощью логистической регрессии.

Для определения точки разделения параметров строилась характеристическая кривая (ROC). Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения параметра. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ . Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы MedCalc версии 11.3.3 (MedCalc Software, Бельгия). Исследование проведено при финансовой поддержке В. Braun Melsungen AG, 34209 Melsungen, Germany.

## Результаты

Основные демографические и периоперационные характеристики и их межгрупповые различия представлены в табл. 1. Данные представлены как количество (%), или среднее  $\pm$  стандартное отклонение, или медиана (25–75 процентиля). Обнаружено, что среди пациентов, у которых абсолютное количество лимфоцитов  $\leq 1 611$  кл/мкл, летальность достоверно выше ( $p < 0,001$ ) (табл. 2 и рисунок). Пациенты, абсолютное количество лимфоцитов которых  $\leq 2 007$  кл/мкл, достоверно чаще нуждались в инотропной поддержке ( $p < 0,001$ ). Кроме того, установлено, что риск возникновения клинически значимых нарушений ритма достоверно выше у пациентов с АКЛ  $\leq 1 998$  кл/мкл ( $p < 0,001$ ). При анализе осложнений и параметров течения послеоперационного периода обнаружено, что среди пациентов с АКЛ  $> 2 000$  кл/мкл имела место наименьшая частота осложнений ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

При однофакторном анализе достоверное влияние на летальность оказывали: возраст (ОШ 1,05; ДИ 1,02–1,08;  $p = 0,0035$ ), АКЛ  $< 1 611$  кл/мкл (ОШ 3,36; ДИ 1,91–5,91;  $p < 0,0001$ ), ХПН (ОШ 2,5; ДИ 1,22–5,12;  $p = 0,0122$ ), уровень общего белка (ОШ 0,95; ДИ 0,91–0,99;  $p = 0,0263$ ); факт выполнения сочетанной операции АКШ и коррекции клапанной патологии сердца (ОШ 3,32; ДИ 1,72–6,40;  $p = 0,0003$ ), продолжительность ИК (ОШ 1,02; ДИ 1,016–1,024;  $p < 0,0001$ ). Отсутствие сахарного диабета, согласно результатам однофакторного анализа, также является предиктором летальности (ОШ 0,14; ДИ 0,02–0,98;  $p = 0,048$ ). Данный результат, на наш взгляд, случаен. Его можно объяснить несопоставимо меньшей представительностью группы умерших по сравнению с выжившими (51 и 1 317 пациентов). При многофакторном анализе влияние на летальность оказывали: возраст (ОШ 1,05; ДИ 1,02–1,09;  $p = 0,0024$ ), АКЛ  $< 1 611$  кл/мкл (ОШ 2,17; ДИ 1,12–4,21;  $p = 0,022$ ), продолжительность ИК (ОШ 1,02; ДИ 1,015–1,025;  $p < 0,0001$ ) (табл. 4).

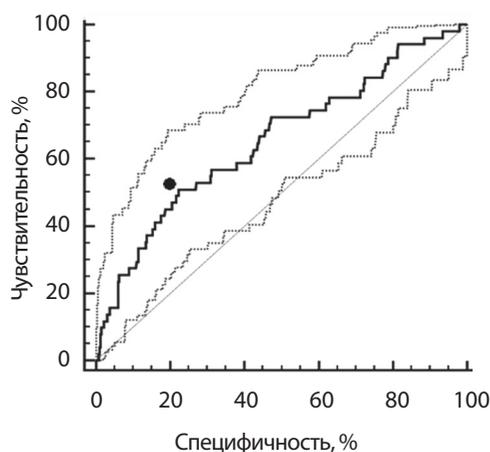
**Таблица 1**  
Основные характеристики исследуемых пациентов

Показатель	Группа 1, n = 40	Группа 2, n = 199	Группа 3, n = 414	Группа 4, n = 715	p
Возраст, лет	55 (9,9)	58 (10,0)	56 (11,3)	56 (10,1)	0,258
Женский пол	19 (48%)	92 (46%)	160 (39%)	227 (32%)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 (7,1)	27,5 (7,1)	26,8 (7,0)	28,4 (6,4)	<0,001
Общий белок, г/л	70,5 (8,9)	72,4 (6,2)	72,8 (5,8)	73,8 (5,7)	0,001
Тип операции					
ППС	31 (77%)	123 (62%)	224 (54%)	292 (41%)	
АКШ	4 (10%)	54 (27%)	147 (36%)	357 (50%)	<0,001
ППС+АКШ	5 (13%)	22 (11%)	43 (10%)	66 (9%)	
Балл EuroSCORE	6,0 (4)	4,0 (5)	4,0 (4)	3,0 (3)	0,024
Диабет	4 (10%)	22 (11%)	39 (9%)	106 (15%)	0,056
ФВ ЛЖ, %	63,5 (15,5)	62,5 (15,0)	62,0 (15,0)	61,0 (15,0)	0,053
ХПН	3 (8%)	17 (9%)	30 (7%)	46 (6%)	0,224
ИК, мин	130,5 (99,5)	100,0 (63,8)	92,0 (68,0)	83,0 (64,0)	<0,001
Окклюзия аорты, мин	90,0 (49,5)	69,0 (57,5)	66,0 (60,0)	57,0 (60,0)	<0,001

**Таблица 2**  
Характеристики ROC кривой. Прогностическая роль АКЛ в развитии послеоперационных осложнений и госпитальной летальности. AUC – площадь под ROC кривой; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Показатель	Точка отсечения для АКЛ	AUC (95% ДИ)	p	Чувствительность, специфичность, %	ОШ (95% ДИ)
Летальность	≤1 611	0,655 (0,629–0,680)	<0,001	51,0 (36,6–65,2) 77,8 (75,4–80,0)	3,63 (2,07–6,39)
Инфекционные осложнения	≤1 970	0,566 (0,539–0,592)	0,058	60,0 (47,6–71,5) 55,4 (52,6–58,1)	1,86 (1,14–3,04)
Инотропная поддержка	≤2 007	0,593 (0,566–0,619)	<0,001	61,3 (54,7–67,5) 54,8 (51,9–57,7)	1,92 (1,44–2,56)
Нарушения ритма сердца	≤1 998	0,579 (0,552–0,605)	<0,001	58,3 (52,7–63,8) 55,5 (52,4–58,5)	1,74 (1,35–2,25)
Кровотечение	≤1 740	0,557 (0,530–0,584)	0,087	39,5 (29,2–50,7) 71,5 (69,0–74,0)	1,64 (1,05–2,57)

Кривая ROC. Точка разделения для АКЛ ≤1 611 кл/мкл с чувствительностью 51,0% и специфичностью 77,8% достоверно делит выписанных и умерших пациентов (OR 3,63; CI 2,07–6,39; p<0,001).



**Обсуждение**

Насколько нам известно, это первое исследование, оценивающее прогностическую значимость АКЛ у кардиохирургических пациентов. Нами установлено, что предоперационное содержание АКЛ является значимым критерием в оценке риска операции у кардио-

хирургических пациентов. Так, пациенты с АКЛ ≤1 611 кл/мкл имеют достоверно больший риск смерти (ОШ 3,63; ДИ 2,07–6,39; p<0,001). При этом взаимосвязи между летальным исходом и ИМТ не обнаружено.

К прочим факторам риска послеоперационной летальности относятся возраст, факт выполнения сочетанной

**Таблица 3**  
Структура  
послеоперационных  
осложнений

Показатель	Группа 1, n = 40	Группа 2, n = 199	Группа 3, n = 414	Группа 4, n = 715	p
Летальность	6 (15)	15 (8)	15 (4)	15 (2)	<0,001
Время ИВЛ, ч	8 (6–12)	6 (5–10)	6 (5–9)	6 (4–8)	0,001
Все осложнения	22 (55)	94 (47)	184 (44)	234 (33)	<0,001
Диализ-зависимая ОПН	6 (15)	21 (11)	22 (5)	24 (3)	<0,001
Инотропная поддержка	12 (30)	48 (24)	83 (20)	92 (13)	<0,001
Нарушения ритма сердца	14 (35)	59 (30)	113 (27)	133 (19)	<0,001
ФП	3 (8)	19 (10)	45 (11)	51 (7)	0,169
Брадиаритмии	10 (25)	43 (22)	65 (16)	72 (10)	<0,001
Кровотечения	5 (13)	16 (8)	28 (7)	37 (5)	0,123
Инфекционные осложнения	3 (8)	15 (8)	24 (6)	28 (4)	0,103
Пневмонии	1 (3)	5 (3)	7 (2)	9 (1)	0,407
Медиастинит	2 (5)	5 (3)	8 (2)	9 (1)	0,163
Инфекции п/о раны	0	5 (3)	5 (1)	0	0,001
Повторное поступление в ПИТ	3 (8)	17 (9)	19 (5)	22 (3)	0,008
Пребывание в ПИТ, дни	2 (2–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–2)	<0,001
Срок госпитализации, дни	21 (18–27)	20 (16–26)	19 (16–24)	19 (15–22)	0,007

**Таблица 4**  
Предикторы  
госпитальной  
летальности

Фактор риска	Анализ, ОШ (95% ДИ)			
	однофакторный	p	многофакторный	p
Возраст	1,05 (1,02–1,08)	0,0035	1,05 (1,02–1,09)	0,0024
Женский пол	1,13 (0,64–2,01)	0,671		
ИМТ <21, кг/м <sup>2</sup>	0,53 (0,13–2,19)	0,377		
АКЛ <1 611, кл/мкл	3,36 (1,91–5,91)	<0,0001	2,17 (1,12–4,21)	0,022
Диабет	0,14 (0,02–0,98)	0,048	0,18 (0,02–1,38)	0,0999
ХПН	2,5 (1,22–5,12)	0,0122	1,93 (0,84–4,43)	0,123
Общий белок	0,95 (0,91–0,99)	0,0263	0,99 (0,94–1,05)	0,768
ФВ ЛЖ <40%	1,42 (0,59–3,40)	0,430		
Операция				
ППС	0,78 (0,44–1,38)	0,396		
АКШ	0,65 (0,35–1,18)	0,154		
ППС+АКШ	3,32 (1,72–6,40)	0,0003	1,04 (0,46–2,32)	0,926
Время ИК	1,02 (1,016–1,024)	<0,0001	1,02 (1,015–1,025)	<0,0001

операции АКШ и коррекции клапанной патологии, ХПН, а также время ИК, что не противоречит литературным данным [9]. Однако при многофакторном анализе факторов риска летальности прогностическая значимость подтверждена только в отношении продолжительности искусственного кровообращения, возраста, а также АКЛ <1 611 кл/мкл. Согласно литературным данным, у людей пожилого возраста наблюдается снижение числа и функции лимфоцитов [10], которое в большей степени зависит от НС [11]. Как и в работе М. Kuzuya и его коллег [12], в нашем исследовании взаимосвязи между возрастом и абсолютным количеством лимфоцитов не обнаружено.

Помимо возраста на абсолютное количество лимфоцитов оказывает влияние множество других факторов. Хроническая сердечная недостаточность ассоциирована со снижением относительного числа лимфоцитов ввиду целого ряда причин. Среди них повышенная

экспрессия фактора некроза опухоли [13], длительная адренергическая стимуляция, а также потеря белка и лимфоцитов в просвет кишечника на фоне повышения венозного давления. В ряде работ показано, что низкое абсолютное количество лимфоцитов – предиктор тяжести коронарного атеросклероза и фактором риска развития повторного инфаркта миокарда [14]. В настоящем исследовании выявлено, что пациенты с АКЛ ≤2 007 кл/мкл достоверно чаще нуждались в инотропной поддержке (ОШ 1,92; ДИ 1,44–2,56; p<0,001). При этом по ФВ ЛЖ межгрупповых различий не было.

Нами не обнаружено работ о связи между абсолютным количеством лимфоцитов и развитием ОПН у кардиохирургических пациентов. В нашем исследовании у пациентов с АКЛ <1 500 кл/мкл диализ-зависимая ОПН развивалась достоверно чаще, чем у пациентов, абсолютное количество лимфоцитов которых превышало

2 000 кл/мкл ( $p < 0,001$ ). При этом исходных межгрупповых различий в сопутствующей ХГПН не было. В последнее время встречается все больше подтверждений того, что воспаление играет существенную роль в патогенезе таких клинически значимых нарушений ритма сердца, как фибрилляция предсердий и нарушение атриовентрикулярной проводимости. Неизбежным нежелательным эффектом искусственного кровообращения и остановки сердечной деятельности является системная воспалительная реакция и повышение сосудистой проницаемости, приводящее к отеку миокарда и его дисфункции [15]. С этим связано частое возникновение клинически значимых нарушений ритма у пациентов после кардиохирургических вмешательств. В нашем исследовании АКЛ  $\leq 1$  998 кл/мкл ассоциировано с достоверно большим риском возникновения послеоперационных аритмий (ОШ 1,74; ДИ 1,35–2,25;  $p < 0,001$ ). Причем эта зависимость наблюдается только в отношении брадиаритмий, но не фибрилляции предсердий.

В результате анализа характеристик послеоперационного периода выживших пациентов выявлено, что у пациентов с меньшим абсолютным количеством лимфоцитов наблюдается достоверно большее время ИВЛ ( $p = 0,001$ ), срок пребывания в палате реанимации ( $p < 0,001$ ) и продолжительность госпитализации ( $p = 0,007$ ). Кроме того, низкое абсолютное количество лимфоцитов ассоциировано с более высоким риском повторного поступления в палату реанимации ( $p = 0,008$ ). Эти результаты демонстрируют осложненное течение послеоперационного периода пациентов с низким абсолютным количеством лимфоцитов, обуславливающее увеличение затрат на лечение. Таким образом, абсолютное количество лимфоцитов, будучи простым и легко воспроизводимым критерием оценки НС, может служить информативным параметром при оценке риска летальности и развития осложнений в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов.

## Выводы

1. Абсолютное количество лимфоцитов – информативный критерий оценки риска кардиохирургического вмешательства.
2. Абсолютное количество лимфоцитов менее 1 611 кл/мкл является независимым предиктором неблагоприятного прогноза.

## Список литературы

1. Stratton R.J., Green C.J., Elia M. Disease-related malnutrition. An evidence-based approach to treatment. Oxford, 2003.
2. Kaoru Y.A., Ochiai M.E., Bifulco P.S. et al. // *Arq. Bras. Cardiol.* 2006. V. 87 (6). P. 707–712.
3. Rapp-Kesek D., Stahle E., Karlsson T. // *Clin. Nutr.* 2004. V. 23 (6). P. 1398–1404.
4. Straten A.H., Bramer S., Soliman Hamad M.A. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. V. 89 (1). P. 30–37.
5. Reddan D.N., Klassen P.S., Szczech L.A. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18 (6). P. 1167–1173.
6. O'Daly B.J., Walsh J.C. et al. // *Clin. Nutr.* 2010. V. 29 (1). P. 89–93.
7. Ommen S., Gibbons R., Hodge D., Thomson S. // *Am. J. Cardiol.* 1997. V. 79 (6). P. 812–814.
8. Rudiger A., Burckhardt O.A., Harpes P. et al. // *Am. J. Emerg. Med.* 2006. V. 24 (4). P. 451–454.
9. Ferguson T.B.Jr., Hammill B.G., Peterson E.D. et al. // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. V. 73 (2). P. 480–489.
10. Chandra R.K. // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002. V. 56 (Suppl. 3). P. S73–S76.
11. Ahluwalia N. // *J. Nutr. Health. Aging.* 2004. V. 8 (1). P. 2–6.
12. Kuzuya M., Kanda S. et al. // *Clin. Nutr.* 2005. V. 24 (3). P. 427–432.
13. Saini A., Al-Shanti N., Stewart C.E. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006. V. 17 (6). P. 475–486.
14. Nunez J., Nunez E. et al. // *Coron. Artery. Dis.* 2010. V. 21 (1). P. 1–7.
15. Sellke F.W., Boyle E.M.Jr., Verrier E.D. // *Ann. Thorac. Surg.* 1996. V. 62 (6). P. 1222–1228.