

Н. А. Шибeko, Л. Г. Гелис, Т. В. Русак, В. В. Шумовец

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И КЛАПАННОЙ КОРРЕКЦИИ У ЛИЦ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

«Республиканский научно-практический центр “Кардиология”»

Цель: определить прогностическую значимость кардиальных биомаркеров в развитии острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Методы: обследовано 92 пациента с ИБС (с сохранной фракцией выброса) и предстоящим коронарным шунтированием (КШ). Из них 50 (54 %) пациентам было выполнено КШ и 42 (46 %) пациентам – КШ в сочетании с пластикой митрального и/или трикуспидального клапанов. Исходные обследования включали эхокардиографию с тканевым доплеровским картированием, коронароангиографию, МРТ – исследование сердца, а также определялись уровни цистатина С, мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), галектина-3, стимулирующего фактора роста (sST-2) и высокочувствительного тропонина.

Результаты: при определении пороговых значений предикторов острой сердечной недостаточности мозговой натрийуретический пептид и sST 2 проявили себя как независимые предикторы. При превышении предоперационного порогового уровня $sST2 \geq 45$ нг/мл отношение шансов (ОШ) осложненного течения послеоперационного периода составляет 5,345 (95 % ДИ 3,6–9,78, $p = 0,01$), для NT-pro-BNP ≥ 500 нг/мл – 6,578 (95 % ДИ 4,3–9,96, $p = 0,02$).

Заключение: кардиальные биомаркеры продемонстрировали высокую информативность в прогнозе острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ИБС и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, биохимические предикторы.

N. A. Shibeko, L. G. Gelis, T. V. Rusak, V. V. Samovar

BIOCHEMICAL PREDICTORS OF ACUTE HEART FAILURE DEVELOPMENT IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY AND VALVE REPAIR IN INDIVIDUALS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND PRESERVED EJECTION FRACTION

The aim: determination of the prognostic significance of cardiac biomarkers in the development of acute heart failure in operated patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular ejection fraction.

Methods: there were examined 92 patients with IHD (with preserved EF) and forthcoming coronary artery bypass surgery (CABG). Of them, 50 (54 %) patients underwent CABG and 42 (46 %) patients – CABG combined with mitral and/or tricuspid valve repair. In the initial examination there were included echocardiography with tissue Doppler mapping, coronary angiography, MRI – cardiac examination, as well as levels of cystatin C, natriuretic peptide (NT-pro-BNP), galectin-3, sST-2 and high-sensitive troponin.

Results: while determining the threshold values of acute heart failure predictors, brain natriuretic peptide and sST 2 showed up as independent predictors. When the preoperative threshold level of sST2 is exceeded ≥ 45 ng/ml, the odds ratio (OR) of postoperative period's complicated course is 5.345 (95 % CI 3.6–9.78, $p = 0.01$), for the NT-pro-BNP ≥ 500 pg/ml – 6.578 (95 % CI 4.3–9.96, $p = 0.02$).

Conclusion: *cardiac biomarkers demonstrated high level of informativeness for acute heart failure prognosis in operated patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular ejection fraction.*

Key words: *acute heart failure, biochemical predictors.*

Развитие хирургической техники, методов анестезиологического пособия и защиты органов в условиях искусственного кровообращения позволило значительно улучшить результаты операций и снизить летальность до 1–2,5 % [1, 2]. Однако, несмотря на очевидные успехи, нерешенной остается проблема острой сердечной недостаточности (ОСН), осложняющей постперфузионный и ранний послеоперационный периоды, частота которой составляет 3,6–15,4 % [3]. Сердечная недостаточность является ведущей причиной (80 %) госпитальной летальности [4, 5]. При благоприятном исходе лечения это осложнение существенно удлиняет период интенсивной терапии и увеличивает экономические затраты [6].

Существенным фактором операционного риска является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Известно, что у пациентов с тяжелой систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <35 %) операционный риск намного выше, чем у лиц с сохранной сократительной способностью миокарда. Однако, у значительной части пациентов острые сердечно-сосудистые осложнения возникают при нормальной или пограничной (ФВ ЛЖ ≥40 %) фракции выброса. По данным многоцентрового исследования (ADHERE) у 50 % пациентов с сохранной фракцией выброса наблюдалась ОСН. В связи с этим необходим поиск других, более информативных чем фракция выброса левого желудочка, клинико-инструментальных предикторов развития периоперационной острой сердечной недостаточности. Ранее нами установлено, что клинико-инструментальными предикторами ОСН в раннем послеоперационном периоде у оперированных лиц с ИБС и сохранной фракцией выброса левого желудочка являются индекс трансмуральности миокарда, показатель деформации миокарда и суммарное поражение коронарных артерий [7].

Наряду с клинико-инструментальными предикторами, не менее важными прогностическими критериями ранней ОСН могут служить биохимические маркеры (мозговой натрийуретический пептид (NT-pro-BNP), стимулирующий фактор роста (sST2), цистатин С, галектин-3), которые в ряде исследований продемонстрировали высокую информативность в прогнозе сердечной недостаточности [8–12]. Учитывая, что повышенные уровни биомаркеров появляются в плазме крови намного раньше, чем выявляются клинико-инструментальные признаки дисфункции миокарда, то определение данных биохимических показателей практически незаменимо для прогноза ОСН на ранних стадиях ее развития. Изучение вопросов прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля с проявлениями острой сердечной недостаточности практически в мире не проводились.

Комплексная оценка клинико-инструментальных и биохимических маркеров позволила бы в большей мере выявить информативные прогностические критерии раннего развития ОСН у кардиохирургических пациентов, в том числе у лиц со средней ФВ ЛЖ (≥40 %), что

весьма важно для предотвращения жизнеопасных осложнений и повышения эффективности хирургического лечения лиц с ишемической болезнью сердца.

Цель: определить прогностическую значимость кардиальных биомаркеров в развитии острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 92 пациента с ИБС (с пограничной фракцией выброса) и предстоящим коронарным шунтированием. Их них 50 (54 %) пациентам было выполнено КШ и 42 (46 %) пациентам – КШ в сочетании с пластикой МК и/или ТК.

Всем пациентам выполнялись эхокардиографическое исследование с применением режима цветного тканевого доплеровского картирования, который помимо определения миокардиальных скоростей позволяет оценить процент деформации миокарда и скорость деформации миокарда, селективная коронароангиография, где оценивались характер и степень поражения коронарного русла, тип кровоснабжения сердца, выраженность коллатерального кровотока и суммарное поражение коронарного русла (СПАС), МРТ – исследование осуществлялось на высокопольном магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Aera с индукцией магнитного поля 1.5 Т, снабженном системой синхронизации сканирования с ЭКГ.

Количественное определение уровней цистатина С выполнялось в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора «Olympus AU 400» (Япония), NT-pro-BNP и галектина-3 осуществлялось из плазмы крови на приборе miniVidas, Bio Merieux (Франция), для sST2 использовалась система Sunrise, для определения высокочувствительного тропонина (hs Tnl) – система Architect (США).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением статистических пакетов MS EXCEL XP, STATSOFT STATISTICA for Windows 10.0, SPSS (версия 16.0). Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. С целью выявления предикторов развития ОСН проводился однофакторный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

Все обследуемые лица были разделены на 2 группы в зависимости от наличия осложнений. В 1-ю группу вошли 6 (6,5 %) пациентов, у которых ранний послеоперационный период осложнился развитием ОСН, 2-ю группу составили 86 человек (93,5 %) без данного осложнения. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от развития периоперационной острой сердечной недостаточности

Показатель	Пациенты с ОСН	Пациенты без ОСН
Количество пациентов, n (%)	6 (6,5 %)	86 (93,5 %)
Средний возраст, лет	58,5 ± 8,3	57,2 ± 6,6
ФК стенокардии напряжения, n (%)	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,3
Инфаркт миокарда в анамнезе, n(%)	4 (66,7 %)	65 (76,7 %)
ФК NYHA	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,5
ФВ ЛЖ, %	44,5 ± 4,5	48,4 ± 3,4
Сахарный диабет, n (%)	2 (33 %)	24 (28 %)
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (83 %)	74 (86 %)
ХПН, n (%)	0	0

Примечание: достоверности различий ($p < 0,05$) между группами по указанным признакам не выявлено.

Для определения влияния кардиальных биомаркеров на развитие ОСН после кардиохирургических вмешательств у лиц с ИБС и сохранной фракцией выброса дооперационно были исследованы уровни высокочувствительного тропонина (hs TnI), мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), цистатина С, галектина-3, стимулирующего фактора роста (sST2), а также изучались уровни данных биомаркеров на 1 и 3 сутки после операции.

В таблице 2 представлены исходные данные об уровнях биомаркеров в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса.

Таблица 2. Уровни биомаркеров в зависимости от наличия острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса

Исходный показатель	Уровни биомаркеров у пациенты с ОСН	Уровни биомаркеров у пациенты без ОСН	p
sST2, нг/мл	48,68 ± 25,65	21,44 ± 7,61	0,001
hs TnI, нг/мл	0,048 ± 0,05	0,00 ± 0,02	<0,05
NT-pro-BNP, пг /мл	1100 ± 834,05	168 ± 125,5	0,002
галектин 3, нг/мл	12,83 ± 0,61	8,35 ± 0,15	0,15
цистатин С, мг/л	1,28 ± 0,32	0,87 ± 0,02	0,27

Исходные уровни sST2 у лиц с развившейся ОСН были достоверно выше ($p = 0,001$). Уровни hs TnI не были диагностически значимыми, однако исходно их значения были достоверно выше у пациентов с периоперационной ОСН ($p < 0,05$), что касается NT-pro-BNP, то исходный уровень был выше в 9 раз у пациентов с осложненным течением ($p = 0,002$). Значения галектина-3 и цистатина С были выше в осложненной группе, хотя и не имели достоверной разницы.

Исходя из этого можно предположить, что повышенные уровни sST2, NT-pro-BNP и hs TnI имеют определенное влияние на развитие неблагоприятных событий в раннем послеоперационном периоде.

Из таблицы 3 видно, что сильная корреляционная взаимосвязь наблюдается между наличием периоперационной сердечной недостаточности и уровнем sST2 ($r = 0,88$; $p = 0,0001$), уровнем NT-pro-BNP ($r = 0,75$;

Таблица 3. Корреляционная матрица связи исходных биомаркеров и острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса (представлены корреляционные коэффициенты и уровни их значимости)

Биомаркер	ОСН	p
sST2	0,88	0,0001
hs TnI	0,56	0,005
NT-pro-BNP	0,75	0,0002
Цистатин С	0,43	< 0,05
Галектин-3	0,55	< 0,05

$p = 0,0002$), умеренная взаимосвязь с галектином-3 ($r = 0,55$; $p < 0,05$), hs TnI ($r = 0,56$; $p = 0,005$).

Для дальнейшего выявления связи и ее силы между исследуемыми биомаркерами и эхокардиографическими и MPT показателями, влияющими на развитие ОСН, также проведен корреляционный анализ (таблица 4–7).

Таблица 4. Взаимосвязь биомаркера sST2 с клинико-инструментальными показателями, влияющими на развитие острой сердечной недостаточности после коронарного шунтирования и клапанной коррекции у пациентов с ИБС и пограничной фракцией выброса

Исходный показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
КДИ, мл/м ²	0,72	0,02
КСИ, мл/м ²	0,38	<0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	0,22	<0,05
Фракция выброса ПЖ, %	0,16	<0,05
Индекс локальной сократимости, баллы	0,48	<0,05
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	0,43	< 0,05
Деформация миокарда, %	0,89	0,005
Скорость деформации миокарда, с ⁻¹	0,47	<0,05
Фиброз миокарда, %	0,89	0,000000
E/A	0,42	<0,05
E/e'	0,48	<0,05
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	0,5	<0,05

Как видно из таблицы 4, уровень sST2 имеет сильную корреляционную взаимосвязь с уровнем КДИ ($r = 0,72$; $p = 0,02$) и деформацией миокарда ($r = 0,89$; $p = 0,005$), что возможно отражает дезадаптивное ремоделирование миокарда.

Согласно таблице 5, уровень NT-pro-BNP имеет сильную корреляционную взаимосвязь с фиброзом миокарда ($r = 0,84$; $p = 0,0001$), ИЛС ($r = 0,76$; $p = 0,002$) и деформацией миокарда ($r = 0,73$; $p = 0,005$), умеренную – с КДИ ($r = 0,62$; $p = 0,04$) и скоростью деформации миокарда ($r = 0,56$; $p < 0,05$).

Согласно таблице 6 наличие сильной корреляционной связи выявлено между галектином-3 и количеством фиброза миокарда по данным MPT ($r = 0,88$; $p = 0,0001$). Следует отметить, что галектин – 3 хорошо коррелирует с эхокардиографическими показателями, отражающими диастолическую дисфункцию миокарда, что подтверждает наличие более выраженного фиброза у пациентов

Таблица 5. Взаимосвязь биомаркера NT-pro-BNP с клинико-инструментальными показателями, влияющими на развитие острой сердечной недостаточности после коронарного шунтирования и клапанной коррекции у пациентов ИБС с пограничной фракцией выброса

Исходный показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
КДИ, мл/м ²	0,62	0,04
КСИ, мл/м ²	0,36	<0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	0,27	<0,05
Фракция выброса ПЖ, %	0,18	<0,05
Индекс локальной сократимости, баллы	0,76	0,002
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	0,45	<0,05
Деформация миокарда, %	0,73	0,005
Скорость деформации миокарда, с ⁻¹	0,56	<0,05
Фиброз миокарда, %	0,84	0,0001
Е/А	0,48	<0,05
Е/е	0,37	<0,05
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	0,45	0,001

Таблица 6. Взаимосвязь биомаркера галектина-3 с гемодинамическими показателями, влияющими на развитие острой сердечной недостаточности после КШ и клапанной коррекции у пациентов ИБС с пограничной фракцией выброса

Исходный показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, Кендалла (r)	p
КДИ, мл/м ²	0,22	<0,05
КСИ, мл/м ²	0,15	<0,05
Фракция выброса ЛЖ, %	0,27	<0,05
Фракция выброса ПЖ, %	0,19	<0,05
ИЛС, баллы	0,36	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	0,45	0,0005
Деформация миокарда, %	0,65	0,005
Скорость деформации миокарда, с ⁻¹	0,47	<0,05
Фиброз миокарда, %	0,88	0,0001
Е/А	0,58	0,001
Е/е	0,62	0,001
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	0,65	0,002

с осложненным послеоперационным периодом, несмотря на сохранную фракцию выброса миокарда.

При анализе взаимосвязи между цистатином С и эхокардиографическими и МРТ показателями, наблюдается такая же тенденция, как у галектина-3. Наличие сильной корреляционной связи выявлено между цистатином С и деформацией миокарда ($r = 0,82$; $p = 0,0005$), количеством фиброза миокарда по данным МРТ ($r = 0,89$; $p = 0,0001$), умеренной – с показателями диастолической дисфункции миокарда и индексом локальной сократимости миокарда ($r = 0,56$; $p = 0,003$).

Однако при определении пороговых значений предикторов ОСН, выявленных в ходе анализа доопераци-

онных данных, используя кривые операционных характеристик с учетом требования баланса и максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (таблица 7), только ST 2 и NT-pro-BNP проявили себя как независимые предикторы.

Таблица 7. Пороговые значения предикторов развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде у лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса

Предиктор риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Уровень ST2	≥ 45 нг/мл	81,8 %	93,8 %
NT-pro-BNP	≥ 500 пг/мл	79,5 %	89,6 %

При проведении бинарной однофакторной логистической регрессии (goodness-of-fit Hosmer and Lemeshow Test – 0,602, Nagelkerke R² – 0,35 и 91,2 % верно распознанных случаев) уровни sST2 и NT-pro-BNP являлись достоверными предикторами осложненного течения послеоперационного периода. Так при превышении предоперационного порогового уровня ST2 ≥ 45 нг/мл отношение шансов (ОШ) осложненного течения послеоперационного периода составляет 5,345 (95 % ДИ 3,6–9,78, $p = 0,01$), для NT-pro-BNP ≥ 500 пг/мл – 6,578 (95 % ДИ 4,3–9,96, $p = 0,02$).

Выводы

1. Факторами риска развития периоперационной острой сердечной недостаточности у оперированных лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса левого желудочка являются повышенные уровни стимулирующего фактора роста (sST2) ($r = 0,88$; $p = 0,0001$), мозгового натрийуретического гормона (NT-pro-BNP) ($r = 0,75$; $p = 0,0002$), высокочувствительного тропонина (hs Tnl) ($r = 0,56$; $p = 0,005$).

2. Прогностическими биомаркерами развития периоперационной острой сердечной недостаточности у оперированных пациентов с ишемической болезнью сердца являются уровни ST2 ≥ 45 нг/мл и NT-pro-BNP ≥ 500 пг/мл, при которых ОШ развития осложненного течения послеоперационного периода составляет 5,345 (95 % ДИ 3,6–9,78, $p = 0,01$) и 6,578 (95 % ДИ 4,3–9,96, $p = 0,02$) соответственно.

3. Для подтверждения информативности выявленных лабораторных предикторов периоперационной ОСН необходимы дальнейшие исследования в этом направлении и поиск новых биомаркеров острой сердечной недостаточности у оперированных лиц с ИБС и пограничной фракцией выброса левого желудочка.

Литература

1. Bokeriya, L. A., Gudkova R. G. Itogi nauchnyh issledovaniy po probleme serdechno-sosudistoy hirurgii v 2008g. [Results of research on the problem of cardiovascular surgery in 2008]. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2009. – Vol. 6. – P. 8–14 (in Russian).
2. Booth, J., Clayton T., Pepper J., Nugara F., Flather M., Sigwart U., Stables RH; SoS Investigators. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS) // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 381–388.

3. *Shah, A.* In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 704–712.

4. *Chen, J., Normand S., Wang Y., Krumholz H.* National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008 // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 1669–1678.

5. *McMurray, J. J.* Clinical practice. Systolic heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 228–238.

6. *Dunlay, S., Redfield M., Weston S., Therneau T., Long K., Shah N., Roger V.* Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1695–1702.

7. *Shibeko, N. A., Gelis L. G., Rusak T. V., Semenova N. V., Kovsh E. V., Kly'shevich N. A.* Vliyanie kardial'ny'x faktorov riska na razvitie perioperacionnoj ostroj serdechnoj nedostatochnosti pri koronarnom shuntirovanii u lic s IBS i pogranichnoj frakciej vy'brosa [The effect of cardiac factors on the development of perioperative acute heart failure in patients with ischemic heart diseases and mid-range ejection fraction undergoing coronary bypass surgery]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2017, vol. 9, no. 5, pp. 945-953. (in Russian).

Оригинальные научные публикации

8. *ESC Committee for Practice Guidelines.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 14. – P. 1787–1847.

9. *ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 16. – P. e147–e239.

10. *Rehman, S. U.* Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 18. – P. 1458–1465.

11. *Kimmenade, R., Januzzi J., Ellinor P., Sharma U., Bakker J., Low A., Martinez A., Crijns H., MacRae C., Menheere P., Pinto Y.* Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, № 6. – P. 1217–1224.

12. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.* *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, № 16. – P. e240–327.

Поступила 01.03.2018 г.