

На правах рукописи

ЛАЗАРЕНКО ГАЛИНА НИКОЛАЕВНА

**ПРЕДИКТОРЫ КАРДИАЛЬНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С
АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ**

14.01.05-кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2011

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

Официальные оппоненты:

Гиляревский Сергей Руджерович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии для больных острым инфарктом миокарда НИИ им. Н.В. Склифосовского

Какучая Теа Тамазовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неинвазивной аритмологии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития Российской Федерации

Защита состоится «...8...» ...апреля..... 2011 года в «14» часов на заседании Диссертационного совета Д 001.015.01. при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «5» ...марта..... 2011 г.

**Ученый секретарь
Диссертационного Совета:**

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Прогнозирование кардиальных осложнений, диагностика бессимптомной формы ишемической болезни сердца, ранних стадий сердечной недостаточности является крайне важной и первоочередной задачей при планировании проведения больших сосудистых операций. Особенно это касается пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.

У пациентов оперированных по поводу аневризмы брюшного отдела аорты частота развития послеоперационных кардиальных осложнений составляет 2,1-5,6%, в том числе летальность от кардиальных причин 0,3-3,5% (Lee T., 1999, Boersma E., 2001; Poldermans D., 2006).

Для пациентов, подвергающимся несердечным операциям (в том числе и резекции аневризмы аорты), разработаны различные виды шкал для оценки интра- и постоперационных факторов риска: Goldman- Detsky (1977, 1986 гг); стратификационные модели интраоперационного риска, такие как Glasgow Aneurysm Score (1994), the Leiden Risk Model (1995), а также VBНОМ-vascular biochemistry and haematology outcome model (2005). Однако все они достоверно предсказывают осложнения и смертность только в группах высокого риска. При этом ни в одной из используемых моделей не учитывается наличие у пациентов безболевой ишемии миокарда и начальных стадий сердечной недостаточности.

В то же время многими авторами показано, что распространенность безболевой ишемии миокарда варьирует в пределах 9-57% (Адамян, К.Г., 1996 год; Карпов, Ю.А., 1992 год; Koistinen, M. J., 1990 год). А летальность, обусловленная «большими» кардиальными событиями у пациентов с безболевой ишемией миокарда составляет

по данным разных авторов от 0,6% до 23% (Schoenenberger A.W., R Kobza, 2009; Feringa H.H. с соавторами, 2007).

В нашей стране разработаны алгоритмы лечения пациентов при сочетанном поражении двух и более артериальных бассейнов (А.А Спиридонов, Покровский В.П., Белов Ю.В., С.Г Амбатьелло, В.С Аракелян, Казанчана П.О., Никитина Е.А.). В основном все работы касаются хирургических аспектов этой проблемы, определения этапности оперативного лечения и не решают проблему кардиальных осложнений.

Вместе с тем принципиально важным является не только выявление скрытых форм ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, но и оценка влияния этих факторов на интра- и послеоперационный период независимо от вида оперативного лечения.

В связи с чем была определена цель и задачи настоящего исследования

Цель исследования:

Оптимизация диагностики ранних стадий ИБС, сердечной недостаточности, а также прогнозирования кардиальных осложнений у больных, оперируемых по поводу аневризмы брюшной аорты.

В соответствии с поставленной целью поставлены следующие задачи:

1. По данным клинико-инструментального обследования выявить частоту встречаемости ишемической болезни сердца, в том числе безболевой формы у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.
2. Изучить взаимоотношение между содержанием биомаркеров (BNP, гомоцистеин, металлопротеиназы-9) и клинико-инструментальными

данными и определить их место в структуре методов раннего выявления ИБС, сердечной недостаточности.

3. Определить независимые маркеры ишемической болезни сердца у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.
4. Выявить независимые факторы риска возникновения кардиальных осложнений после операций на брюшном отделе аорты.

Научная новизна работы

В работе впервые проведен комплексный анализ и сопоставление результатов неинвазивных (трансторакальная ЭхоКГ, стресс ЭхоКГ с дипиридамолом), инвазивных (коронарография) методов исследования и концентрацией биомаркеров крови (мозговой натрийуретический пептид, гомоцистеин, металлопротеиназа-9) при диагностике ишемической болезни сердца, включая безболевою форму, а также сердечной недостаточности в начальных стадиях у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Впервые показана возможность использования биомаркеров в качестве предикторов кардиальных осложнений и ранней послеоперационной летальности у данной группы пациентов.

Практическая значимость работы

Представления о значимости конкретных прогностически неблагоприятных факторов в развитии ишемии и инфаркта миокарда в интра- и раннем послеоперационном периодах и использование разработанной стратификации риска дает возможность практическим врачам провести тщательный отбор пациентов перед хирургическим вмешательством, а также позволяют снизить частоту тяжелых коронарных осложнений раннего послеоперационного периода и летальных исходов вследствие кардиальных причин.

Результаты данной работы могут быть применимы и к другим видам реконструктивных сосудистых операций. Сделанные в ходе исследования выводы, схемы определения операционного риска могут с успехом использоваться в отделениях сосудистой хирургии. Полученные данные могут быть включены в программы подготовки специалистов - кардиологов, анестезиологов, сосудистых хирургов.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику отделения хирургического лечения артериальной патологии НЦССХ им. А.Н.Бакулева.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный алгоритм обследования больных с аневризмой брюшного отдела аорты, включающий клинико-инструментальные методы обследования, в сочетании с биомаркерами плазмы крови (гомоцистеин, мозговой натрийуретический пептид, металлопротеиназа-9) позволяет увеличить эффективность диагностики ишемической болезни сердца, особенно безболевой (асимптомной) формы, а также сердечной недостаточности.
2. В основе высокой диагностической способности стресс ЭхоКГ, сцинтиграфии миокарда в сочетании с определением биомаркеров лежит возможность определения функционального состояния миокарда при ишемической болезни сердца, что позволяет определить этапность оперативного вмешательства у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.
3. Применение гомоцистеина, мозгового натрийуретического пептида, а также матриксной металлопротеиназы-9 на дооперационном этапе позволяет прогнозировать риск кардиальных осложнений у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.

Апробация материалов диссертации и публикации

Материалы диссертации представлены на 10-й, 11-й, 12-й, 13-й, 14-й ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва, 2006, 2007, 2008, 2010). На 12-ом, 13-ом, 14-ом, 15-ом, 16-ом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010).

Публикации

По результатам проведенного исследования опубликовано 18 научных работ, в том числе, 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

В структуру диссертации включены введение, пять глав, в том числе, обзор литературы, глава по описанию материалов и методов, две главы, посвященные собственным исследованиям и обсуждению полученных результатов, заключение, а также выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 126 страницах машинописного текста, включает 30 таблиц, 5 рисунков, 6 диаграмм библиографический указатель состоит из 32 отечественных и 168 зарубежных источника.

Материалы и методы исследования.

Общая характеристика больных.

В отделении хирургического лечения артериальной патологии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН обследованы 50 пациентов с аневризмой брюшной аорты (АБА) в возрасте от 47 до 77 лет (средний возраст составил $63,2 \pm 7,87$ лет), среди них 46 мужчин. У всех пациентов диагностирована аневризма брюшного отдела аорты. По данным ультразвукового метода

исследования средняя величина аневризмы составляла 63,28 мм ± 18,01мм. Средняя длительность анамнеза АБА составила 12,6 мес.

Артериальная гипертензия диагностирована у 43 (86%) больных, из которых у 13 (30%) пациентов выявлена II степень и III степень у 30 больных (70%).

Средняя длительность анамнеза артериальной гипертензии составила 6,14 лет±7,23 (максимум 35 лет, минимум 1 год).

Ишемическая болезнь сердца выявлена у 33 пациентов (61,7%). Из них клинически коронарная недостаточность проявлялась у 67% пациентов в виде стенокардии напряжения ФК I у 6 (18%) больных, ФК II у 11(33%), ФК III у 5 (15%) больных по классификации канадской ассоциации кардиологов (CCS).

По результатам обследования (данным анамнеза, ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, ЭХО-КГ, коронарографии, безболевая форма ИБС диагностирована у 11 пациентов (33 %). Из них I тип безболевой ишемии миокарда по классификации P.F. Cohn (2003 год) выявлен у 2 пациентов, II тип у 6 пациентов и III тип диагностирован у 2 пациентов и ишемическая кардиомиопатия выявлена у одного пациента.

Средняя длительность анамнеза ИБС составила 10,6 лет (максимум 30 лет, минимум 1 год).

До операции пациенты получали медикаментозную терапию: бета-адреноблокаторы (34%), ингибиторы АПФ (54%), блокаторы кальциевых каналов (22%), статины (22%), диуретики (16%).

Из основных факторов риска (за исключением пола и возраста) наиболее часто встречались артериальная гипертензия (86%); гиперхолестеринемия (57,1%); курение (66 %); сахарный диабет (10 %); почечная патология (мочекаменная болезнь,

пиелонефрит, диабетическая нефропатия), которая по данным анамнеза диагностирована в 12% случаев; нарушение мозгового кровообращения в анамнезе встречались у 12% пациентов; наличие мультифокального атеросклероза (сопутствующее поражение брахиоцефальных сосудов, артерий нижних конечностей по данным УЗИ) выявлено в 50 % случаев.

По результатам обследования из 50 пациентов прооперированы 46. В зависимости от исходного статуса пациента выполнялись следующие виды оперативного лечения резекция аневризмы брюшной аорты 1 этапом выполнена 29 пациентам (63%); резекция аневризмы 2 этапом (после предшествующей АКШ)- 13 пациентам (28%); одномоментная операция резекции АБА и ЭАЭ из ВСА- 2 пациентам (4%); одномоментная резекция АБА и миниинвазивная реваскуляризация миокарда- 4 больным (8,6%), ЭАЭ из ВСА 1 этапом - 5 пациентам (11%).

Критериями включения в исследование считали: наличие показаний к резекции аневризмы брюшной аорты.

Из исследования были исключены пациенты с сопутствующей, требующей хирургической коррекции клапанной патологией, выраженной дисфункцией клапанов на фоне ИБС, аневризмой ЛЖ, стенокардией напряжения IV ФК по CCS, недостаточностью кровообращения IV ФК по NYHA.

В связи с поставленными задачами всем пациентам до операции проводился комплекс обследования, включающий: 1. неинвазивные исследования: стандартная электрокардиография, рентгенологическое исследование грудной клетки, трансторакальная ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, стресс ЭхоКГ с дипиридамолом, сцинтиграфия миокарда с Tl201 с дипиридамолом, дуплексное сканирование

брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты, артерий нижних конечностей; 2. стандартное лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, липидный профиль, гомоцистеин плазмы крови, мозговой натрийуретический пептид, металлопротеиназа-9 крови; 3. инвазивные исследования: коронароангиография

Статистический анализ проводился с использованием ППП Statistica версия 6.0. Все полученные данные обрабатывались методами современного статистического анализа с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и с помощью U-критерия Манна-Уитни для относительных величин. Логистическая регрессия применялась для определения факторов влияющих на развитие кардиальных осложнений. Для исследования взаимосвязи между переменными использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Чувствительность= $\text{ИП} \times 100\% / \text{ИП} + \text{ЛО}$; Специфичность= $\text{ИО} \times 100\% / \text{ИО} + \text{ЛП}$; (О.Ю. Реброва, 2002, В. Боровиков, 2003, Э.А. Вуколов, 2004, А.А. Халявин, 2008).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

По данным ЭКГ покоя ИБС была диагностирована у 16 (48,5%) пациентов на основании изменения конечного сегмента комплекса QRST, еще у 6 (18,2%) пациентов ИБС была заподозрена в связи с наличием блокады левой и/или правой ножек пучка Гиса. В результате суточного мониторирования ИБС выявлена еще у 5 пациентов. При этом безболевого ишемия миокарда выявлена у 7 пациентов из 11 (64%).

При проведении ЭхоКГ в состоянии покоя не было зарегистрировано грубых анатомических изменений клапанного аппарата. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка в состоянии покоя в

среднем составила $57,7 \pm 7,98$ % (мин. 38%, макс. 71%). У 43 пациентов (86% случаев) ФВ была нормальной (больше 55%). У 7 пациентов (14%) ФВ составила менее 50%. При этом достоверной разницы ($p > 0,05$) между пациентами с ИБС (ФВ $55 \pm 8,38$ %) и пациентами без ИБС (ФВ была $61 \pm 4,76$ %) не получено. Также отсутствовали достоверные различия между группами пациентов с симптомным и асимптомным характером течения ИБС с нормальной фракцией выброса. Специфичность метода по нашим данным составила 86,6%; Чувствительность была равна 50%.

Сердечная недостаточность 1 ФК (более 7 МЕТ) зарегистрирована в 14 случаях (35,8%), 2 ФК (5 МЕТ) у 12 больных (31%) и 3 ФК НК (2-3 МЕТ) диагностирована у 13 пациентов (33%).

У пациентов, вошедших в исследование одышка в 62% случаев (у 31 пациента), чувствительность признака в нашем исследовании составила 64,3%, специфичность 45,5%.

По данным ЭхоКГ (КДР > 55 мм) сердечная недостаточность выявлена в 28 случаях (73,6%). И только у 7 пациентов (18,4%) диагностирована систолическая сердечная недостаточность со снижением ФВ менее 45%.

Учитывая высокий риск ишемической болезни сердца у данной категории больных, всем пациентам выполнялась селективная коронарография.

При анализе 50 коронарограмм определено 152 локальных сужений коронарных артерий (КА) и 26 окклюзий. У 37 (74%) пациентов выявлены поражения коронарных артерий, при этом гемодинамически значимые поражения коронарных артерий (> 50 %) зарегистрированы у 33 (66%) пациентов: у 6 больных диагностировано стенозирование 1 коронарной артерий, у 4 пациентов - 2 КА и у 23 больных - 3 и более КА.

При детальной оценке поражения коронарного русла выявлено преобладание поражения ПМЖВ (100%), стенозы ПКА выявлены в 91% случаев, ОВ в 84,8%, стеноз ствола ЛКА разной степени значимости встречался у 8 пациентов (18,8%), из них у 5 пациентов диагностированы гемодинамически значимые стенозы, у одного - окклюзия ствола ЛКА.

Стеноз в устье ПМЖВ и ОВ более 70% (эквивалент ствола ЛКА) выявлен у 8 пациентов (диаграмма 1).

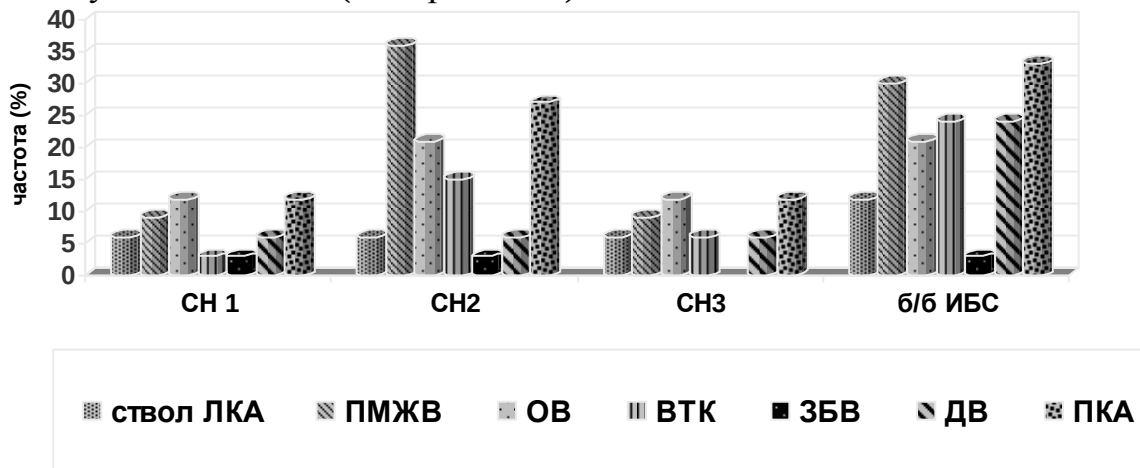


Диаграмма 1. Сочетание пораженных коронарных артерий у пациентов с разными вариантами течения ишемической болезни сердца.

У пациентов со стенокардией напряжения I функционального класса по Канадской классификации одинаково часто встречались поражения правой коронарной артерии и огибающей ветви; у больных СН II ФК по CCS преобладали поражения передней межжелудочковой ветви, следующим по частоте встречалось поражение ПКА, затем ОВ и ВТК; у пациентов со стенокардией напряжения III ФК одинаково часто диагностировались стенозы ОВ и ПКА, а также ПМЖВ и ствола ЛКА. У пациентов с безболевым ишемическим миокардом выявлялось в процентном соотношении большее количество пораженных артерий в различном сочетании, чем при других вариантах течения ИБС.

При сопоставлении полученных нами данных, морфологическое состояние коронарных артерий, выявленное при селективной

коронарографии у больных с АБА в сочетании с безболевым и различными функциональными классами симптомной ИБС не имеет достоверных отличий (таблица 1).

	1 группа	2 группа	3 группа
Зх сосудистое поражение	p= 0,057	p= 0,77	p= 0,622
ПКА 70-100%	p= 0,09	p= 0,08	p= 0,74
ОВ 70-100%	p= 0,807	p= 0,24	p= 0,826
ПМЖВ 70-100%	p= 0,68	p= 0,59	p= 0,72

Таблица 1. Сравнение групп пациентов с различными классами стенокардии напряжения и пациентов с безболевым ишемией миокарда

Примечание: 1 группа сравнения – со СН 1 ФК, 2 группа сравнения – со СН2 ФК, 3 группа сравнения- со СН 3 ФК

Анализ полученных данных показал, что пациенты с немой ишемией миокарда не имеют сколь либо значимых отличий в выраженности поражения коронарного русла от больных с симптомной ИБС.

При выраженности стеноза коронарных артерий более 50%, с целью выявления коронарного и миокардиального резерва выполнялась стресс ЭхоКГ или сцинтиграфия миокарда с дипиридамолом.

Стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом произведена 16 пациентам, из них в 5 случаях проба признана положительной, у 11 пациентов отрицательная.

При сравнении результатов стресс-ЭхоКГ с коронарографией, поражение ПМЖВ выявляемое стресс-тестом отмечено у 1 пациента, а при КГ в бассейне ПМЖВ выявлено 4 гемодинамически значимых сужения. Поражение в бассейне ОВ: при КГ выявлено 5 гемодинамически значимых сужения, при стресс-ЭхоКГ - у 3 пациентов. В бассейне ПКА при КГ выявлено 3 гемодинамически значимых стеноза, при стресс-ЭхоКГ - у 1 больного (диаграмма 2.).

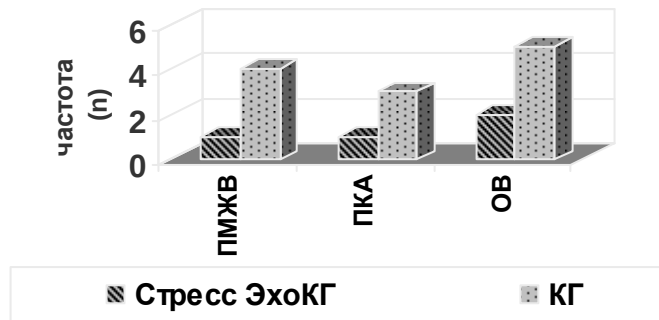


диаграмма 2. Сравнение результатов стресс Эхо КГ и коронарографии.

Чувствительность стресс Эхо-КГ с дипиридамолом составила 45 %, специфичность 100%. Положительная предсказательная ценность и отрицательная предсказательная ценность равна 100% и 45% соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об ограничении рутинных методов диагностики в выявлении бессимптомной формы ишемической болезни сердца и оценки выраженности сердечной недостаточности, а также степени ее компенсации при медикаментозной терапии.

В связи с чем у всех пациентов определялась концентрация натрийуретического пептида типа В (BNP), гомоцистеина и матриксной металлопротеиназы-9.

Показатели BNP определялись у 50 больных с АБА. Все вошедшие в исследование пациенты были разделены на две группы: в первую группу (n=17) вошли пациенты с АБА без ИБС, у которых после проведенного обследования, включавшего ЭКГ, ЭхоКГ и коронарографию наличие заболевания сердца было исключено. Вторую группу (n=33) составили пациенты с АБА в сочетании с подтвержденной ИБС. Была получена статистически достоверная разница при сравнении пациентов с безболевым формой ИБС и больных АБА без ИБС, средние значения BNP составили $222,51 \pm 297,03$ пг/мл и $77 \pm 48,7$ пг/мл соответственно при $p < 0,05$ (таблица 2).

	I ФК n (6)	II ФК n (11)	III ФК n (5)	б/б ИБС n (10)	ИБС нет n (18)
BNP, пг/мл	99,06 SD $\pm$ 79,59	113,75 SD $\pm$ 130,97	168,85 SD $\pm$ 30,39	222,51 SD $\pm$ 297,03	77 SD $\pm$ 48,7
25-75 %	44,16- 135,01	38,95-134,41	168,26- 186,23	56,87-209,2	41,74- 117,71

Примечание: p_{1-4, 2-4, 3-4} >0,05; p₄₋₅ <0,05

Таблица 2. Концентрация BNP у пациентов с АБА в зависимости от наличия и вида ИБС.

При проведении пошагового мультивариантного анализа получено, что при концентрации BNP более 100 пг/мл у пациентов с АБА относительный риск (ОР) ИБС составляет 2,19 (ДИ 95% от 0,87 до 5,49; p=0,051).

При использовании мозгового натрийуретического пептида в качестве маркера поражения коронарного русла получены данные, свидетельствующие о достоверном повышении уровня BNP у пациентов со стенозами 1, 2 и 3х коронарных артерий.

Так, в группе пациентов с гемодинамически незначимыми поражениями коронарных артерий средний уровень BNP составил 67,7 $\pm$ 48,0 пг/мл, в то время как при гемодинамически значимых поражениях 1 и более КА средняя концентрация BNP составляла от 89,49 (SD $\pm$ 63,96) пг/мл до 173,81 (SD $\pm$ 202,79) пг/мл. При этом отмечаются более высокие цифры BNP у пациентов с поражением 3х и более коронарных артерий (p<0,025).

Получена статистически значимая прямая тесная корреляция между концентрацией BNP и наличием стенозов коронарных артерий (r=0,361, p=0,0137), стволом ЛКА (r=0,470, p=0,0126), и отрицательная корреляция между BNP и поражением ПКА (r=-0,362, p=0,01).

Повышение уровня гомоцистеина выявлено у 43 (86%) пациентов с аневризмой брюшной аорты. Средний уровень гомоцистеинемии составлял 19,17 мкмоль/л ($SD \pm 10,53$, min. 6,0 max. 61,0 мкмоль/л).

При анализе показателей гомоцистеина у пациентов с АБА получено, что при стенозах 3-х и более коронарных артерий уровень гипергомоцистеинемии был достоверно выше: 1-2 КА 15,9 мкмоль/л ($SD \pm 3,5$) - 10,68 мкмоль/л ($SD \pm 1,7$) и 3 КА 21,69 мкмоль/л ($SD \pm 10,34$). При этом достоверных отличий между группами пациентов с гемодинамически значимыми поражениями КА и пациентами без поражений КА получено не было.

Тесная прямая корреляция была получена между гомоцистеином и фракцией выброса ЛЖ ($r=0,31$, $p=0,038$); НДФ ($r=-0,42$, $p=0,032$); тесная обратная связь с триглицеридами ($r=-0,615$, $p=0,033$). Прослеживается более сильная корреляция при увеличении концентрации гомоцистеина выше 20 мкмоль/л: с ИБС выявлена прямая умеренная корреляция ($r=0,296$, $p=0,04$); ФВ ($r=0,39$, $p=0,04$); а также обратная корреляция с ЗПС ($r=-0,31$, $p=0,04$); АБА ($r=-0,46$, $p=0,01$) и летальностью ($r=0,31$, $p=0,04$).

Повышенный уровень металлопротеиназы-9 был выявлен во всех группах. Средняя концентрация ММП-9 составила 158,04 $SD \pm 73,56$ нг/мл (min 38,25 нг/мл, max 326 нг/мл; интерквартильный размах был равен 103,87-196 нг/мл, при норме от 6 до 24 нг/мл).

У 38 из 50 пациентов с АБА были выявлены признаки сердечной недостаточности. Средний уровень ММП-9 в этой группе пациентов составил 165,5 $SD \pm 70,45$ нг/мл.

Тесная прямая корреляция была получена между ММП-9 и недостаточностью митрального клапана 1-2 степени ($r=0,32$, $p=0,034$), с концентрацией креатинина в плазме крови ($r=0,34$, $p=0,024$), с послеоперационными осложнениями ($r=0,306$, $p=0,048$); тесная

отрицательная корреляция выявлена с изменениями на ЭКГ, такими как: депрессия сегмента ST, отрицательный зубец Т ($r=-0,32$, $p=0,0325$), липопротеинами низкой плотности ($r=-0,615$, $p=0,033$), а также уровнем послеоперационной летальности ($r=-0,409$, $p=0,0071$).

Как показано в таблице 3, в раннем послеоперационном периоде кардиальные осложнения зафиксированы у 6 пациентов (12%): ОИМ у 2 человек (4%), преходящая ишемия миокарда – у 4 (8 %). Нарушения ритма сердца и проводимости были выявлены у 9 человек (18%): у трех больных возникли пароксизмы фибрилляции предсердий, из них у одного пациента пароксизм фибрилляции предсердий зарегистрирован впервые в жизни, у 6 пациентов (12%) регистрировалась желудочковая экстрасистолия I-II градации по В. Lown и М. Wolf (1971 г.) Фибрилляции предсердий была нормо-тахисистолической формы, не сопровождалась какими-либо симптомами, купирована введением кордарона в первые сутки.

	СН 1ФК	СН 2 ФК	СН 3 ФК	б/б форма ИБС	ИБС нет	Всего
ИМ	1 (2%)	0	0	1(2%)	-	2(4%)
Ишемия миокарда	-	3 (6%)	0	1 (2%)	-	4(8%)
Фибрилляция предсердий			1(2%)	1(2%)	1(2%)	
Всего	1(2%)	3(6%)	0	3 (6%)	1(2%)	6(12%)

Таблица 3. Частота развития кардиальных осложнений у пациентов с АБА в зависимости от исходного кардиального статуса

Все кардиальные осложнения зафиксированы в группе пациентов, которым резекция аневризмы выполнялась 2 этапом.

Была получена прямая статистически достоверная связь между концентрацией гомоцистеина и уровнем послеоперационной летальности. При использовании гомоцистеина в пороговых значениях 15 мкмоль/мл и выше с целью прогнозирования осложнений была

получена чувствительность 100%, специфичность 48,7%; Для прогнозирования летальности при использовании тех же значений гомоцистеина и чувствительность и ОПЦ были равны 100%; специфичность 44,4%

Достоверная отрицательная связь получена между летальностью и плазменным уровнем ММП-9. С целью прогнозирования осложнений при использовании металлопротеиназы-9 в пограничных значениях 150 нг/мл была получена чувствительность 100%, специфичность 23,5%;

При проведении пошагового мультивариантного анализа было получено, что при концентрации BNP более 100 пг/мл у пациентов с АБА относительный риск (ОР) осложнений составляет 3,0 (ДИ 95% от 1,96 до 4,6 ; $p=0,0000$); при концентрации гомоцистеина > 11 мкмоль/л ОР равен 1,17 (ДИ 95% от 1,03 до 1,32 ; $p=0,0115$); при наличии симптомной аневризмы ОР осложнений равен 1,45 (ДИ 95% от 1,18 до 1,77; $p=0,0001$);

При проведении пошагового мультивариантного анализа (таблица 4) получено, что при концентрации BNP более 100 пг/мл у пациентов с АБА относительный риск (ОР) осложнений составляет 3,0 (ДИ 95% от 1,96 до 4,6 ; $p=0,0000$); при концентрации гомоцистеина > 11 мкмоль/л ОР равен 1,17 (ДИ 95% от 1,03 до 1,32 ; $p=0,0115$); при наличии симптомной аневризмы ОР осложнений равен 1,45 (ДИ 95% от 1,18 до 1,77; $p=0,0001$); СН II ФК по NYHA ОР 6,3 (ДИ 95% от 2,32 до 17,1; $p=0,0296$);

	р	ОР (RR)	ДИ от	до
BNP более 100 пг/мл	0,0000	3,00	1,96	4,60
гом более 11мкмоль/л	0,0118	1,17	1,03	1,32
ЛПНП более 2,6ммоль/л	0,0063	1,20	1,05	1,37
АБА симптомная	0,0001	1,45	1,18	1,77

ХСН ПФК (NYHA)	0,0296	6,30	2,32	17,10
АГ	0,0118	1,17	1,03	1,32
ствол ЛКА	0,0296	6,30	2,32	17,10
ПМЖВ	0,0000	1,56	1,24	1,95
ПКА	0,0000	1,68	1,31	2,16

Таблица 4. Логистическая регрессия. Многофакторный анализ.

Полученные данные позволяют говорить о мозговом натрийуретическом пептиде, гомоцистине и ММП-9 как о надежных маркерах сердечной недостаточности не только II-III функционального класса, но и на ранних стадиях ее развития, а также безболевой формы ИБС, когда эхокардиографические, рентгенологические и другие данные не позволяют выявить наличие миокардиальной дисфункции. Учитывая наличие хорошей корреляции между уровнем BNP и эхокардиографическими параметрами, такими как: КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, размерами левого предсердия, а также степенью поражения коронарных артерий, измерение уровня BNP на дооперационном этапе позволит сократить время на обследование пациентов с АБА в сочетании с ИБС и определиться с дальнейшей тактикой ведения этих пациентов.

ВЫВОДЫ.

1. Имеется высокая частота сочетания аневризмы брюшной аорты с ишемической болезнью сердца: клинические признаки ИБС выявлялись в 66% случаев, среди них в 33% диагностирована безболевая форма ишемии миокарда. При этом по данным коронарографии у 70% пациентов преобладают многососудистые поражения коронарных артерий, преимущественно в проксимальном сегменте.
2. Определение натрийуретического пептида крови является высокочувствительной пробой для выявления безболевой формы ИБС (для BNP в концентрации 80 пг/мл чувствительность, и отрицательная предсказательная ценность составили 70% и 75%

соответственно). Мозговой натрийуретический пептид и гомоцистеин являются маркерами многососудистого поражения коронарного русла.

3. Независимыми маркерами ИБС у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты являются : концентрация BNP 100 пг/мл (ОР 2,19 ;ДИ 95% от 0,87 до 5,49; $p=0,051$); ЛПНП $>2,6$ ммоль/л (ОР 1,4; ДИ от 0,97 до 2,03; $p=0,044$); атеросклероз брахиоцефальных сосудов (ОР 2,75; ДИ от 0,93 до 8,13; $p=0,0265$).
4. BNP в пороговых значениях 135 пг/мл, гомоцистеин в концентрации 15 мкмоль/л и металлопротеиназа-9 в пороговых значениях 135 пг/мл у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты являются надежными высокочувствительными и высокоспецифичными предикторами кардиальных осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде.
5. Независимыми предикторами осложнений в раннем послеоперационном периоде являются: концентрация BNP 100 пг/мл (ОР 3,0 ;ДИ 95% от 1,96 до 4,6; $p=0,0000$); гомоцистеин в концентрации 11 мкмоль/л (ОР 1,17 ;ДИ 95% от 1,03 до 1,32; $p=0,00115$); наличие симптомной аневризмы (ОР 1,45 ;ДИ 95% от 1,18 до 1,77; $p=0,0001$).

Практические рекомендации.

1. Всем пациентам с аневризмой брюшной аорты должна выполняться коронарография независимо от результатов неинвазивных методов исследования
2. Для исключения многососудистого поражения коронарных артерий, а также оценки функционального состояния выявленных поражений необходимо проведение стресс Эхо КГ с дипиридамолом.

3. С целью диагностики ишемической болезни сердца помимо стандартных методов обследования должны применяться следующие биомаркеры: гомоцистеин в концентрации 20 мкмоль/л и выше; мозговой натрийуретический пептид в концентрации 80 пг/мл и выше с высокой долей вероятности (чувствительность 70%, отрицательная предсказательная ценность 75%) позволяет диагностировать в том числе и безболевою форму ИБС;
4. Мозговой натрийуретический пептид, гомоцистеин и металлопротеиназа-9 в кон являются надежными маркерами, позволяющими диагностировать сердечную недостаточность на ранних стадиях ее развития.
5. Мозговой натрийуретический пептид и гомоцистеин должны применяться в качестве маркеров многососудистого поражения коронарного русла.
6. В качестве предикторов послеоперационных осложнений и ранней послеоперационной летальности могут применяться следующие биомаркеры: BNP в пороговых значениях 135 пг/мл и выше; Гомоцистеин в концентрации 15 мкмоль/л и выше; а также металлопротеиназа-9 в пограничных значениях 150 нг/мл.
7. Учитывая особенности клинической картины кардиальных осложнений интра- и раннего послеоперационного периода, больным с высоким риском развития неблагоприятных кардиальных событий во время и в первые сутки после операции должен проводиться мониторинг основных параметров гемодинамики, кардиоспецифичных биомаркеров плазмы, ЭКГ-мониторинг для своевременного выявления осложнений и их лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Аракелян, В.С. Результаты одномоментных и этапных операций при аневризмах брюшной аорты с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий. / В.С. Аракелян, О.Ширинбек, Г.Н.Лазаренко, Г.М.Чемурзиев, Н.В.Бортникова //Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания – 2007г. - Т.8. - №6.-С.92.
2. Аракелян, В.С. Выживаемость больных после хирургического лечения аневризм брюшной аорты / В.С.Аракелян, О.Ширинбек, Г.Н.Лазаренко, Г.М.Чемурзиев, Н.В. Бортникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» - 2008. - Т.9. - № 6. - С.126.
3. Аракелян, В.С. Хирургическая коррекция аневризм брюшной аорты: ближайшие и отдалённые результаты / В.С.Аракелян, И.Ю.Сигаев, Г.Н.Лазаренко, В.Ю.Мерзляков, Н.А.Чигогидзе, О.Ширинбек, Г.М.Чемурзиев, Н.В.Бортникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2008.- №6.- С.32-37.
4. Аракелян, В.С. Выживаемость больных после хирургического лечения аневризм брюшной аорты / В.С.Аракелян, О.Ширинбек, Г.Н.Лазаренко, Г.М.Чемурзиев, Н.В. Бортникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Материалы четырнадцатого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - 2008. - Т.9. - № 6. - С.126.
5. Аракелян, В.С. Оценка влияния кардиального статуса на ближайшие результаты оперативного лечения аневризм инфраренального отдела аорты / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Н.В. Бортникова, Н.Р. Гамзаев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2006. - Том 7. - № 3. - С. 85.
6. Тутов, Е.Г. Основные факторы риска при плановых операциях по поводу супраренальных аневризм брюшной аорты / Е.Г. Тутов, В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, С.И. Прядко, М.В. Затевахина, Н.Р. Гамзаев, И.В. Чшиева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2006. - Том 7. - № 3. - С. 104.
7. Аракелян, В.С. Этапность оперативного лечения при сочетании аневризмы брюшного отдела аорты и ИБС / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Н.Р. Гамзаев, Е.Г. Тутов, Н.В. Бортникова //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2006. - Том 7. - № 5. - С.95
8. Аракелян, В.С. Оценка влияния кардиального статуса пациентов старше 70 лет на ближайшие результаты оперативного лечения аневризм инфраренального отдела аорты / В.С. Аракелян, Н.В.

Бортникова, Г.Н. Лазаренко, И.В. Чшиева, О.А. Демидова // Бюллетень НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2006. - Том 7. - № 5. - С.95

9. Аракелян, В.С. Прогностическое значение стресс ЭхоКГ у пациентов с инфраренальной аневризмой брюшного отдела аорты в сочетании с ИБС / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Н.В. Бортникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2007. - Том 8. - № 3. - С. 68.

10. Аракелян, В.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска тромботических осложнений при операциях по поводу аневризм брюшной аорты / В.С. Аракелян, Н.Н. Самсонова, Г.Н. Лазаренко, И.А. Кустов, Д.Ш. Самуилова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2007. - Том 8. - № 3. - С. 69.

11. Аракелян, В.С. В-натрийуретический пептид (BNP) как предвестник кардиальных осложнений у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты в сочетании с ИБС / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Д.Ш. Самуилова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2008. - Т.9. - № 6. - С.172.

12. Аракелян, В.С. Выявление кардиальных факторов риска у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Аракелян В.С., Н.В. Бортникова, Г.Н. Лазаренко, Н.Ю. Сивохина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2009. - Т.10. - № 6. - С.135.

13. Аракелян, В.С. Диагностическая значимость биомаркеров (натрийуретический пептида –BNP, гомоцистеина, миоглобина) у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Д.Ш. Самуилова, М.В. Апполонова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2009. - Т.10. - № 6. - С.135.

14. Аракелян, В.С. Анализ соответствия анамнестических, неинвазивных методов обследования и результатов коронарографии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / В.С. Аракелян, Н.В. Бортникова, Г.Н. Лазаренко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2010. - Т.11. - № 3. - С.60.

15. Аракелян, В.С. Безболевая ишемия миокарда у пациентов с инфраренальной аневризмой брюшного отдела аорты / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Н.В. Бортникова, Л.Г. Еномян // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2010. - Т.11. - № 3. - С.68.

16. Аракелян, В.С. Кардиальные осложнения у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты. Современное состояние проблемы. / В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2010 г.- Т.11.- №3.-май-июнь-С. 17-24.
17. Бокерия, Л.А. Возможности применения мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности у пациентов с аневризмой брюшной аорты./ Л.А. Бокерия, Г.Н. Лазаренко // «Клиническая физиология кровообращения» -2010.-№4-С. 10-15.
18. Аракелян, В.С. Прогностическое значение факторов риска у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты./В.С. Аракелян, Г.Н. Лазаренко, Д.Ш. Самуилова, М.И. Апполонова//