

# Предикторы отдаленных фатальных сердечных осложнений у больных хронической ИБС, перенесших коронарное шунтирование, по данным многолетнего наблюдения

**С.В. Шалаев**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии, руководитель областного кардиологического диспансера ГЛПУ ТОКБ.

**Л.В. Кремнева**, д.м.н., ведущий научный сотрудник Тюменского отдела Южно-Уральского научного центра РАМН, г. Тюмень

**Л. А. Арутюнян**, врач-кардиохирург отделения сердечно-сосудистой хирургии №3 Тюменской областной клинической больницы, заочный аспирант кафедры кардиологии Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

**С.В. Вятчинина**, врач-кардиолог Тюменской областной клинической больницы, заочный аспирант кафедры кардиологии Тюменской государственной медицинской академии, г. Тюмень

## Predictors of fatal cardiac outcomes during the long-term observation of patients with chronic ischemic heart disease after coronary grafting

LA. Arutunyan, S.V. Vyatchinina, L.V. Kremneva, S.V. Shalaev

### Резюме

Цель работы - выявление независимых предикторов фатальных сердечно-сосудистых осложнений при проспективном наблюдении больных стабильной стенокардией (СС), перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 120 больных СС II-IV ФК в возрасте  $55 \pm 18$  лет с длительностью ИБС  $4 \pm 2,1$  года. Инфаркт миокарда (ИМ) ранее перенесли 86,7% больных, аневризма левого желудочка имела у 11 (9,2%) лиц. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила  $52 \pm 2,5\%$ . Артериальная гипертония (АГ) имела у 105 (87,5%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - у 11 (9,2%), сахарный диабет (СД) - у 14 (11,7%) больных. Средняя продолжительность искусственного кровообращения при КШ составила  $82 \pm 13$  минут, время окклюзии аорты -  $51 \pm 17$  минут. Среднее количество шунтов на одного пациента составило  $2,7 \pm 0,3$ .

Результаты. Выбыло из исследования 11 пациентов. За период наблюдения умерло 8 (7,4%) больных, из них вследствие ИМ - 4 (3,3%), внезапно - 4 (3,3%). Независимыми предикторами сердечной смерти больных явились: возраст старше 70 лет, ФВЛЖ менее 40%, СД, ХОБЛ, длительность искусственной вентиляции легких более 24 часов.

**Ключевые слова:** хроническая ИБС, коронарное шунтирование, предикторы фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

### Resume

The aim of investigation was to determine predictors of fatal cardiac outcomes in patients with stable angina (SA) after coronary grafting during the long-term observation.

Material and methods. This investigation included 120 patients with SA of 2-4 functional classes aged  $55 \pm 18$  years, duration of ischemic heart disease consisted  $4 \pm 2.1$  years. Myocardial infarction in anamnesis had 86.7% of patients, aneurysm of left ventricular had 9.2% of patients. Ejection fraction (EF) of left ventricular consisted  $52 \pm 2.5\%$ . Arterial hypertension had 87.5% of patients, chronic obstructive lung disease had 9.2% of patients, diabetes mellitus was registered in 11.7% of patients. Duration of artificial circulation consisted  $82 \pm 13$  minutes, time of aorta occlusion consisted  $51 \pm 17$  minutes, average amount of grafts in one patient consisted 2.7.

Results. 11 patients were lost during follow-up period. During observation period 8 (7.4%) patients died: 4 patients died from myocardial infarction and 4 patients died suddenly. Independent predictors of lethal outcomes were: age above 70 years, EF less than 40%, diabetes mellitus, chronic obstructive lung disease, duration of artificial lung ventilation more than 24 hours.

**Key words:** stable angina, coronary grafting, predictors of fatal cardiac outcome.

Инвазивные вмешательства широко применяются в лечении больных ИБС: ежегодно в мире выполняется около миллиона коронарных шунтирований (КШ). При этом госпитальная летальность составляет около 1%

и соотносится с наличием ряда факторов, увеличивающих риск послеоперационных осложнений. На основании проведенных в 80-90-е годы XX века крупных многоцентровых исследований были разработаны специальные шкалы, по которым на основании учета ряда факторов (возраст, пол, сахарный диабет, фракция выброса левого желудочка - ФВЛЖ, многососудистое поражение коронарного русла, недавно перенесенный инфаркт миокарда - ИМ - и др.), рассчитывают госпитальный риск смерти, сопряженный с хирургическим вмешательством.

Ответственный за ведение переписки -

Кремнева Людмила Викторовна  
625023, г.Тюмень, ул.Одесская, 54  
(3452) - 32-91-35. shalaev@tokb.

Гораздо меньше исследований посвящено оценке факторов риска (ФР) отдаленных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, среди больных, перенесших КШ. Полноценные шкалы для расчета риска смерти больных после КШ в отдаленном периоде к настоящему времени не разработаны.

*Целью настоящей работы* был поиск независимых предикторов наступления фатальных событий вследствие сердечных причин в процессе многолетнего проспективного наблюдения больных стабильной стенокардией, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

## Материал и методы

Работу выполняли в отделении сердечно - сосудистой хирургии ГЛПУ Тюменской области «Тюменская областная клиническая больница». В исследование включено 120 больных хронической ИБС. Показания к проведению КШ определяли в соответствии с рекомендациями АСС/АНА, 2004 [1]. В исследование не включали пациентов с острым ИМ, острыми либо обострением хронических воспалительных заболеваний, тяжелыми заболеваниями легких, почек, печени, терминальной сердечной недостаточностью.

Для уточнения степени оперативного риска всем пациентам перед КШ проводилось обследование, включавшее общий анализ крови, мочи, биохимические и коагулогические показатели, ЭКГ, ЭХОКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, брахиоцефальных и внутренних грудных артерий, вен нижних конечностей. При необходимости проводили дополнительные обследования. Всем больным была выполнена коронарная ангиография (КАГ) на установке OMEGA KS 60 (США) по методу M. Judkins.

Среди 120 больных мужчин было 76 (63,3%), женщин – 44 (36,7%). Средний возраст пациентов составил  $55 \pm 18$  лет. Больных 70 лет и старше было 6 человек. Длительность ИБС в среднем составила  $4 \pm 2,1$  года. Пациенты имели II-IV ФК стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. II ФК стенокардии диагностирован у 22%, III ФК – у 38%, IV ФК – у 40% больных. Однососудистое поражение коронарного русла по данным КАГ имелось у 9 (7,5%), двухсосудистое - у 28 (23,3%), трехсосудистое - у 83 (69,2%) больных. Значимые стенозы ствола левой коронарной артерии выявлены в 11 (9,2%) случаях. 104 больных (86,7%) ранее перенесли ИМ. Постинфарктная аневризма ЛЖ имелись у 11 (9,2%) больных. Чрескожные коронарные вмешательства ранее выполнялись в 14 (11,7%) случаях. Ни одному из наблюдавшихся пациентов КШ ранее не проводилось. Средняя ФВЛЖ составила  $52 \pm 2,5\%$ , больных с ФВЛЖ менее 40% было 12 (10%).

Сопутствующая артериальная гипертония (АГ) имела у 105 (87,5%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вне обострения - у 12 (10%), компенсированный сахарный диабет (СД) 2 типа – у 14 (11,7%), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – у 9 (7,5%) больных.

Медикаментозная терапия включала бета-блокаторы, нитраты пролонгированного действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (или блокаторы рецепторов к ангиотензину II), антагонисты кальция, статины. Дезагреганты отменяли как минимум за 5 дней до оперативного вмешательства.

Операцию КШ выполняли в условиях искусственного кровообращения (ИК) с использованием кардиоплегических растворов. Для шунтирования передней нисходящей артерии использовали левую внутреннюю грудную артерию (ЛВГА), в остальных случаях – аутовены. Во время хирургических вмешательств всем больным проводили мониторинг ЭКГ, измеряли параметры внутрисердечной гемодинамики, исследовали газовый состав крови. Операция КШ в сочетании с пластикой ЛЖ по A.D Jatene и V. Dog выполнена 4 (3,3%) больным. Длительность ИК составила в среднем  $82 \pm 13$  минуты, время окклюзии аорты –  $51 \pm 17$  минут, среднее время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) –  $12 \pm 3$  часов. В среднем на одного пациента было имплантировано  $2,7 \pm 0,3$  шунта. ЛВГА использована в качестве шунта у 94 (78,3%), лучевая артерия – у 9 (7,5%) больных.

При выписке из стационара пациентам были даны рекомендации по коррекции имеющихся модифицируемых ФР ИБС, необходимости дальнейшего медикаментозного лечения и врачебного наблюдения. Проспективное наблюдение пациентов продолжали на протяжении от 2 до 5 лет, в среднем  $36 \pm 5$  месяцев, в течение которых регистрировали все случаи наступления смерти, выделяя смерти, развившиеся вследствие сердечных причин.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0». Результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Для выявления предикторов летального исхода использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки выживаемости пациентов после операции КШ строили кривые выживаемости Каплана-Мейера.

## Результаты и обсуждение

В ближайшем послеоперационном периоде вследствие развившегося ИМ умер 1 (0,8%) пациент. Отказались от дальнейшего наблюдения 11 пациентов, связь с ними была утрачена. Проспективное наблюдение окончили или достигли «конечной точки» исследования (летальный исход) 108 больных. Длительность наблюдения больных составляла от 2 до 5 лет, в среднем  $36 \pm 5$  месяцев.

До проведения реваскуляризации 78% больных имели III или IV ФК стенокардии. К окончанию срока наблюдения более, чем у половины пациентов стенокардия отсутствовала, более трети лиц имели I ФК стенокардии, доля больных со II ФК стенокардии уменьшилась до 12%, III ФК стенокардии имел место у незначительного числа больных (4%). Таким образом, КШ приводило к существенному регрессу клинической симптоматики с сохранением эффекта у преобладающего числа больных на протяжении 3-х лет наблюдения.

За период наблюдения вследствие сердечных причин умерло 8 из 108 (7,4%) больных. Из них в 4-х случаях вследствие развития ИМ: по одному случаю на 1-ом, 4-ом, 14-ом и 25-ом месяцах наблюдения. В 3-х случаях диагноз ИМ подтвержден данными аутопсии. Четверо пациентов умерли внезапно на 18-ом, 22-ом, 26-ом и 28-ом месяцах наблюдения.

Для выявления предикторов смерти вследствие сердечных причин в анализ были включены 22 параметра, отражавших клинические характеристики (пол, возраст, наличие СД, ХОБЛ, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, АГ, инсульта в анамнезе, хронической почечной недостаточности, предшествующее коронарное стентирование, величина ФВЛЖ, на-

личие постинфарктной аневризмы ЛЖ, уровень креатинина и гематокрита до операции), показатели оперативного вмешательства (время ИК, время окклюзии аорты, продолжительность ИВЛ) и проводимой фармакотерапии (прием бета-блокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов кальция, статинов).

В Табл.1 представлены показатели выживших и умерших вследствие сердечных причин групп больных с уровнем значимости  $p < 0,5$ . Как видно из данных таблицы, этими параметрами были: ФВЛЖ, возраст больных, наличие СД, постинфарктной аневризмы ЛЖ, ХОБЛ, АГ, инсульта в анамнезе, а также длительность ИВЛ, ИК и пережатия аорты.

Таблица 1. Показатели, ассоциирующиеся с фатальными сердечными событиями у больных хронической ИБС, перенесших КШ. Данные однофакторного анализа

Показатели	Группы больных		P
	Умершие (n=8)	Выжившие (n=100)	
ФВ ЛЖ, % *	36 (29-45)	51 (42-64)	0,03
Возраст, лет *	69 (57-77)	52 (37-68)	0,016
Сахарный диабет	3 (37,5%)	11 (11%)	0,032
Аневризма ЛЖ	2 (25%)	8 (8%)	0,02
ХОБЛ	2 (25%)	9 (9%)	0,022
Время ИВЛ, ч *	14 (8-24)	12(8-18)	0,25
Время ИК, мин *	83 (64-109)	80 (62-105)	0,36
Время пережатия аорты, мин *	53 (46-62)	50 (44-64)	0,12
Артериальная гипертензия	5 (62%)	93 (93%)	0,31
Инсульт в анамнезе	0	1 (1%)	0,44

Примечание: \* данные представлены как медианы (25-75 %)

Таблица 2. Независимые предикторы сердечной смерти больных хронической ИБС после КШ

Показатели	Относительный риск	95% ДИ	P
ФВЛЖ < 40%	5,7	1,2-10,7	0,02
Возраст ≥ 70 лет	4,9	1,4-8,4	0,03
СД	2,3	1,1-3,7	0,043
Аневризма ЛЖ	2,1	1,04-3,8	0,047
Время ИВЛ ≥24 часов	2,0	1,2-2,9	0,049
ХОБЛ	1,9	1,1-3,1	0,048

При последующем логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами сердечной смерти в отдаленном периоде КШ оказались (Табл. 2): возраст  $\geq 70$  лет, ФВЛЖ  $< 40\%$ , наличие постинфарктной аневризмы ЛЖ, СД, ХОБЛ и продолжительность послеоперационной ИВЛ  $\geq 24$  часов. При этом возраст  $\geq 70$  лет увеличивал относительный риск сердечной смерти в последующие 36 месяцев наблюдения в 4,9 раза (95%-ый доверительный интервал - 1,4-8,4), ФВЛЖ  $< 40\%$  - в 5,7 раза (1,2-10,7), СД - в 2,3 раза (1,1-3,7), наличие постинфарктной аневризмы ЛЖ - в 2,1 раза (1,04-3,8), ХОБЛ - в 1,9 раза (1,1-3,1), а продолжительность ИВЛ после операции более 24 часов - в 2 раза (1,2-2,9). Из представленных данных видно, что факторами, в наибольшей степени повышающими риск смерти у больных хронической ИБС, перенесших операцию КШ, были возраст  $\geq 70$  лет и ФВЛЖ  $< 40\%$ .

Со второй половины XX века операции КШ стали рутинным вмешательством у больных хронической ИБС. Ранняя послеоперационная летальность при плановых операциях КШ в настоящее время не достигает 1% [2]. В нашем исследовании ранняя послеоперационная летальность составила 0,8%.

Согласно результатам проспективных рандомизированных исследований, положительные результаты КШ в последующие 5-7 лет наблюдения отмечены у 75-90% больных, их них у 33-55% лиц стенокардия отсутствовала; ухудшение симптоматики ИБС наблюдали в 5-6% случаев [3,4,5]. Результаты нашего исследования в целом совпадают с данными литературы. Через 36 $\pm$ 5 месяцев после КШ стенокардия отсутствовала у 52% больных, 44% пациентов имели I и II ФК стенокардии, III ФК стенокардии зарегистрирован у 4% лиц. Следует отметить, что доля больных с рецидивом стенокардии после КШ мо-

жет быть величиной весьма вариабельной, т.к. зависит от многих клинических, операционных характеристик, проводимой фармакотерапии. Показано, что такие факторы, как женский пол, ожирение, АГ, использование только венозных (без сочетания с артериальными) кондуитов являются предикторами возврата стенокардии в отдаленном периоде после КШ [1]. Считают, что в течение первого года после КШ рецидив стенокардии возникает, как правило, в результате тромбоза шунтов, в отдаленном периоде возникновение стенокардии связывают с развитием стенозирующего атеросклероза в имплантированных шунтах и в нативном коронарном русле. Указанные патоморфологические изменения у больных ИБС могут являться основой для развития острых коронарных синдромов, сердечно-сосудистой смерти.

По данным метаанализа трех крупных рандомизированных и нескольких небольших исследований, включавших информацию о 2649 пациентов хронической ИБС, 5-летняя смертность среди больных, перенесших операцию КШ, составила 10,2%, среди леченных медикаментозно 15,8% ( $P < 0.0001$ ) [6,7,8,9,10].

Согласно результатам V.H.Thourani et al. (1999) [11], предикторами поздней смертности после операции КШ были возраст, СД, сниженная ФВЛЖ. Не использование ЛВГА в качестве шунта повышало риск отдаленной смерти, но это повышение было недостоверным. В нашем исследовании смертность больных хронической ИБС на протяжении 36 $\pm$ 5 месяцев после операции КШ составила 7,4%. Полученные результаты вполне соответствуют имеющимся данным. В отличие от ранее выполненных работ нами выявлены дополнительные факторы - ХОБЛ и длительность ИВЛ более 24 часов, являвшимися в настоящем исследовании независимыми предикторами сердечной смерти в отдаленном периоде после КШ. ■

## Литература:

1. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: 98.
2. Акчури П.С., Ширев А.А., Дземешкевич С.Л. и соавт. Оценка факторов риска госпитальной летальности у больных ИБС с высоким операционным риском. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2005; 2: 14-20.
3. Matbur V.S., Guinn G.A. Chronic stable angina: prospective randomized study with four-veesen year follow-up to evaluate the surgical as medical treatment. Chest 1979; 76: 3: 359.
4. Takaro T. and VA Coop Study Participants. Long-term survival results of the randomized trial of coronary bypass surgery to stable angina. Circulation 1983; 68: 3: 292.
5. Varnauskas E., Long-term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Lancet 1982; 2: 1173-1180.
6. Eleven -year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. N Engl J Med 1984; 311: 1333-1339.
7. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of Coronary Artery Bypass Surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. Circulation 1983; 68: 951-960.
8. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. N Engl J Med 1988; 319: 332-337.
9. Kloster F.E., Kremrau E.L., Ritzmann L.W. et al. Coronary bypass for stable angina: a prospective randomized study. N Engl J Med 1979; 300: 149-157.
10. Norris R.M., Agnew T.M., Brandt P.W. et al. Coronary surgery after recurrent myocardial infarction: progress of a trial comparing surgical with nonsurgical management for asymptomatic patients with advanced coronary disease. Circulation 1981; 63: 785-792.
11. Thourani V.H., Weintraub W.S., Stein B. et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1999; 67: 1045-1052.