На правах рукописи

БАРАХТЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

КАРДИАЛЬНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО: ЧАСТОТА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2022

Работа выполнена в Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиале Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Протасов Константин Викторович – доктор медицинских наук, профессор.

Научный консультант:

Дворниченко Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтической терапии;

Болдуева Светлана Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой факультетской терапии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Кемерово.

Защита диссертации состоится «07» февраля 2023 г. в___часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, http://chitgma.ru.

Автореферат разослан "___"_____2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., доцент Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В России смертность взрослого населения от болезней системы кровообращения в 2019 г. составила 46,8% в структуре всей смертности [Росстат, 2021]. В последнее десятилетие в рамках российских национальных проектов предприняты масштабные шаги по снижению смертности от болезней системы кровообращения [Росстат, 2021, Бойцов С.А., 2021]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность после внесердечных хирургических вмешательств в последние годы не снизились. В России частота инфаркта миокарда (ИМ) во внесердечной хирургии достигает 7% [Росстат, 2021]. Внесердечные операции могут сопровождаться бессимптомным повышением биомаркеров повреждения миокарда (БПМ), прежде всего, сердечного тропонина (сТр), что встречается гораздо чаще, чем явный ИМ. В 2014 г. сформулирована концепция «повреждения миокарда после внесердечных операций» (ПМВО), означающая повреждение миокарда, вызванное ишемией, которое может приводить или не приводить к его некрозу [Botto F., 2014]. Распространенность ПМВО сильно зависит от способа диагностики, типа операции и составляет от 4,6 до 53,2% [Botto F., 2014, Lee S.H., 2019]. Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место среди причин смерти в большинстве стран мира (15,9% в общей структуре смертности) [Каприн А.Д., 2019]. Существенная доля в структуре летальности после хирургического лечения онкологических пациентов приходится на сердечно-сосудистые события – до 27% [Siegel R.L., 2020]. Поиск методов прогнозирования и профилактики кардиальных ишемических осложнений хирургического лечения ЗНО является актуальной, до конца нерешенной проблемой.

Степень разработанности темы исследования. Распространенность кардиальных осложнений хирургического лечения рака легкого изучена в единичных исследованиях. По данным М.И. Давыдова и соавт. (2012) она достигает 54,9%. Частота, структура, факторы риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений в условиях регионального онкологического стационара на сегодняшний день не установлены. Особенности клиники и патогенеза периоперационных сердечно-сосудистых осложнений при раке легкого изучены недостаточно. Не проводился анализ причин смерти от ишемических событий в зависимости от объема операции и стороны вмешательства. Не установлены клинико-лабораторные предикторы послеоперационного ИМ после пневмонэктомии. В настоящее время в клинической практике используются

шкалы стратификации риска осложнений внесердечных хирургических операций, такие как RCRI, ThRCRI, ACS-NSQIP [Lee T.H., 1999, Brunelli A., 2010, Bilimoria K.Y., 2013]. Алгоритмы стратификации риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЗНО отдельных локализаций, валидированные на больших когортах, не разработаны. Распространенность синдрома ПМВО в торакальной хирургии изучена недостаточно. По данным A. González-Tallada и соавт. (2020) она составила 27,3%. Остаются неизвестными аспекты патогенеза изолированного повышения БПМ в рамках синдрома ПМВО, в том числе у больных раком легкого после пневмонэктомии. Специально спланированных работ по профилактике и лечению кардиальных ишемических осложнений, в том числе синдрома ПМВО, у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) не проводилось.

Цель исследования: изучить частоту, структуру, клинические и лабораторные проявления, возможности прогнозирования и профилактики послеоперационных кардиальных ишемических осложнений у пациентов с немелкоклеточным раком легкого для совершенствования диагностики и лечения.

Задачи исследования:

1. На основе ретроспективного анализа определить частоту обнаружения ИМ и острой ишемии миокарда после хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого во взаимосвязи с объемом оперативного вмешательства, тяжестью и локализацией основного заболевания.

2. Выявить клинические особенности послеоперационного ИМ, установить предикторы развития и создать модели прогнозирования послеоперационного ИМ и острой ишемии миокарда.

3. Определить уровни сердечного тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты, МВ фракцию креатинфосфокиназы и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови до и после пневмонэктомии, установить частоту синдрома повреждения миокарда.

4. Оценить значимость биомаркеров повреждения миокарда в прогнозе послеоперационной летальности пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

5. Изучить периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда при приеме триметазидина МВ у больных немелкоклеточным раком легкого с сопутствующей ИБС.

Научная новизна. Впервые в условиях регионального онкологического центра изучены частота и структура кардиальных ишемических осложнений после хирургического лечения НМРЛ во взаимосвязи с тяжестью и локализацией основного заболевания, объемом оперативного вмешательства, описаны клинические и патоморфологические особенности послеоперационного ИМ. Впервые исследована периоперационная динамика КФК-МВ и БСЖК у больных НМРЛ после пневмонэктомии. Определена прогностическая значимость предоперационного NT-proBNP и его пороговое значение в оценке риска летальности в течение 6 месяцев после пневмонэктомии. Впервые разработана математическая модель прогнозирования кардиальных ишемических осложнений торакальных хирургических операций у пациентов с НМРЛ. Были получены доказательства меньшего послеоперационного прироста NT-proBNP и БСЖК у больных ИБС, принимающих триметазидин МВ.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования заключается в том, что в работе уточнены данные о распространенности кардиальных ишемических осложнений после хирургического лечения больных НМРЛ. Выявление клинических, лабораторных и инструментальных предикторов кардиальных ишемических осложнений вносит дополнительный вклад в понимание причинно-следственных взаимоотношений и закономерностей развития повреждения миокарда во внесердечной хирургии.

Практическая значимость работы обоснована тем, что выявленные особенности клиники ИМ, данные о зависимости частоты событий от типа и объема операции, разработанный способ прогнозирования послеоперационных кардиальных ишемических осложнений позволяют улучшить предоперационную оценку риска, выявление и профилактику кардиальных ишемических осложнений хирургического лечения НМРЛ. Установленные предикторное значение дооперационного уровня NT-proBNP и его пороговый уровень в оценке риска 6-месячной летальности способствуют выбору оптимальной тактики ведения пациента с НМРЛ. Обосновано использование триметазидина МВ для уменьшения выраженности повреждения миокарда по уровням БСЖК и NT-proBNP, что может иметь существенное значение для разработки мер профилактики поражения миокарда после резекции легкого у больных НМРЛ.

Методология и методы исследования. На ретроспективном этапе проведен анализ историй болезни 2051 пациентов. Использован метод

«случай-контроль». На проспективном этапе исследованы 130 пациентов с НМРЛ, подвергшиеся хирургическому лечению. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы исследования. Методы статистической обработки включали описательные статистики, сравнительный, корреляционный, регрессионный, дискриминантный, ROC-анализ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого в 2,73% случаев осложняется ишемическим поражением миокарда, риск развития которого зависит от объема вмешательства и локализации рака. Послеоперационный ИМ у пациентов с раком легкого характеризуется атипичными клиническими проявлениями и высокой летальностью, ассоциирован с морфофункциональным состоянием миокарда, уровнями общего белка и лейкоцитов крови перед операцией, расчетным индексом ACS-NSQIP и показателями периоперационной гемодинамики.

2. Операция пневмонэктомии у больных раком легкого сопровождается существенным увеличением концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови. По мере нарастания сердечного тропонина I и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, а также у пациентов с послеоперационным уровнем сердечного тропонина I выше 99 процентиля верхнего референсного предела риск 6-месячной послеоперационной летальности увеличивается. Среди изученных биомаркеров повреждения миокарда наиболее сильным предиктором 6-месячной летальности является предоперационный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

3. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого в сочетании с ИБС при приеме триметазидина МВ перед операцией отмечаются меньшие послеоперационные уровни белка, связывающего жирные кислоты и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертации внедрены в работу торакального отделения ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск, в образовательную деятельность на кафедре кардиологии и функциональной диагностики, на кафедре онкологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов обеспечивается достаточной по объему выборкой пациентов

(n=2181). Результаты исследования представлены на научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика К.Р.Седова (Иркутск, 2013), Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2013; Казань, 2020), съездах кардиологов Сибирского федерального округа (Кемерово, 2019; Новосибирск, 2021), научно-практической конференции, посвященной 40-летию ИГМАПО (Иркутск, 2019), Российских национальных конгрессах терапевтов (Москва, 2021; Москва, 2022), Межрегиональном кардиологическом форуме «Неделя здорового сердца» (Нижний Новгород, 2022). Оформлена заявка №2022115487 (приоритет от 07.06.2022 г.) для государственной регистрации изобретения «Способ прогнозирования послеоперационных осложнений у больных раком легкого».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, в том числе 5 – в журналах из международной базы данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 11 рисунками и 19 таблицами. Указатель литературы содержит 51 работу российских и 120 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились больные с НМРЛ, проходившие лечение в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск. Протокол исследования одобрен комитетом по этике научных исследований ИГМАПО–филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (№7 от 27.11.2019 г).

На первом, ретроспективном, этапе исследования изучена частота и структура кардиальных ишемических событий (ИМ с подъёмом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST), ИМ без подъёма сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST) и острой ишемии миокарда) после хирургического вмешательства в сплошной выборке, состоящей из 2051 пациента с НМРЛ. Критериями включения на данном этапе были возраст старше 18 лет, операбельный НМРЛ, торакотомия. В группе выявленных пациентов с кардиальными ишемическими событиями (n=56) и группе контроля, сформированной методом «случай-контроль» (n=130), сравнивали клинико-анамнестические,

лабораторно-инструментальные показатели, определяли факторы риска, разрабатывали прогностическую модель развития кардиальных ишемических осложнений.

На проспективном этапе работы у 82 пациентов оценивали периоперационную динамику БПМ (cTpI, NT-proBNP, БСЖК, КФК-МВ), ее значение в прогнозе 6-месячной послеоперационной летальности. Критерии включения: мужской пол, возраст 45-75 лет, верифицированный НМРЛ I–III стадии, планируемое оперативное вмешательство в объеме пневмонэктомии, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. У 72 больных НМРЛ с сопутствующей стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения I–II функционального класса и/или постинфарктного кардиосклероза изучали влияние триметазидина МВ на уровни БПМ после операции в объеме пневмонэктомии или лобэктомии. Пациенты рандомизированы в группы вмешательства (n=35) и контроля (n=37). В группе вмешательства пациенты получали триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 раза в сутки 14 дней до операции. Оценивали уровни БПМ через 24 и 48 часов после операции.

Статистический анализ. Для оценки характера распределения данных применяли тесты Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и Лиллиефорса. Средние значения отображали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий определяли по критериям Вилкоксона, Фридмана, Манна-Уитни, относительных показателей – χ^2. При сравнении трех и более групп использовали метод Краскела-Уоллиса. При множественном попарном сравнении использовали поправку Бонферрони. Осуществляли корреляционный анализ по Спирмену, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ), регрессионный анализ Кокса с расчетом относительного риска (ОР) и 95%ДИ, ROC анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Для разработки математической модели и способа прогнозирования ишемических осложнений применяли дискриминантный анализ. Для оценки выживаемости строили кривые Каплана-Мейера, применяли Log Rank тест. Использовали пакет программ Statistica 12.0, SPSS Statistics 26.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота послеоперационных кардиальных ишемических осложнений при хирургическом лечении НМРЛ

Из 2051 пациентов НМРЛ у 56 выявлены послеоперационные кардиальные ишемические события (2,73% [95%ДИ 1,98-3,48]). Частота послеоперационного ИМ составила 1,61[0,67-1,76]%, послеоперационной ишемии миокарда – 1,12[0,62-1,63]%. ИМпST развился у 22 пациентов 1,07[0,58-1,57]%, ИМбпST - у 11(0,54[0,17-0,9]%). По данным М.И. Давыдова (2012) частота ИМ после хирургического лечения рака легкого достигала 9,8%. В анализ были включены только пациенты, подвергшиеся симультанным или последовательным операциям по удалению опухоли и коронарного шунтирования. Медиана времени развития кардиальных ишемических событий составила 3,0(2;3) сут. после операции. ИМ чаще встречался у мужчин, по сравнению с женщинами (2,3% и 0,3% соответственно; p<0,001). Средний возраст пациентов с ишемическими событиями составил 67,5(62;70) лет, максимальная их частота (10,7%) отмечена в возрасте старше 70 лет. Частота ишемических событий при I-II стадии заболевания составила 2,52%, при III-IV стадии - 2,88% (p=0,72). В структуре хирургических вмешательств, осложнившихся ИМ или ишемией миокарда, преобладали правосторонние пневмонэктомии (рис.1).

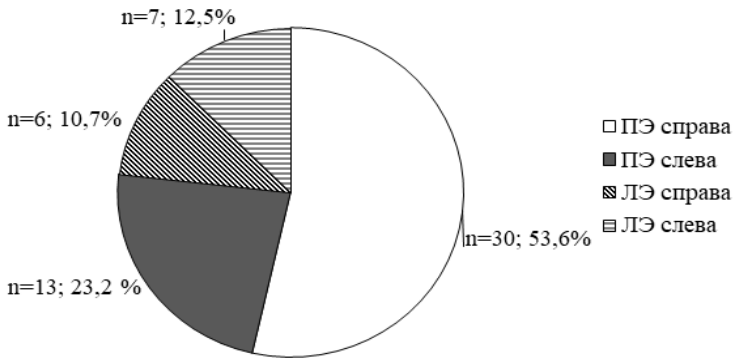

Рисунок 1. Типы хирургических операций с кардиальными ишемическими осложнениями (ПЭ – пневмонэктомия, ЛЭ – лобэктомия)

Пневмонэктомии осложнялись кардиальными ишемическими событиями чаще, чем лобэктомии (6,02% и 0,97%, соответственно; p<0,001), правосторонние пневмонэктомии - чаще, чем левосторонние (9,65% и 3,23%, соответственно; p<0,001). Ранее также отмечалось двух-трехкратное увеличение общей летальности после правосторонних пневмонэктомий (Yang C.J., 2019). Среди осложнений пневмонэктомий преобладал ИМпST (44,4%), лобэктомий – острая ишемия миокарда (54,5%). Среди 33 пациентов с

верифицированным ИМ первые проявления ИМ в виде типичных ангинозных болей отмечены у 2 человек (6,1%), одышки – у 7(21,2%), артериальной гипотензии или шока - у 9(27,3%), фибрилляции предсердий (ФП) - у 8(24,2%). Бессимптомное течение наблюдалось в 72,7%. По ЭКГ данным ИМ передней стенки выявлен у 14 человек из 27(51,9%), нижней стенки – у 10(37,0%), межжелудочковой перегородки – у 3(11,1%).

Среди 56 пациентов с ишемическими кардиальными осложнениями умерло 22(39,3%). У всех умерших был ИМ. Госпитальная летальность при послеоперационном ИМ составила 66,7% (22 из 33). Внутрикоронарный атеротромбоз инфарктсвязанной артерии обнаружен в 9,1% случаев (n=2). У 18,2% (n=4) умерших от ИМ не выявлена обструкция коронарных артерий. Полученные результаты подтверждают данные других авторов о высокой частоте 2-го типа ИМ после внесердечных операций (Фроловичева И.С., 2016, Puelacher C., 2018).

Выявление предикторов послеоперационного ИМ при хирургическом лечении НМРЛ

Мы провели однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязей ИМ и клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных показателей с расчетом ОШ развития ИМ в группах ИМ (n=33) и контроля (n=130). Переменные, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии, и возраст (всего 34 ковариаты) пошаговым способом включены в многофакторный логистический регрессионный анализ (табл.1).

Таблица 1

Результаты пошаговой логистической регрессии и отношения шансов развития послеоперационного ИМ

Ковариата	B(S.E.)	Критерий Вальда	ОШ[95%ДИ]	p
ЧСС после операции, уд./мин.	0,14(0,043)	8,487	4,06[1,58-10,43]*	0,004
Индекс Соколова-Лайона, мм	0,429(0,153)	7,814	1,54[1,14-2,07]	0,005
Индекс ACS-NSQIP, кардиальный риск, %	1,351(0,531)	6,476	3,86[1,36-10,92]	0,011
Общий белок крови до операции, г/л	-0,178(0,073)	5,890	0,17[0,04-0,71]†	0,015
Минимальное систолическое АД во	-0,104(0,043)	5,774	0,35[0,15-0,83]§	0,016

время операции, мм рт.ст.				
Лейкоциты крови до операции, $*10^9$/л	0,434(0,207)	4,408	1,54[1,03-2,31]	0,036

Примечание: значение константы в уравнении регрессии -10,303, коэффициент детерминации Nagelkerke R^2=0,842, значение -2 Log likelihood 33,3, показатель Hosmer & Lemeshow 0,967, правильность оценки вероятности всех исходов – 95,0%; *-на каждые 10 мин$^{-1}$, † - на каждые 10 г/л, § - на каждые 10 мм рт.ст.

Сокращения: ЧСС – частота сердечных сокращений, B – коэффициент регрессии, p – уровень значимости по критерию Вальда, S.E. – стандартная ошибка коэффициента B.

Таким образом, получена совокупность независимых предикторов, послеоперационного ИМ у больных НМРЛ. Чувствительность модели составила 89,7%, специфичность – 96,7%. Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными о взаимосвязях послеоперационного повреждения миокарда с гипертрофией и/или диастолической дисфункцией левого желудочка (Fayad A., 2016), низким уровнем общего белка крови (Altman D.G., 1999), количеством лейкоцитов крови (Reed G.W., 2017), послеоперационного ИМ – с увеличением частоты сердечных сокращений и снижением систолического АД в ходе вмешательства (Котвицкая З.Т., 2018). При этом широко используемая шкала RCRI, в отличие от шкалы ACS-NSQIP, не продемонстрировала своей значимости в прогнозе послеоперационного ИМ у больных НМРЛ.

Прогнозирование послеоперационных ишемических осложнений при хирургическом лечении НМРЛ

С помощью дискриминантного анализа нами впервые разработан способ прогнозирования послеоперационного ИМ или острой ишемии миокарда у пациентов с НМРЛ. Создана математическая модель, установлены независимые предикторы прогнозируемого события. Формулы линейных дискриминантных функций выглядят следующим образом:

$$F_1 = – 89,3297 + 4,6697*X_1 + 2,7026*X_2 + 0,3486*X_3 + 2,0615*X_4 + 0,9804*X_5 + 8,3572*X_6 – 0,1638*X_7 + 0,0970*X_8 + 0,0450*X_9$$

$$F_2 = – 83,8946 + 3,0172*X_1 + 1,1893*X_2 + 0,2643*X_3 + 1,7269*X_4 + 1,1415*X_5 + 9,3916*X_6 – 0,4129*X_7 + 0,0790*X_8 - 0,0003*X_9,$$

где: X_1 – пневмонэктомия справа, наличие (1) или отсутствие (0); X_2 – функциональный класс сердечной недостаточности; X_3 – частота сердечных сокращений после операции, уд./мин.; X_4 – количество лейкоцитов до операции $*10^9$/л; X_5 – уровень общего белка крови до операции, г/л; X_6 – количество эритроцитов крови после операции $*10^{12}$/л; X_7 – числовое значение ACS-NSQIP, сердечный риск, %; X_8 – время операции, мин.; X_9 – уровень креатинина крови после операции, мкмоль/л.

При $F_1>F_2$ прогнозируют высокий риск развития послеоперационного кардиального ишемического осложнения у больных НМРЛ, а при F2≥F1 – низкий риск. Точность диагностики по решающим правилам 93,3%.

Динамика и прогностическое значение БПМ при пневмонэктомии

На следующем, проспективном, этапе работы, изучена динамика БПМ у 82 мужчин с НМРЛ (средний возраст 64(59;67) лет) через 24 и 48 часов после пневмонэктомии (табл.2).

Таблица 2

Периоперационная динамика БПМ

Показатель, Me(ИИ)	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции
cTpI, мкг/л	0,01(0,01;0,02)*	0,02(0,01;0,04)&	0,02(0,01;0,03)ð§
БСЖК, нг/мл	0,5(0,2;0,7)*	2,3(1,1;4,0)&	0,9(0,2;2,4)ð§
КФК-МВ, МЕ/л	12,6(7;19)*	18,0(10;32)&	17,0(11;26)ð§
NT-proBNP, пг/мл	90,7(45;310)*	429(259;858)&	334,7(187;965)ð
Примечание: * – p<0,05 для различий в трех группах, & – p<0,05 для различий между значениями исходным и через 24 часа, ð – p<0,05 для различий между значениями исходным и через 48 часов, § – p<0,05 для различий между значениями через 24 и 48 часов.			

Из таблицы видно, что уровни всех БПМ после операции увеличились в сравнении с исходными значениями. Уровень cTpI через 24 часа возрос в среднем на 120%, через 48 часов – на 85%, БСЖК – на 207% и 31%, КФК-МВ – на 70% и 28%, NT-proBNP – на 128% и 129%, соответственно. Степень прироста cTpI, БСЖК, КФК-МВ в первые 24 часа была больше, чем через 48 часов.

У 37 пациентов (45,1%) послеоперационный уровень cTpI соответствовал критерию ПМВО (>0,023 мкг/л – выше 99 процентиля верхнего референсного предела). У 34 из 37 пациентов с ПМВО (91,9%) клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда не обнаружено. Период наблюдения после операции составил 6 месяцев. За это время умерло 12 человек (14,6%). Среди 12 умерших пациентов ПМВО диагностировано у 9(75%).

Методом однофакторной логистической регрессии Кокса нами определено прогностическое значение для 6-месячной послеоперационной летальности следующих переменных: cTpI>0,023 мкг/л (ОР 3,68[95% ДИ 1,99-13,58]), cTpI через 24 часа после операции (1,06[1,005–1,125] на каждые 0,01 мкг/л), степень прироста cTpI через 24 часа после операции (1,07[1,01–1,128]), уровни NT-proBNP перед операцией (1,14[1,07-1,2]), через 24 и 48

часов после операции (1,11[1,05-1,15]) и (1,06[1,017-1,1]) на каждые 100 пг/мл, ФП в анамнезе (8,4[2,25–31,2]), наличие сахарного диабета (4,79[1,05–21,89]), индекс массы миокарда левого желудочка (1,02 [1,0–1,04]), индекс RCRI (2,78[1,20–6,43]), индекс ACS-NSQIP, кардиальный риск (1,2[1,09–1,29]), индекс ACS-NSQIP, общий риск (1,08[1,01–1,15]), гемоглобин крови до операции (0,97[0,94–0,99]), количество эритроцитов после операции (0,31[0,11–0,92]).

Переменные, ассоциированные с 6-месячной летальностью по результатам однофакторной регрессии, а также возраст, были включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса (табл.3).

Таблица 3

Результаты регрессии Кокса и относительный риск 6-месячной послеоперационной летальности

Предиктор	B(S.E.)	Критерий Вальда	ОР[95%ДИ]	p
NT-proBNP$_{исх}$	0,13(0,029)	19,82	1,20[1,08–1,22]*	<0,001
ФП в анамнезе	2,27(0,032)	10,166	9,13[2,35–35,57]	0,001

Примечание:* – на каждые 100 пг/мл.

Сокращения: B – коэффициент регрессии, p – уровень значимости по критерию Вальда, S.E. – стандартная ошибка коэффициента B.

Независимыми предикторами 6-месячной летальности явились NT-proBNP до операции и ФП в анамнезе. Чувствительность модели составила 77,8%, специфичность – 93,0%.

Для оценки информативности и определения отрезного значения исходного NT-proBNP был проведен ROC-анализ (рис.2).

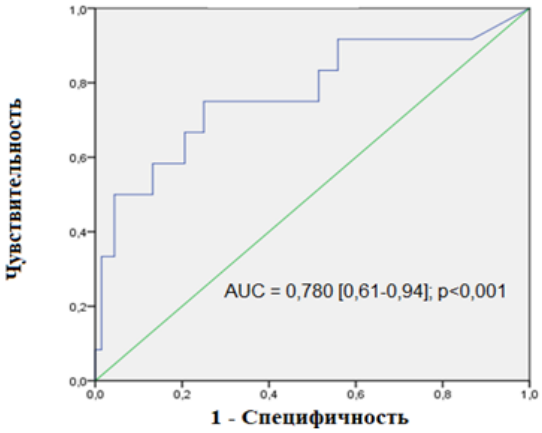

Рисунок 2. ROC-кривая оценки диагностической эффективности дооперационного уровня NT-proBNP в прогнозировании послеоперационной летальности пациентов с НМРЛ

Результаты ROC-анализа показали, что при среднем качестве модели классификации (AUC=0,78) отрезное значение NT-proBNP до операции составляет 225 пг/мл, а его чувствительность и специфичность - 75% и 74%. Относительный риск развития смертельного исхода в течение 6 месяцев после операции у пациентов с уровнем дооперационного NT-proBNP≥225 пг/мл составил 5,9 при 95%ДИ 1,74–20,0. Значимость критерия подтверждена при анализе выживаемости по Каплану-Мейеру (логранговый критерий 11,797, p<0,001). Таким образом, предоперационый уровень NT-proBNP оказался единственным среди изученных биомаркеров независимым предиктором 6-месячной летальности у пациентов с НМРЛ после пневмонэктомии. В работе И.М. Шестопаловой и соавт. (2008) также выявлено прогностическое значение предоперационного NT-proBNP у онкологических пациентов. Однако в вышеуказанной работе изучалась госпитальная летальность, а доля пневмонэктомий в выборке была небольшой.

Периоперационная динамика БПМ при приеме триметазидина МВ

Изучена динамика БПМ после хирургического лечения НМРЛ на фоне приема триметазидина МВ. Группы триметазидина МВ и контроля не отличались по исходным клиническим данным, характеру, объему и тяжести операции. После операции в группе триметазидина МВ случаев ишемии и ИМ не выявлено. В группе контроля ишемические изменения на ЭКГ отмечены у двух пациентов, у одного развился фатальный ИМбпST на вторые сутки после операции, один пациент погиб на 7-е сутки от некардиальных послеоперационных осложнений. В таблице 4 представлены уровни БПМ до и после операции.

Таблица 4

Периоперационная динамика БПМ при приеме триметазидина МВ

Показатель	Группа триметазидина МВ (n=35)			Контрольная группа (n=37)		
	До операции	Через 24 ч. после операции	Через 48 ч. после операции	До операции	Через 24 ч. после операции	Через 48 ч. после операции
cTpI, нг/мл	0,01 (0,01;0,02)	0,02 (0,01;0,03)*	0,02 (0,01;0,03)&	0,01 (0,01;0,02)	0,02 (0,01;0,03)*	0,01 (0,01;0,03)
cTpI>=0,023 нг/мл	0	17 (48,6)	13 (37,1)	0	14(37,8)	10 (27,0)
БСЖК,	0,4	2,4	1,0	0,5	1,76	1,9

нг/мл	(0,21;0,71)	(1,8;3,8)*	(0,5;2,2)&	(0,2;0,9)	(1,1;4,2)*	(0,9;4,4)&†
NT-proBNP, пг/мл	25,6 (0;125)	184,0 (103;311)*	160,6 (29;265)&	58,0 (0;184)	293,3 (254;620)*#	334,0 (113;515)&†
КФК-МВ, МЕ/л	12,6 (4,3;20,0)	22,0 (9,9;58,0)*	23,0 (7,8;37,0)&	16,0 (9,3;23,6)	26,0 (13;39)*	20,0 (13;30)

Примечание: данные представлены в виде Me(ИИ) или абсолютного количества(n) и доли в%, ΔБСЖК — степень прироста БСЖК, ΔNT-proBNP — степень прироста NT-proBNP.;* – p по Вилкоксону между исходным уровнем и через 24 часа после операции <0,05,& между исходным уровнем и через 48 часов после операции <0,05; # - p по Манну-Уитни между группами через 24 часа после операции <0,05, † – между группами через 48 часов после операции <0,05.

Таким образом, средние уровни cTpI и КФК-МВ в группе вмешательства увеличились через 24 и 48 часов, в контрольной – через 24 часа с дальнейшим снижением в течение следующих суток. В контрольной группе у одного пациента уровень cTpI превышал 99-й процентиль верхнего референсного предела. Уровень БСЖК возрос в обеих группах через сутки после операции, однако в группе триметазидина МВ отмечено существенное его снижение в течение вторых суток. Медиана БСЖК и доля пациентов с БСЖК>5,0 нг/мл через 48 часов после операции на фоне приема триметазидина МВ были ниже, чем в контроле (рис.3).

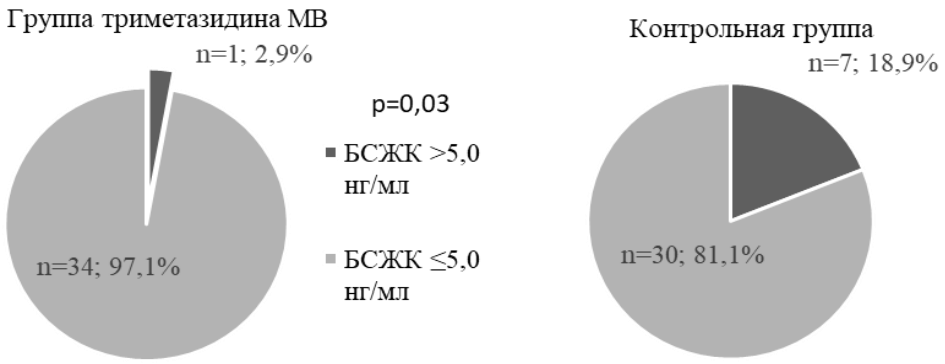

Рисунок 3. Распределение пациентов по уровню БСЖК крови через 48 часов после операции

В послеоперационном периоде уровень NT-proBNP достоверно вырос в обеих группах, однако медиана NT-proBNP через 24 и 48 часов вмешательства была ниже в группе триметазидина МВ. Доля пациентов с NT-proBNP≥300 пг/мл после операции увеличилась в обеих группах, но оказалась значимо большей в контрольной (рис.4).

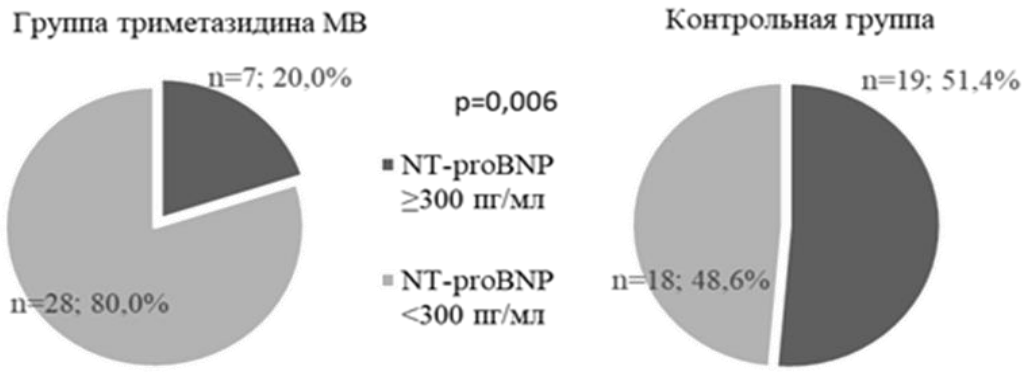

Рисунок 4. Распределение пациентов по уровню NT-proBNP крови через 48 часов после операции

ВЫВОДЫ

1. Частота послеоперационных кардиальных ишемических осложнений при хирургическом лечении пациентов с НМРЛ составляет 2,73[1,98–3,48]%. ИМ со стойким подъёмом сегмента ST развивается в 1,07[0,58–1,57]%, ИМ без стойкого подъёма сегмента ST – в 0,54[0,17–0,9]%, острая ишемия миокарда – в 1,12[0,62–1,63]% случаев. Риск развития ишемических кардиальных осложнений выше после пневмонэктомии, по сравнению с лобэктомией (в 6,0% и 1,0%, соответственно; ОШ 6,5[95%ДИ 3,5-12,2]), после правосторонней пневмонэктомии, по сравнению с левосторонней (в 9,7% и 3,2%, соответственно; ОШ 3,2[95%ДИ 1,6-6,3]), и не зависит от стадии НМРЛ.

2. Послеоперационный ИМ у больных НМРЛ развивается на 2-3 сутки после вмешательства, чаще у мужчин (в 2,3%), по сравнению с женщинами (в 0,3%), и характеризуется атипичностью клинических проявлений (дискомфорт в грудной клетке в 6,1% случаев, сочетание с фибрилляцией предсердий в 24,2%, бессимптомное течение в 72,7%), преимущественным поражением передней стенки левого желудочка (в 51,9%), высоким уровнем госпитальной летальности (в 66,7%), редкостью выявления на аутопсии острого атеротромбоза инфарктсвязанной артерии (в 9,1%).

3. Независимыми предикторами ИМ после хирургического лечения НМРЛ являются электрокардиографический индекс Соколова-Лайона, уровни общего белка и лейкоцитов крови до операции, индекс ACS-NSQIP для кардиальных осложнений, минимальное систолическое АД во время операции и частота сердечных сокращений после операции. Разработана модель прогноза, позволяющая с точностью до 93,3% оценивать риск развития послеоперационных кардиальных ишемических осложнений у пациентов с НМРЛ.

4. У пациентов с НМРЛ концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови через 24 и 48 часов после пневмонэктомии увеличились. Средний уровень cTpI в сравнении с дооперационным возрос, соответственно, на 120% и 85%, БСЖК - на 207% и 31%, КФК-МВ – на 70% и 28%, NT-proBNP - на 128% и 129%. Синдром повреждения миокарда после внесердечных операций по критерию cTpI>0,023 мкг/л выявлен у 45,1% пациентов и характеризуется преимущественно бессимптомным течением (в 91,9% случаев).

5. По результатам однофакторного регрессионного анализа общая летальность пациентов с НМРЛ в течение 6 месяцев после пневмонэктомии ассоциирована с уровнями cTpI>0,023 мкг/л после операции, cTpI и степенью его прироста через 24 часа после операции, NT-proBNP до, через 24 и 48 часов после операции. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами 6-месячной летальности явились NT-proBNP до операции (ОР 1,20[95%ДИ 1,08-1,22]) и наличие фибрилляции предсердий (ОР 9,13[95%ДИ 2,35–35,57]).

6. У больных НМРЛ и сопутствующей стабильной ИБС, получавших триметазидин МВ в предоперационном периоде, в сравнении с группой контроля были ниже содержание в крови БСЖК и NT-proBNP после операции и меньше доля пациентов с уровнем БСЖК>5,0 нг/мл (2,9% и 18,9%, соответственно; p=0,03) и NT-proBNP≥300 пг/мл (20,0% и 51,4%, соответственно; p=0,006). Послеоперационные уровни cTpI и КФК-МВ в группах триметазидина МВ и контроля не различались.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургическом лечении рака легкого необходимо иметь в виду, что ишемические события чаще развиваются после пневмонэктомии, по сравнению лобэктомией, после правосторонней пневмонэктомии, по сравнению левосторонней пневмонэктомией, для послеоперационного ИМ характерна атипичность клинической картины (редкие жалобы на

дискомфорт в грудной клетке, частое бессимптомное течение и сочетание с фибрилляцией предсердий).

2. Для прогнозирования риска развития ИМ или ишемии миокарда у больных НМРЛ после хирургического лечения следует определить функциональный класс сердечной недостаточности, уровни лейкоцитов и общего белка крови до операции, частоту сердечных сокращений, уровни эритроцитов и креатинина крови в первые часы после операции, значение индекса ACS-NSQIP (кардиальный риск), длительность операции, учесть локализацию и объем вмешательства и внести данные показатели в следующие формулы:

$$F_1 = -89{,}3297 + 4{,}6697*X_1 + 2{,}7026*X_2 + 0{,}3486*X_3 + 2{,}0615*X_4 + 0{,}9804*X_5 + 8{,}3572*X_6 - 0{,}1638*X_7 + 0{,}0970*X_8 + 0{,}0450*X_9$$

$$F_2 = -83{,}8946 + 3{,}0172*X_1 + 1{,}1893*X_2 + 0{,}2643*X_3 + 1{,}7269*X_4 + 1{,}1415*X_5 + 9{,}3916*X_6 - 0{,}4129*X_7 + 0{,}0790*X_8 - 0{,}0003*X_9,$$

где: X_1 – пневмонэктомия справа, наличие (1) или отсутствие (0); X_2 – функциональный класс сердечной недостаточности; X_3 – частота сердечных сокращений после операции, уд/мин; X_4 – количество лейкоцитов до операции $*10^9$/л; X_5 – уровень общего белка крови до операции, г/л; X_6 – количество эритроцитов крови после операции $*10^{12}$/л; X_7 – числовое значение ACS-NSQIP, сердечный риск, %; X_8 –время операции в минутах; X_9 – уровень креатинина крови после операции, ммоль/л.

Рассчитать F_1 и F_2. При $F_1>F_2$ риск развития послеоперационных кардиальных ишемических осложнений следует считать высоким.

3. Ввиду того, что у пациентов с НМРЛ прогностический индекс RCRI не показал достаточной предсказательной способности в прогнозе послеоперационных ишемических осложнений и 6-месячной летальности, следует использовать с этой целью шкалу ACS-NSQIP.

4. При выборе тактики хирургического лечения пациентов с НМРЛ, необходимо определить уровень NT-proBNP до операции. Его значение ≥225 пг/мл можно расценивать как маркер высокого риска 6-месячной летальности после пневмонэктомии и показание для уменьшения объема вмешательства или выбора других методов лечения.

5. Пациентам с НМРЛ и сопутствующей ИБС для снижения выраженности повреждения миокарда по уровням БСЖК и NT-proBNP после хирургического лечения можно рассмотреть назначение триметазидина МВ в дозе 35 мг 2 раза в день в течение двух недель до операции.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России:

1. Динамика биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных хирургических операций у больных ишемической болезнью сердца на фоне приема триметазидина МВ / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, Е.В. Батунова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-4-93-98 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 93–98.

2. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком лёгкого / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, Ю.К. Батороев [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2019-4.5.15 // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 91–97.

3. Большедворская О.А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / О.А. Большедворская, К.В. Протасов. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-11-122-132 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С. 122–132.

4. Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, П.С. Улыбин, В.В. Дворниченко. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3946 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 44–50.

5. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, Е.В. Батунова, Е.Н. Семенова. – DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 27–38.

Публикации в прочих изданиях:

6. Послеоперационный инфаркт миокарда у онкологических больных по данным Иркутского областного онкологического диспансера / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, В.В Дворниченко [и др.] // Актуальные вопросы терапии: материалы областной научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика К.Р. Седова, 22 мая 2013 г., г. Иркутск / научные редакторы Г.М. Орлова, Ю.В. Зобнин. – Иркутск: ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, 2013. – С. 83.

7. Частота и особенности течения послеоперационного инфаркта миокарда у онкологических больных (по данным Иркутского областного онкологического диспансера) / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, А.А.

Менг [и др.] // Кардиология: от науки – к практике. Российский национальный конгресс кардиологов: материалы конгресса, 25-27 сентября 2013 г., г. Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 107.

8. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных с немелкоклеточным раком легкого / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, О.А. Ларионова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. VIII, № 3. – С. 21 (От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии: тезисы VIII Съезда кардиологов Сибирского федерального округа, 10-11 октября 2019 г., г. Кемерово).

9. Большедворская О.А. Кардиальные ишемические осложнения при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого / О.А. Большедворская, К.В. Протасов // Актуальные проблемы клинической медицины: сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 40-летию Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования / под редакцией К.В. Протасова. – Иркутск: ИГМАПО, 2019. – С. 15–.20. – ISBN 978-5-89786-235-1.

10. Послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения у больных раком легкого / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, М.В. Песчаная [и др.] // Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения. Российский национальный конгресс кардиологов 2020: материалы конгресса, 29 сент.-1 окт. 2020 г., г. Казань. – Казань, 2020. – С. 549.

11. Большедворская О.А. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого и их прогностическое значение / О.А. Большедворская, К.В. Протасов, В.В. Дворниченко // 16 национальный конгресс терапевтов. С международным участием. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева: сборник тезисов, 17-19 ноября 2021 г., г. Москва. – Москва, 2021. – С. 10.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
БПМ	биомаркеры повреждения миокарда
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
ДИ	доверительный интеравал
ЗНО	злокачественные новообразования
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	интерквартильный интервал
ИМ	инфаркт миокарда

ИМбпST	инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST на ЭКГ
ИМпST	инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ
КФК-МВ	МВ фракция креатинфосфокиназы
Me	медиана
НМРЛ	немелкоклеточный рак легкого
ОР	относительный риск
ОШ	отношение шансов
ПМВО	повреждение миокарда после внесердечных операций
сТр	сердечный тропонин
ФП	фибрилляция предсердий
ЭКГ	электрокардиограмма (электрокардиография)
ACS-NSQIP	American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program
AUC	area under curve
NT-proBNP	N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида
RCRI	Revised Cardiac Risk Index