

На правах рукописи

Гулян Кнар Спартаковна

**Клиническое и прогностическое значение мозгового
натрийуретического пептида у кардиохирургических
пациентов.**

(14.01.05 – кардиология)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева Российской академии медицинских наук.

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

доктор медицинских наук,
профессор

Никитина Татьяна Георгиевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Гиляревский Сергей Руджерович

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник клинко-диагностического отделения Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Асымбекова Эльмира Уметовна

Ведущая организация – Учреждение Российской академии медицинских наук Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского РАМН.

Защита диссертации состоится «23» декабря 2011 года в 14 часов 00 мин. на заседании Диссертационного совета Д 001.015.01 при Учреждении Российской академии медицинских наук Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН (121552, Москва, Рублевское шоссе, д.135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения Российской академии медицинских наук Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «22» ноября 2011 года.

Учёный секретарь

Диссертационного Совета
доктор медицинских наук

Газизова
Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования.

Несмотря на успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от этой патологии в России остается высокой и составляет 56,8% в структуре общей летальности (Л. А. Бокерия, 2009). Сердечная недостаточность (СН) - одно из самых частых осложнений болезней сердечно-сосудистой системы. Наиболее частыми причинами сердечной недостаточности являются ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пороки клапанов сердца, кардиомиопатии.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП), по мнению ряда авторов, является важным биохимическим маркером для диагностики тяжести сердечной недостаточности и используется в терапевтической клинике, а в последнее десятилетие и в ряде кардиохирургических клиник. Были проведены исследования, где было показано, что МНП можно использовать для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в ранние, так и в отдаленные сроки после операций на сердце (R. Hutfless et al., 2004; Л.А. Кричевский и соавт. 2006; Fox A. Amanda et al., 2008; Gibson, C. Simon et al.2008).

Несмотря на многочисленные исследования физиологических эффектов мозгового натрийуретического пептида, его клинической значимости, до сих пор остаются до конца нерешенными вопросы, касающиеся его диагностических и прогностических пороговых значений, особенно у больных кардиохирургического профиля. В этой связи требуется проведение дальнейших исследований для оценки точности и надежности биохимического показателя –

натрийуретического пептида при определении тяжести сердечной недостаточности, прогноза течения послеоперационного периода, а также для оптимизации медикаментозной терапии у пациентов с клапанными пороками и ишемической болезнью сердца.

Цель исследования.

Изучить клиническую и прогностическую значимость МНП у пациентов с пороками клапанов и ишемической болезнью сердца (ИБС), поступивших для хирургического лечения с целью определения тактики и оценки эффективности лечения.

Задачи исследования:

1. Определить дооперационный уровень МНП у пациентов с пороками клапанов сердца и ИБС при поступлении в клинику и выявить взаимосвязь между уровнем МНП и тяжестью сердечной недостаточности у данных больных до операции.
2. Оценить уровень МНП как предиктора развития ранних послеоперационных кардиальных осложнений у этих пациентов.
3. Изучить динамику уровня МНП после хирургического и медикаментозного лечения и установить взаимосвязь между дооперационным уровнем МНП и функциональным статусом пациентов через 6-12 месяцев после лечения.
4. Оценить риск развития сердечно-сосудистых событий в зависимости от дооперационного уровня МНП через 6-12 месяцев после хирургического и/или медикаментозного лечения.

Практическая и научная значимость диссертационной работы.

Настоящая работа является актуальной, так как проведено изучение диагностических возможностей и определение прогностических значений мозгового натрийуретического пептида в развитии кардиальных осложнений у пациентов

кардиохирургического профиля. Определение мозгового натрийуретического пептида может стать полезным дополнением к другим клиническим предикторам, а также к уже используемым моделям стратификации риска хирургических вмешательств с целью выделения группы пациентов более высокого риска развития послеоперационных кардиальных осложнений. Полученные результаты могут помочь в разработке методов предоперационной подготовки, определения оптимальной тактики лечения и ведения этих пациентов для уменьшения риска развития послеоперационных кардиальных осложнений.

Основные положения диссертации, научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику отделений приобретенных пороков сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН и могут быть использованы в других кардиологических и кардиохирургических центрах.

Основные положения, выносимые на защиту.

Мозговой натрийуретический пептид является важным кардиомаркером диагностики тяжести сердечной недостаточности и может быть использован у кардиохирургических пациентов с пороками сердца и ишемической болезнью сердца для оценки риска развития послеоперационных кардиальных осложнений, прогноза течения сердечной недостаточности через 6-12 месяцев после операций на сердце.

Апробация работы.

Апробация диссертации состоялась 29 декабря 2010 г. на объединенной научной конференции отделений кардиологии и реконструктивной хирургии приобретенных пороков сердца, отдела

клинической лабораторной диагностики, научно-консультативного и рентгенодиагностического отделов Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Публикации по теме исследования.

Основные положения диссертации обобщены в виде докладов, тезисов и доложены на XIV, XV, XVI (2008, 2009, 2010 гг.) Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов; XII, XIII, XIV (2008, 2009, 2010 гг.) ежегодных сессиях Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, 60 международном конгрессе европейской ассоциации сердечно-сосудистых и эндоваскулярных хирургов (2011 г.).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ (из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, определяемых ВАК, 6-тезисов).

Структура работы.

Материалы диссертации изложены на 131 страницах машинописного текста, проиллюстрированы 30 таблицами, 19 рисунками и 4 диаграммами. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 139 источников: 23 отечественных и 116 зарубежных.

Основное содержание работы.

Клиническая характеристика больных и методы исследования.

В исследование были включены 95 пациентов, среди них 54 с различными клапанными пороками сердца (I-я группа) и 41 пациент с ишемической болезнью сердца (II-я группа) с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II-IV ФК, поступившие для хирургического лечения. Пациенты были

госпитализированы в отделения кардиологии и реконструктивной хирургии приобретенных пороков сердца Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева РАМН за период с 2007 по 2009 г. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 до 31 месяца (в среднем $12,9 \pm 5,9$ месяцев).

Все пациенты I-й группы имели СН III (64,8%) или IV (35,2%) функционального класса (ФК) по NYHA. В группе пациентов с ИБС к II ФК по NYHA были отнесены 39% больных, к III ФК - 56,1% и к IV ФК - только 4,9%. У подавляющего большинства пациентов I-й и II-й групп была диагностирована IIА стадия НК (61,1% и 92,7% соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, пациенты с клапанными пороками сердца имели значительно более выраженные симптомы СН, чем пациенты II-й группы.

Средний возраст в группе пациентов с клапанными пороками сердца составил $57,8 \pm 22,5$ года (от 32 до 79 лет), а у пациентов с ИБС - $56,8 \pm 23,5$ года (от 35 до 75 лет) ($p > 0,05$). Большинство пациентов - 69 (72,6%) были мужского пола, 26 (27,4%) - женского пола.

У пациентов I-й группы в большинстве случаев был диагностирован врожденный порок сердца (двустворчатый аортальный клапан) или дегенеративные изменения митрального клапана – миксоматоз (51,9%). Ревматизм был причиной развития порока у 38,9% пациентов. Атеросклеротическое поражение аортального клапана диагностировано у 9,3% больных. Инфекционный эндокардит (ИЭ) был выявлен у 1 пациента.

Согласно классификации Канадского сердечно-сосудистого общества во II-й группе пациентов стенокардия III и IV ФК была

отмечена у 63,4% и 14,6% больных соответственно, а II ФК - у 12,2% пациентов. Безболевая форма ИБС выявлена у 9,8% больных.

Тридцати шести (66,7%) больным по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца было выполнено протезирование аортального, митрального клапанов и пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения. Операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ) была проведена 35 (85,4%) пациентам.

После оценки клинико-функционального состояния и результатов обследования решением консилиума с кардиохирургами было принято решение об отказе в оперативном лечении 24 (25,3%) больным, в связи с наличием тяжелой сопутствующей патологии и изменения дистального коронарного русла у пациентов с ИБС. Этим больным было проведено медикаментозное лечение с исследованием уровня МНП в динамике по протоколу.

При анализе данных электрокардиографического исследования было отмечено, что у большинства пациентов обеих групп был синусовый ритм: 64,8% и 92,7% больных I-й и II-й групп соответственно ($p=0,003$).

Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий была зарегистрирована у 25,9% пациентов с пороками и 36,6% больных в группе ИБС ($p>0,05$). Постоянная форма фибрилляции предсердий отмечена у 33,3% больных I группы и 4,9% пациентов II группы ($p=0,002$). Почти у каждого второго пациента I-й и II-й групп были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма - у 40,7% и 56,1% больных соответственно, ($p>0,05$).

По данным эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) большинство больных I-й и II-й групп до операции имели фракцию

выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$ (64,8% и 73,2% пациентов соответственно, $p>0,05$).

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что большинство пациентов страдали артериальной гипертонией (АГ) (68,5% и 85,4% больных I-й и II-й групп соответственно, $p>0,05$).

Всем обследованным пациентам помимо клинико-инструментальных методов исследования было проведено также определение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови до - и в послеоперационном периоде: в среднем на 2-3 и 10-14 сутки после операции. Уровень МНП определяли на иммунофлуоресцентном анализаторе (AxSYM, Abbot, ESA).

При выписке из клиники была проведена оценка динамики клинико-функционального статуса и повторное определение уровня мозгового натрийуретического пептида. Продолжительность наблюдения за больными составила 12 месяцев. Пациенты были консультированы через 6-12 месяцев в научно-консультативном отделе (НКО) НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Повторное обследование включало: определение МНП, ЭХО-КГ; оценку клинического состояния пациентов с помощью теста 6-минутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния (ШОКС).

В качестве конечных точек оценивали: смерть, кардиальные осложнения в раннем послеоперационном периоде и через 6-12 месяцев после операции. Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica Version 6.0 и Microsoft Excel–2007.

Результаты.

Госпитальная летальность в I-й группе пациентов составила 2,8% (1 пациент). Причиной летального исхода на госпитальном этапе

у этого больного была острая сердечная и дыхательная недостаточность после операции. Значение уровня МНП у этого пациента I-й группы до операции составило **2276,01 нг/мл**.

Два пациента умерли в клинике до операции в связи с прогрессирующей сердечной недостаточностью и нарастанием симптомов полиорганной недостаточности. Они имели предшествующие операции на сердце. Непосредственной причиной смерти стала фибрилляция желудочков. Уровень МНП у этих пациентов при поступлении был высокий и составил **4000 и 1120,68 нг/мл**, соответственно. При контрольном измерении уровня МНП на фоне проводимой интенсивной терапии было отмечено значительное его повышение как у первого - до **11917,16 нг/мл**, так и у второго пациента - до **5605,44 нг/мл**. Проводимая терапия была неэффективна. Все умершие пациенты до операции были отнесены к IV ФК NYHA. Все пациенты II-й группы были выписаны из клиники после реваскуляризации миокарда ($p > 0,05$).

В обеих группах ведущее место среди нелетальных кардиальных осложнений занимают нарушения ритма сердца (в общей сложности 63,9 – в I-й и 68,6% – II-й группе, $p > 0,05$). Наиболее часто в обеих группах была отмечена фибрилляция предсердий у 36,1 и 31,4% больных в I-й и II-й группе соответственно. Желудочковые нарушения ритма наблюдались практически с одинаковой частотой у 13,9 и 14,3% пациентов I-й и II-й групп соответственно.

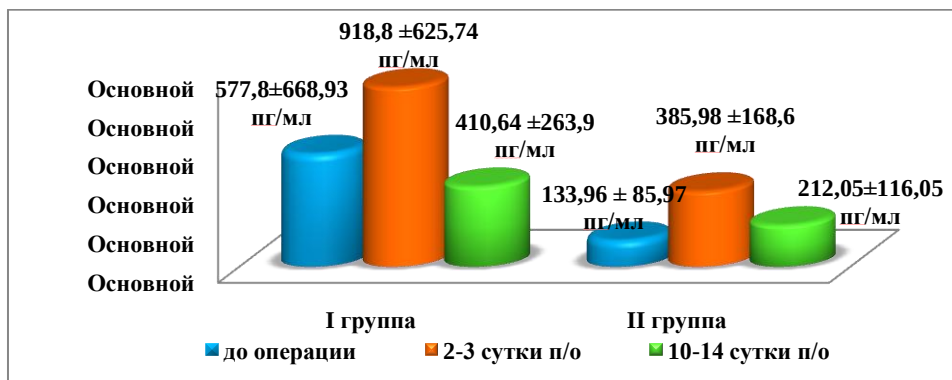
Явления острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде были отмечены у 19 (52,8%) пациентов I-группы и у 3 (8,6%) больных II-й группы ($p < 0,05$), что соответственно потребовало более пролонгированной

кардиотонической поддержки: адреналин - $5,2 \pm 4,3$ дней у больных I-й группы и $1,7 \pm 6,3$ дней у пациентов II-й группы ($p=0,008$).

При анализе данных ЭХО-КГ у пациентов I-й и II-й групп отмечается достоверное уменьшение систолического и диастолического объемов левого желудочка после хирургического лечения при сравнении с дооперационными показателями ($p<0,05$).

Динамика уровня МНП (пг/мл). При изучении уровня МНП в динамике его среднее значение до операции у пациентов с пороками сердца составило $577,8 \pm 668,93$ пг/мл (от минимального -29,83 пг/мл до максимального - 2831 пг/мл) и у больных с ИБС - $133,96 \pm 85,97^*$ пг/мл (от мин.- 21,8 до макс. - 320,01 пг/мл) соответственно ($p=0,0001$). На 2-3 сутки после коррекции порока и реваскуляризации миокарда было отмечено значительное увеличение уровня МНП – до $918,8 \pm 625,74$ пг/мл (300 -2344,6 пг/мл, $p=0,03$) и $385,98 \pm 168,6^*$ (122,61 - 750,35 пг/мл) у пациентов в I-й и II-й групп соответственно ($p<0,05$). Уже через 10-14 дней после операции, т.е. при выписке, уровень МНП достоверно снизился: у больных I-й группы - до $410,64 \pm 263,9$ пг/мл (мах.- 117,5 - 1084,64 пг/мл, $p<0,05$), а у пациентов II-й группы до $212,05 \pm 116,05^*$ пг/мл (59,6 - 573,99 пг/мл, $p<0,05$) (диаграмма №1).

Диаграмма № 1. Уровень МНП (пг/мл) до операции, на 2-3 и на 10-14 сутки п/о у пациентов I-й и II-й групп.



При проведении корреляционного анализа у пациентов с клапанными пороками сердца и ИБС выявлена статистически достоверная положительная корреляция между уровнем МНП до операции и ФК (по NYHA) СН (при этом коэффициент корреляции составил $r=0,52$ и $r=0,43$ у больных I-й и II-й групп соответственно; $p<0,05$).

У пациентов I-й группы была отмечена статистически достоверная отрицательная корреляция с клиренсом креатинина ($r=-0,35$; $p<0,014$), а у больных с ИБС - умеренная корреляционная связь с ФК стенокардии ($r=0,35$; $p<0,039$) и кардиоторакальным индексом ($r=0,41$; $p<0,009$).

При проведении корреляционного анализа между уровнем МНП (пг/мл) и ЭХО-КГ показателями до операции была выявлена статистически достоверная корреляционная связь с размерами левого предсердия ($r=0,31$, $p=0,049$ и $r=0,62$, $p=0,0001$) и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,3$, $p=0,035$ и $r=-0,63$, $p=0,0001$) у пациентов I-й и II-й групп.

Также была отмечена положительная корреляция с расчетным давлением в правом желудочке (СДЛА) ($r=0,33$, $p=0,032$) и средним градиентом на аортальном клапане ($r=0,6$ $p=0,011$) у больных с клапанными пороками сердца, а у пациентов с ИБС статистически значимая положительная корреляция с конечно-систолическим ($r=0,54$, $p=0,0001$) и конечно-диастолическими размерами ($r=0,41$, $p=0,009$) и объемами левого желудочка ($r=0,45$, $p=0,003$ и $r=0,4$, $p=0,011$).

При проведении корреляционного анализа была установлена достоверная взаимосвязь между показателем МНП (пг/мл) до операции и показателем EuroScore (%) у пациентов обеих групп (с

коэффициентом корреляции $r=0,34$, $p=0,014$ и $r=0,4$, $p=0,0116$ соответственно). Также у больных I-й группы в отличие от пациентов II-й группы была отмечена достоверная положительная корреляция с длительностью искусственного кровообращения ($r=0,4$, $p=0,009$) и временем пережатия аорты ($r=0,33$, $p=0,016$), а также с длительностью искусственной вентиляции легких ($r=0,3$, $p=0,028$) и пребыванием пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии ($r=0,3$, $p=0,028$).

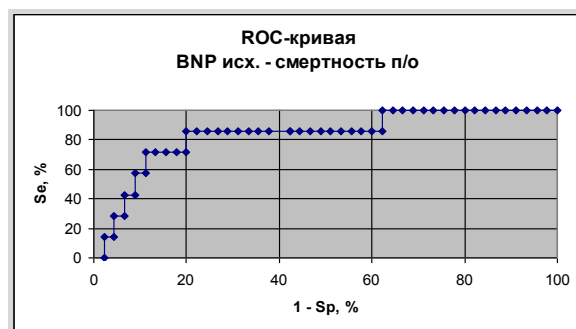
Оценка значимости уровня МНП до операции при прогнозе результатов хирургического лечения. С целью определения прогностической точности пороговых (нахождения точки разделения – *cut-off*) значений дооперационного уровня МНП для прогноза развития кардиальных осложнений в раннем послеоперационном периоде и летальных исходов у пациентов I-й и II-й групп была использована характеристическая кривая - **ROC-Curve (receiver operating characteristic)**.

У больных с клапанными пороками сердца уровень МНП до операции более **486,2 нг/мл** (AUC - 0,789, чувствительность-100%, специфичность-67,4%, 95% доверительный интервал, или ДИ -0,56-1,0; $p=0,044$) с высокой вероятностью прогнозировал развитие кардиальных осложнений: острой сердечной недостаточности (ОСН) и желудочковых нарушений ритма (ЖНР) в раннем послеоперационном периоде, а уровень МНП до операции более **607,76 нг/мл** (AUC- 0,732, чувствительность-100%, специфичность - 47,5%, 95 % ДИ-0,56-0,91; $p=0,015$) оказался высокодостоверным при прогнозировании развития фибрилляции предсердий у пациентов с клапанными пороками сердца.

У пациентов с ИБС уровень МНП до операции более **116,74 нг/мл** (AUC - 0,74, чувствительность - 90,9%, специфичность - 75%, 95% ДИ -0,55-0,93; **p=0,049**) достоверно прогнозировал развитие кардиальных осложнений - желудочковых нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде после реваскуляризации миокарда.

Уровень МНП при поступлении в клинику более **1120,68 нг/мл** (площадь под кривой - AUC - 0,8, чувствительность-85,7% и специфичность-80%, 95% ДИ 0,64-1,0; **p=0,015**) достоверно прогнозировал развитие летального исхода у больных с клапанными пороками сердца (как у оперированных, так и у неоперированных больных). Данные представлены на рисунке № 1.

Рис. № 1. ROC-кривая уровня МНП (нг/мл) при поступлении в клинику в прогнозе развития летального исхода на госпитальном этапе у пациентов I-й группы



Результаты исследования через 6-12 месяцев после операции и медикаментозного лечения. За период наблюдения из клиники было выписано 35 (97,2%) пациентов после операции коррекции клапанных пороков сердца (I-я группа) и 35 (100%) больных после операции реваскуляризации миокарда (II-я группа).

Через 6-12 месяцев после операции в НКО НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН были обследованы 26 (74,3%) и 23 (65,7%) больных из I-й и II-й групп соответственно ($p>0,05$). Летальность в течение 6 - 12 месяцев после операции в I-й группе составила 5,6%. 2

пациента умерли от острого нарушения мозгового кровообращения: геморрагический инсульт- 1 пациент, ишемический инсульт -1 пациент. Причиной этого осложнения в основном был нерегулярный и бесконтрольный приём непрямых антикоагулянтов.

Во II-й группе больных летальность составила - 2,86% (причиной летального исхода у 1 пациента через 3 месяца после операции было желудочно-кишечное кровотечение).

Из 18 пациентов с клапанными пороками сердца, которым было рекомендовано медикаментозное лечение, 3 (16,7%) пациента умерли в течение года наблюдения в связи с прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). У этих 3 больных сохранялся высокий уровень МНП (2784,51, 7164,78, 2259пг/мл) в динамике. Ещё 2 (11,1%) пациента были госпитализированы повторно в течение года наблюдения по поводу прогрессирования СН (уровень МНП у них составил 1882 и 4000пг/мл соответственно).

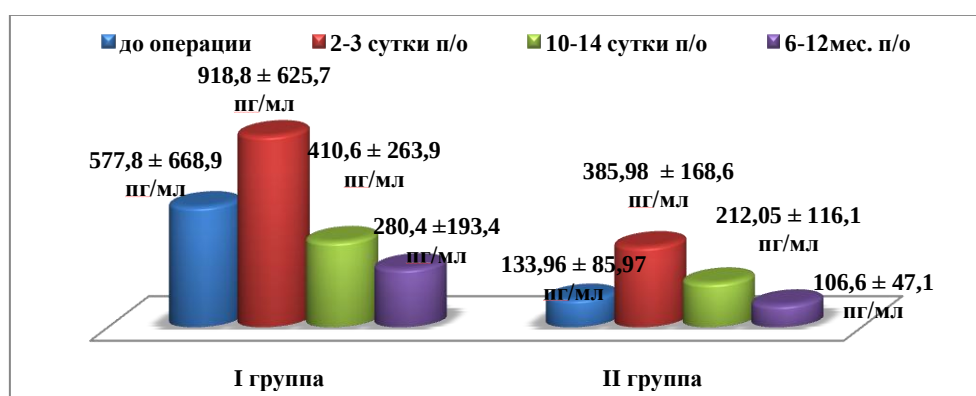
Среди 6 (14,6%) пациентов с ИБС, которым было рекомендовано проведение медикаментозной терапии, летальных исходов в течение года наблюдения не было, но 2 (33,3%) больных были госпитализированы в клинику по поводу декомпенсации кровообращения. Уровень МНП у этих больных составил 1063 и 523,32 пг/мл, а исходный уровень был выше и составлял - 1819 и 786 пг/мл соответственно.

При оценке ЭХО-КГ показателей через 6-12 месяцев после хирургического лечения (по сравнению с дооперационными данными) были отмечены достоверное снижение показателей конечного систолического, конечного диастолического и ударного объемов левого желудочка и размеров левого предсердия у пациентов I-й группы ($p<0,05$), а также достоверное снижение

расчетного давления в правом желудочке у больных I-й и II-й групп ($p < 0,05$).

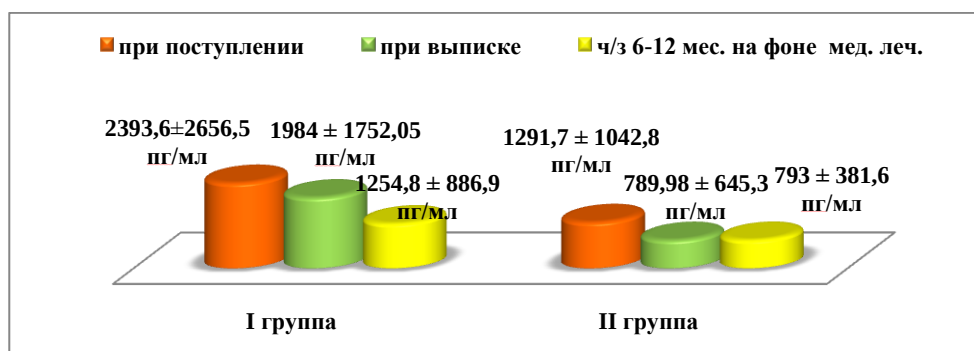
Через 6-12 месяцев после операции у пациентов I-й группы отмечается значительное уменьшение уровня МНП - $280,4 \pm 193,4$ пг/мл ($p = 0,032$), а у больных II-й группы уровень МНП приближается к нормальным значениям – $106,6 \pm 47,12$ пг/мл ($p > 0,05$) (Диаграмма №2).

Диаграмма № 2. Динамика среднего значения МНП (пг/мл) у оперированных пациентов I-й и II-й групп.



Оценивая уровень МНП у пациентов с клапанными пороками сердца и ИБС, которым операция не была рекомендована, необходимо отметить, что среднее значение МНП при поступлении в клинику у них было достоверно выше, чем у пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение. На фоне терапии сердечной недостаточности показатель МНП заметно снижается, но сохраняется на достаточно высоком уровне и через 6-12 месяцев наблюдения ($1254,8 \pm 886,93$ и $793 \pm 381,61$ пг/мл у пациентов I-й и II-й групп соответственно) (Диаграмма №3).

Диаграмма № 3. Динамика среднего значения МНП (пг/мл) у неоперированных пациентов I-й и II-й групп.



Анализ функционального статуса пациентов показал, что все пациенты I-й и II-й групп на момент выписки (на 10-14 день п/о) имели 2 и 3 ФК (NYHA) сердечной недостаточности (88,6 и 11,4% 80 и 20% соответственно, $p > 0,05$).

Через 6-12 месяцев после операции почти все пациенты были отнесены к I и II ФК по NYHA (97% и 100% больных в I-й и II-й групп соответственно, $p > 0,05$), за исключением 1 (3,03%) пациента I-й группы (III ФК). После хирургического лечения через 6-12 месяцев у подавляющего большинства пациентов было отмечено улучшение функционального класса ($p \leq 0,05$).

Таким образом, явления ХСН через 6-12 месяцев после операции коррекции клапанных пороков сердца и реваскуляризации миокарда были выявлены только у 7 (26,9%) и 3 (13,4%) больных I-й и II-й групп соответственно. Среднее значение уровня МНП через 6-12 месяцев после операции у этих пациентов составило $686,9 \pm 115,75$ и $160,04 \pm 42,7$ пг/мл. Из них 4 (11,4%) и 2 (8,7%) пациента соответственно из I-й и II-й групп в течение года наблюдения после операции были повторно госпитализированы по поводу прогрессирования СН.

При проведении корреляционного анализа между дооперационным уровнем МНП, результатами теста ШОКС и 6-и минутной ходьбы через 6-12 месяцев после коррекции клапанных пороков сердца и реваскуляризации миокарда была выявлена

сильная достоверная корреляция уровня МНП с ШОКС ($r=0,74$, $p=0,0302$ и $r=0,6325$, $p=0,0001$) и обратная корреляция с тестом шестиминутной ходьбы ($r=-0,56$, $p=0,0001$ и $r=-0,5562$, $p=0,0001$) у пациентов I-й и II-й групп.

Также был проведен корреляционный анализ между уровнем МНП до операции и нелетальными осложнениями через 6-12 месяцев после операции. При этом была выявлена достоверная корреляция уровня МНП только с явлениями сердечной недостаточности ($r=0,4$, $p=0,0022$ и $r=0,8$, $p=0,0001$) у пациентов I-й и II-й групп соответственно.

С целью определения прогностической точности пороговых значений дооперационного уровня МНП для прогноза развития кардиальных осложнений через 6-12 месяцев у пациентов I-й и II-й групп была также использована характеристическая кривая- ROC.

При проведении анализа только уровень МНП до операции более **607,76 нг/мл** (площадь под ROC кривой - 0,737, 95% ДИ- 0,58-0,89; $p=0,022$) достоверно прогнозировал развитие сердечной недостаточности в сроки 6-12 месяцев после операции у пациентов I-й группы. *Обращает на себя внимание то, что для пациентов с ИБС (II-я группа) при проведении анализа достоверных значений выявлено не было!*

Для выявления независимых предикторов, влияющих на выживаемость пациентов I-й и II-й групп на госпитальном этапе и через 6-12 мес. после операции, был проведен мультивариантный регрессионный анализ по Коксу.

Результаты мультивариантного регрессионного анализа по Коксу показали, что при совокупном влиянии всех анализируемых нами факторов уровень МНП более **1600 нг/мл** и **ожирение**

оказывают достоверное ($p=0,0014$ и $p=0,0041$ соответственно) отрицательное влияние на общую выживаемость пациентов с клапанными пороками сердца.

На выживаемость в сроки до 12 месяцев достоверное отрицательное влияние оказывает только уровень МНП более **1600 нг/мл** ($p=0,025$). Все остальные факторы или линейно зависимы или не имеют статистически значимого влияния.

Для пациентов II-й группы не удалось определить факторы, влияющие на выживаемость с помощью модели Кокса (малое количество летальных исходов).

ВЫВОДЫ

1. У кардиохирургических больных с клапанными пороками сердца (I-я группа) и ИБС (II-я группа) высокий уровень МНП при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с выраженностью СН (ФК по NYHA, ФВ ЛЖ), а у больных с ИБС и с ФК стенокардии. Содержание МНП в плазме крови закономерно повышается со снижением азотовыделительной функции почек у пациентов I-й группы. Степень повышения уровня МНП не зависел от пола и возраста больных.
2. Выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем МНП и выраженностью порока (с размерами ЛП, СДЛА и средним градиентом на АК) у пациентов I-й группы, и с ишемическим ремоделированием ЛЖ (размерами ЛП, размерами и объемами ЛЖ) у пациентов II-й группы.
3. Содержание уровня МНП достоверно взаимосвязано со значением оценки операционного риска EuroScore у пациентов I-й и II-й групп. У больных с клапанными пороками сердца существует также достоверная взаимосвязь с течением пери- и

послеоперационного периода (длительностью искусственного кровообращения, временем пережатия аорты, длительностью искусственной вентиляции легких и пребыванием пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции).

4. Дооперационный уровень МНП более **486,2 нг/мл** прогнозирует развитие сердечной недостаточности и желудочковых нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде, а уровень МНП более **607,76 нг/мл** – развитие фибрилляций предсердий у больных после коррекции клапанных пороков сердца. У больных с ИБС уровень МНП до операции более **116,74 нг/мл** с высокой диагностической точностью прогнозирует развитие желудочковых нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде.
5. Исследование уровня МНП в динамике у пациентов I-й и II-й групп показало, что его значение резко повышается на 2-3 сутки после операции, а к 10-14 суткам значительно снижается. У пациентов с клапанными пороками сердца и ИБС, которым было проведено только медикаментозное лечение, уровень МНП в динамике был достоверно выше.
6. Через 6-12 месяцев после операции коррекции клапанных пороков сердца и реваскуляризации миокарда уровень МНП значительно снижается. Выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем МНП при поступлении в клинику с тестом 6-и минутной ходьбы, индексом ШОКС и наличием признаков сердечной недостаточности через 6-12 месяцев после операции у больных I-й и II-й групп. Дооперационное значение уровня МНП более **607,76 нг/мл** с высокой диагностической точностью прогнозирует усугубление признаков сердечной недостаточности

в сроки наблюдения 6-12 месяцев после операции у пациентов с клапанными пороками сердца.

7. Значение уровня МНП более **1120,68 пг/мл** у больных с клапанными пороками сердца при поступлении в клинику можно рассматривать как предиктор развития летального исхода на госпитальном этапе и может свидетельствовать о повышенном риске смерти во время лечения в клинике и/или рефрактерного течения декомпенсации СН. Уровень МНП более **1600 пг/мл** и ожирение (2 и 3 степени) являются независимыми предикторами и оказывают достоверное отрицательное влияние на выживаемость у больных с клапанными пороками сердца на госпитальном этапе. На выживаемость через 6-12 месяцев после операции достоверное отрицательное влияние оказывает только уровень МНП более **1600 пг/мл**.

Практические рекомендации

1. У пациентов с клапанными пороками сердца и ИБС с целью выделения группы больных высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде и через 6-12 месяцев после операции в комплекс предоперационного обследования целесообразно включить определение уровня мозгового натрийуретического пептида. Это поможет объективизировать тяжесть состояния (ФК ХСН), выделить категорию пациентов наиболее высокого риска и оптимизировать дальнейшую тактику лечения таких больных.
2. Дооперационный уровень МНП более **486,2 пг/мл** у больных с клапанными пороками сердца следует рассматривать как предиктор развития сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. У пациентов с клапанными пороками сердца и уровнем

МНП более 486,2 пг/мл при поступлении в клинику перед операцией необходимо проведение тщательной подготовки и применение более активной тактики ведения до операции и в раннем п/о периоде.

3. Уровень МНП более **607,76 пг/мл** при коррекции клапанных пороков сердца следует рассматривать как предиктор развития фибрилляций предсердий в раннем п/о периоде, а значение МНП более **486,2 пг/мл** и **116,74 пг/мл** - предиктор развития желудочковых нарушений ритма у больных I-й и II-й группы соответственно. У данных пациентов для профилактики развития нарушений ритма до операции и в раннем послеоперационном периоде целесообразно проведение профилактической антиаритмической терапии (препараты группы бета-блокаторов, кордарон).
4. Пациенты с клапанными пороками сердца и уровнем МНП до операции более **607,76 пг/мл и 1600 пг/мл** через 6-12 месяцев после операции коррекции клапанных пороков сердца имеют высокий риск развития сердечной недостаточности и летального исхода соответственно. Пациентам с таким значением МНП рекомендуется мониторинг клинико-функционального состояния, уровня МНП до операции, в раннем послеоперационном периоде и через 6-12 месяцев после операции коррекции порока сердца, а также необходимо проведение терапии для лечения ХСН (в том числе бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, диуретиками и т.п.).

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Никитина, Т.Г. Корреляция уровня BNP со степенью сердечной недостаточности у больных с сердечной патологией / Т.Г.

- Никитина, Н.Н. Самсонова, М.Г. Плющ, И.Б. Нежданова, Н.Л. Иродова, К.С. Гулян, Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Материалы 12-й Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конф. молодых ученых.- 2008 г.- Том 9.- № 3. - С.- 163.
2. Бокерия, Л.А. Мозговой натрийуретический фактор (МНФ) – прогностический маркер тяжести сердечной недостаточности у пациентов в кардиохирургической клинике / Л.А. Бокерия, Т.Г. Никитина, М.Г. Плющ, Н.Л. Иродова, К.С. Гулян, Н.Н. Самсонова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 14-го всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - 2008 г.- Том. 9.- № 6. - С.- 44.
 3. Гулян, К.С. Мозговой натрийуретический фактор (МНП) - прогностический маркер тяжести сердечной недостаточности у пациентов в кардиохирургической клинике / К.С. Гулян, И.Б. Нежданова, М.Г. Плющ, Т.Г. Никитина // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 14-й Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конф. молодых ученых. - 2010 г.- Том.11.- №3.- С.164.
 4. Бокерия, Л.А. Клиническое и прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида (МНП) в кардиохирургии /Л.А. Бокерия, Т.Г. Никитина, Н.Н. Самсонова, М.Г. Плющ, Н.Л. Иродова, И.Б. Нежданова, К.С. Гулян // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 16-го всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2010 г.- Том.11- № 6. - С. 219.
 5. Гулян, К.С. Клиническое значение мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной

- недостаточности и оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений у кардиохирургических больных (обзор литературы). // Журнал «Клиническая физиология кровообращения».- 2011 г.- №1.- С.22-25.
6. Bockeria, L.A. No change in B-type natriuretic peptide levels assessed in the intermediate postoperative period in patients with severe mitral regurgitation after mitral valve surgery / T. Nikitina, K. Gulyan, E. Grabskaya // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. - 2011. - Vol. 12 (5). - P. 771 - 771.
7. Nikitina, T.G. Clinical significance of determination of brain natriuretic peptide in cardiac surgery patients.// N.N. Samsonova, M.G. Plyushch, K.S. Gulyan // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 60–th International Congress European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery.- 2011. - Vol. 12. - P. S59.
8. Никитина, Т.Г. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида в оценке риска развития сердечно - сосудистых осложнений через 6-12 месяцев после операции коррекции клапанных пороков сердца и реваскуляризации миокарда / К.С. Гулян, Н.Л. Иродова, М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова И.И. Скопин, Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно–сосудистые заболевания». - 2011 г.- Том. 12- № 2.- С. 43-49.
9. Никитина Т.Г. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике развития осложнений после операции коррекции клапанных пороков сердца и реваскуляризации миокарда / К.С. Гулян, И.Б. Нежданова, М.Г. Плющ, Н.Н. Самсонова, И.И. Скопин, Л.А. Бокерия // «Клиническая физиология кровообращения».-2011.- № 2.- С. 50-55.

Подписано в печать: 14.11.11
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 556
Отпечатано в типографии «Реглет»
119526, г. Москва, Страстной бульвар, 6/1
(495) 978-43-34; www.reglet.ru