

*На правах рукописи*

**Леднев  
Павел Владимирович**

**РОЛЬ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ПРОМОЗГОВОГО  
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ЕЕ  
ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2017

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

**Научный руководитель:**

**Белов Юрий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

**Официальные оппоненты:**

**Шумаков Дмитрий Валерьевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кардиохирургическим отделением № 2.

**Давтян Карпет Воваевич** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением интервенционной аритмологии.

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета (Д.001.027.01) при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», [www.med.ru](http://www.med.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н.

В.В. Никола

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца и по данным многочисленных исследований, включая эпидемиологические (Framingham Heart Study, Renfrew/Paisley study), встречается у 1 – 2% в популяции у людей. Авторы регистрируют тенденцию к увеличению показателя в 2,5 раза к середине XXI века (Feinberg W.M., 1995; Kannel W.B., 1998; Go A.S., 2003).

ФП увеличивает риск общей смертности на 50 – 90% (Benjamin E.J., 1998), ОНМК – в 4 – 5 раз (Wolf P.A., 1991; Krahn A.D., 1995), деменции – в 2 раза (Ott A., 1997; Miyasaka Y., 2007), сердечной недостаточности – в 3 раза (Krahn A.D., 1995).

ФП регистрируется в 16 – 50% случаев после изолированного коронарного шунтирования, что значительно выше уровня, выявляемого в общей популяции и среди неоперированных больных ИБС (Maesen B., 2012). Впервые возникшая послеоперационная ФП после хирургического вмешательства на сердце может регистрироваться у 60% пациентов в течение  $8,3 \pm 4,2$  года наблюдения. Пароксизмальная ФП прогрессирует в персистирующую в 25% случаев в течение 5 – 10 лет у пациентов с сердечной патологией (Melduni R.M., 2015).

Несмотря на множество исследований, касающихся идентификации факторов риска возникновения этой аритмии, данные о роли многих из них остаются противоречивыми. Мозговой натрийуретический пептид (МНП) и образующийся в эквивалентной дозе в процессе его синтеза биологически неактивный белок – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (N-проМНП), в последнее десятилетие используются в клинической практике для диагностики тяжести сердечной недостаточности. По мнению ряда авторов, данные биоструктуры могут служить биомаркером для прогнозирования развития послеоперационной ФП (Hou J.-L., 2008; Samy K., 2012; Matsuura K., 2013).

Медикаментозное лечение ФП, сфокусированное на восстановлении и поддержании синусового ритма, имеет низкую отдаленную эффективность (Van Gelder I.C., 2002; Lafuente-Lafuente C., 2006). Катетерная абляция считается более

эффективным методом лечения резистентной к антиаритмикам ФП (Fuster V., 2011). Эффективность процедуры составляет 60 – 80% для пароксизмальной ФП. Однако у 30 – 40% пациентов требуется проведение повторной абляции (Katrtsis D.G., 2007; Mainigi S.K., 2007; Calkins H., 2009). Отдаленные результаты – еще менее обнадеживающие и приближают долю пациентов, свободных от ФП, к половине (29 – 53%) (Katrtsis D., 2008; Bertaglia E., 2010; Weerasooriya R., 2011). Таким образом, ограничения фармакотерапии и катетерной абляции, способствовали развитию хирургической абляции, набирающей все большую популярность.

Предложенная G.Guiraudon в 1985 году операция «коридор» представляла собой первую попытку хирургической коррекции ФП. Высокий риск тромбоэмболических осложнений у больных после данной процедуры привел к вытеснению «коридора» операцией «лабиринт I», предложенной J.Cox и соавт. в 1991 году, с прогрессивной модификацией до «лабиринта IV».

Представление о том, что легочные вены (ЛВ) играют важную роль в ФП (Haissaguerre M., 1998), привело к развитию более привлекательных по объему вмешательства технических методик с изоляцией ЛВ в качестве ключевого элемента. Данные исследований эффективности эпикардальной изоляции ЛВ с применением радиочастотной энергии свидетельствуют о 42 – 91,3 % свободе от ФП (Wolf R.K., 2005; Pruitt J.C., 2007).

Продлевая время пребывания пациента в реанимации и стационаре, увеличивая стоимость лечения, повышая риск возникновения ФП в отдаленном периоде, развитие послеоперационной ФП обуславливает необходимость создания прогностической модели для стратификации риска пациента в отношении данного послеоперационного осложнения с целью своевременной и адекватной профилактики.

### **Цель исследования**

Определить роль N-проМНП в оценке риска развития послеоперационной ФП и проанализировать эффективность хирургической профилактики данного послеоперационного осложнения.

### **Задачи исследования**

1. Определить диагностическую значимость и пороговую концентрацию N-проМНП наряду с другими дооперационными предикторами послеоперационной ФП у больных ИБС без анамнеза ФП.
2. Построить статистическую модель, описывающую вероятность развития послеоперационной ФП на основе предоперационных факторов.
3. Изучить безопасность радиочастотной абляции устьев легочных вен (РЧА УЛВ) как метода первичной хирургической профилактики послеоперационной ФП.
4. Проанализировать эффективность симультанной первичной профилактической РЧА УЛВ во время аортокоронарного шунтирования (АКШ) в ближайшем послеоперационном периоде.
5. Оценить отдаленные результаты первичной профилактики послеоперационной ФП.

### **Научная новизна**

Представленная работа является первым клиническим исследованием, одновременно оценивающим вклад более 20 описанных предоперационных предикторов послеоперационной ФП. Впервые для определения показаний к хирургической профилактике послеоперационной ФП использована концентрация N-проМНП. Выполнена оценка эффективности РЧА УЛВ, впервые примененного в качестве метода первичной профилактики послеоперационной ФП.

### **Практическая значимость**

На основе полученных данных определены показания к первичной профилактике послеоперационной ФП у пациентов без анамнеза ФП. В исследовании обосновывается необходимость хирургической профилактики развития данной аритмии.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Для прогнозирования послеоперационной ФП у больных ИБС целесообразно определение дооперационной плазменной концентрации N-проМНМ.

2. Разработанная на основе дооперационной плазменной концентрации N-проМНП статистическая модель является прогностически высокоинформативной в отношении риска развития послеоперационной ФП и может быть использована для определения показаний к первичной профилактике последней у больных ИБС.

3. Симультанная РЧА УЛВ во время АКШ – наиболее эффективный способ первичной профилактики послеоперационной ФП у больных ИБС.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования широко используются в практике кардиохирургического отделения Университетской клинической больницы №1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

### **Апробация работы**

Апробация диссертации состоялась 5 декабря 2016 на совместном заседании кафедры сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России и сотрудников ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского».

Материалы диссертации доложены на XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 – в журналах, входящий в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованной ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 108 страницах печатного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 9 рисунками. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 272 источника, в том числе 9 отечественных и 263 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал исследования и клиническая характеристика больных

В исследование включено 117 больных, находившихся на обследовании и лечении в кардиохирургическом отделении УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2013 по 2014 год. Основным критерием включения пациентов в исследование явилось наличие ИБС, требующей хирургической коррекции. Также обязательным условием для отбора больных в исследование стало отсутствие у последних любой формы ФП до хирургического лечения ИБС.

Для достижения цели работы и решения поставленных в исследовании задач пациенты, в случайном порядке были разделены на 3 группы. В первую (I) группу (39 пациентов) вошли больные, которым выполнялось коронарное шунтирование без применения РЧА УЛВ и профилактического назначения амиодарона. Вторую (II) группу (38 пациентов) составили больные, получавшие амиодарон в качестве профилактики послеоперационной ФП. Больным третьей (III) группы (40 пациентов) в качестве меры профилактики послеоперационной ФП выполнялась процедура РЧА УЛВ одновременно с операцией АКШ.

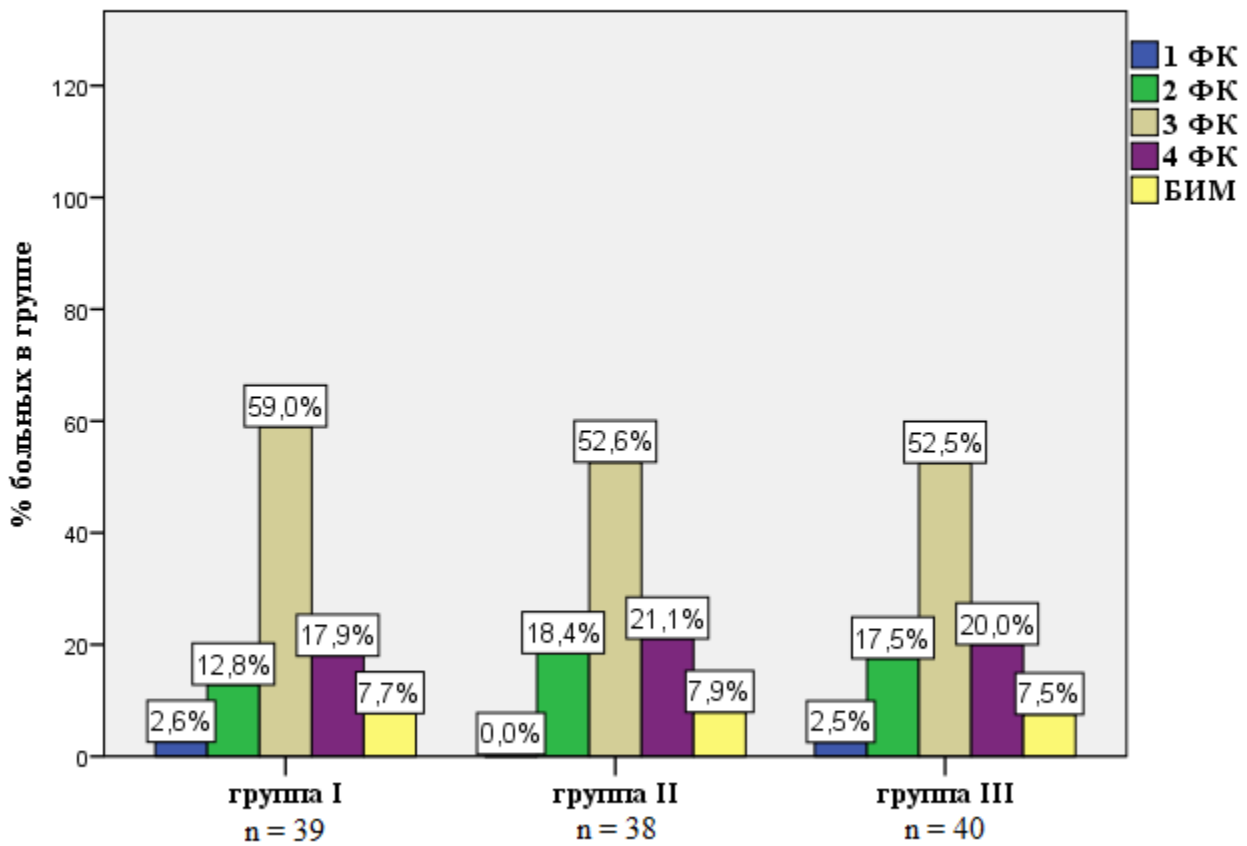
Клинические характеристики пациентов отражены в таблице 1 и рисунке 1.

**Таблица 1.**

### Клиническая характеристика больных

Параметр	Группа I (N = 39)	Группа II (N = 38)	Группа III (N = 40)
Возраст, лет	60,1 ± 5,7	60,76 ± 9,1	61,5 ± 7,3
Стенокардия напряжения III-IVФК	30 (76,9%)	28 (73,7%)	29 (72,5%)
Иинфаркт миокарда в анамнезе	22 (56,4%)	23 (60,5%)	22 (55,0%)
Курение	20 (51,3%)	18 (47,4%)	19 (47,5%)
СД II типа	12 (30,8%)	10 (26,3%)	9 (22,5%)
Артериальная гипертензия	35 (89,7%)	37 (97,4%)	39 (97, %)
Гиперхолестеринемия	24 (61,5%)	21 (55,3%)	21 (52,50%)
ХОБЛ	16 (41,0%)	16 (42,1%)	14 (35,0%)
Ожирение	18 (46,1%)	15 (39,5%)	17 (42,5%)
Прием бета-адреноблокаторов	37 (94,9%)	38 (100%)	39 (97,5 %)

Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )

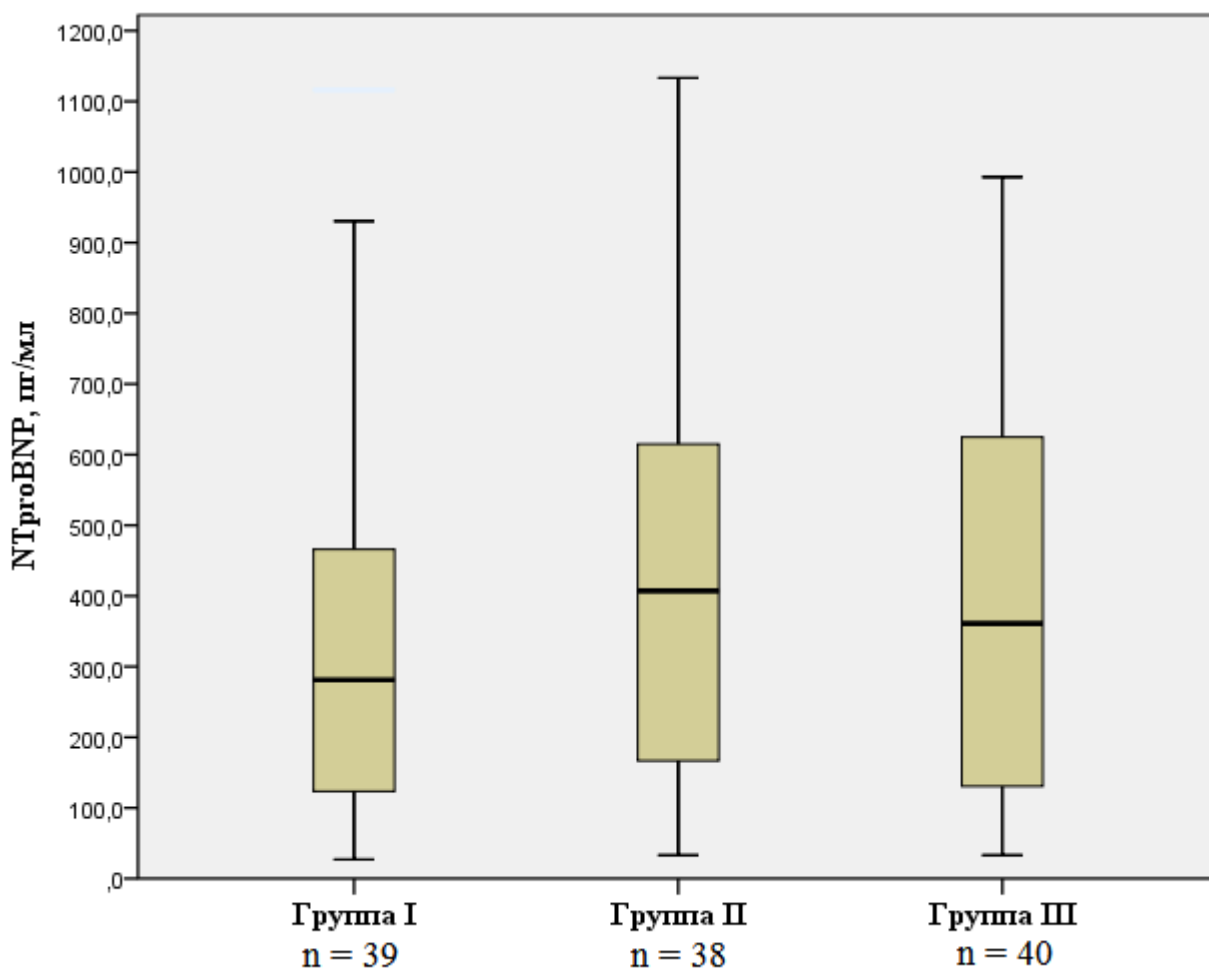


**Рис. 1. Распределение больных по классам стенокардии.**

Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )

С целью определения диагностической значимости уровня N-проМНП необходимым диагностическим тестом явилось определение дооперационного уровня данного биомаркера в плазме крови. Концентрация пропептида оценивалась с помощью автоматического иммунохимического анализатора Immulite 1000 фирмы Simens Healthcare Diagnostics Inc. (США). Тест-система диагностического аппарата содержит поликлональные антитела к определенному эпитопу, локализирующимся в N-терминальной части проМНП. Распределение показателя по группам составило: I группа – 291,8(123,5; 488,0) пг/мл, II группа – 407,2 (165,5; 617,4) пг/мл, III группа – 361,1 (130,0; 635,5) пг/мл. Межгрупповых статистически значимых различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).





**Рис. 2. Распределение больных по уровню N-проМНП в плазме крови.**

При анализе ЭКГ у 100% пациентов регистрировался синусовый ритм. Данный факт подтверждался и результатами суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. У 9 (7,7%) больных выявлялась желудочковая экстрасистолия, у 2 (1,7%) пациентов зарегистрированы наджелудочковые экстрасистолы. Обязательным при анализе ЭКГ являлось измерение длительности Р-волны с целью дальнейшей статистической обработки результатов и выявления связи с риском развития послеоперационной ФП. Средняя длительность Р-волны составила  $115,6 \pm 14,6$  мс. Межгрупповое распределение данного показателя статистически значимых различий не выявило ( $p > 0,05$ ): I группа –  $113,3 \pm 13,9$  мс, II группа –  $118,5 \pm 10,4$  мс, III группа –  $115,3 \pm 18,2$  мс.

По параметрам дооперационного ЭхоКГ исследования различия между группами оказались статистически незначимы (таблица 2).

Таблица 2.

### Эхокардиографическая характеристика больных

Параметр	Группа I (N = 39)	Группа II (N = 38)	Группа III (N = 40)
КДР ЛЖ, см	5,0 ± 0,5	5,2 ± 0,7	5,1 ± 0,6
КДО ЛЖ, мл	96,4 ± 26,5	108,5 ± 36,4	102,5 ± 30,4
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	15 (38,5%)	13 (34,2 %)	14 (35,0%)
ФВ ЛЖ, %	59,1 ± 10,3	57,8 ± 8,7	58,3 ± 8,6
Сниженная ФВ ЛЖ (<50%)	4 (10,3%)	4 (10,5%)	6 (15%)
МЖП, см	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
ЗСЛЖ, см	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2
ЛП, мл	65,2 ± 17,2	65,7 ± 20,2	67,3 ± 15,1
Степень митральной недостаточности	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
СДЛА, мм. рт. ст.	25,9 ± 5,0	25,8 ± 4,6	26,4 ± 4,2

Межгрупповые различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ )

Обобщая результаты дооперационного клинико-функционального состояния и данных обследования больных, мы пришли к выводу о сопоставимости характеристик групп пациентов исследования, что сделало возможным сравнение разных методов профилактики послеоперационной ФП.

### Характеристика фармакопрофилактики послеоперационной ФП

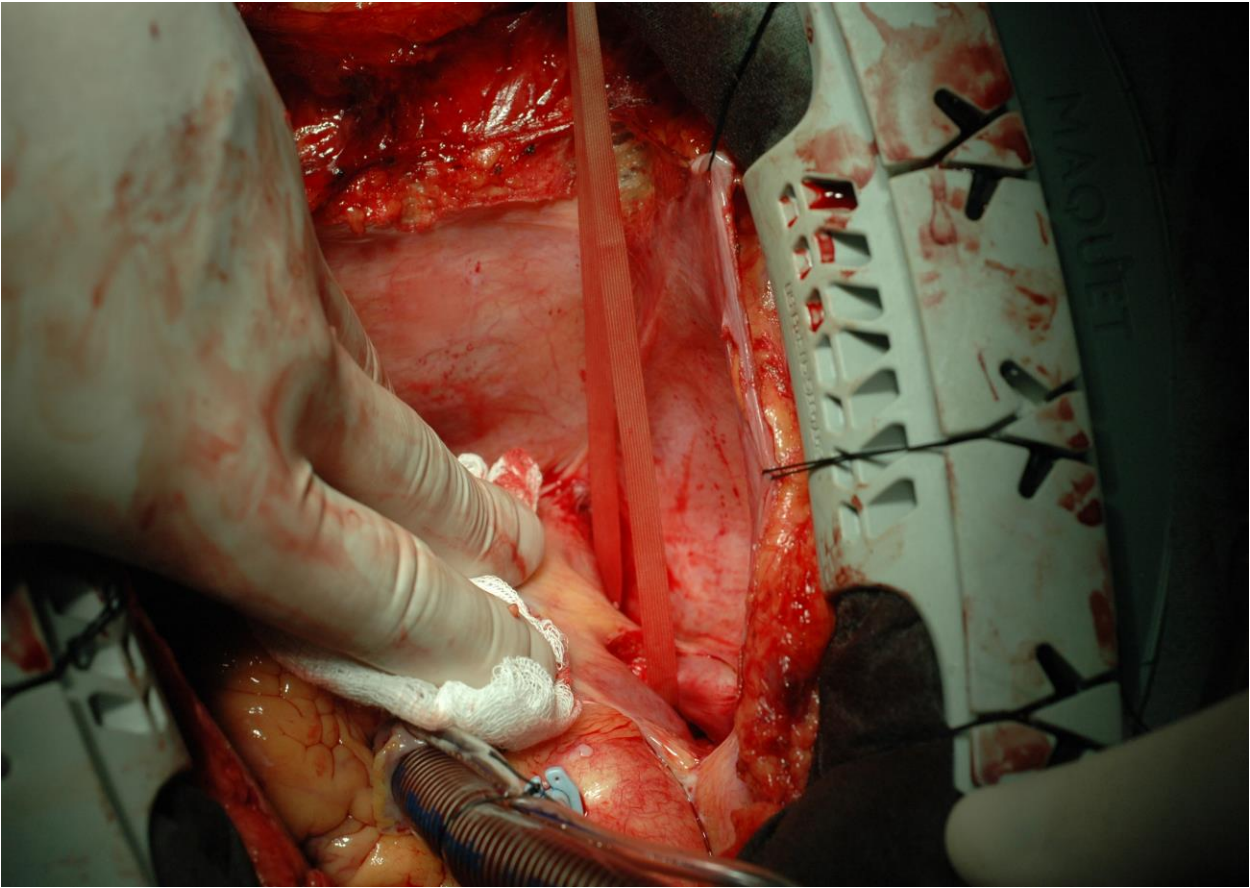
Больным II группы для первичной профилактики ПОФП за 5 дней до хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде назначали амиодарон в дозе 10 мг/кг/сут до достижения суммарной дозы в 6 г. Прием амиодарона осуществлялся под контролем уровня ЧСС, интервала QT<sub>c</sub>. Стоит отметить, что дооперационное назначение препарата в качестве профилактического средства послеоперационной ФП не противоречит рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014 года и имеет Ia класс рекомендаций (B уровень доказательности). Отмены препарата ввиду развития брадикардии или других эффектов у пациентов исследования не потребовалось.

## **Характеристика хирургических вмешательств**

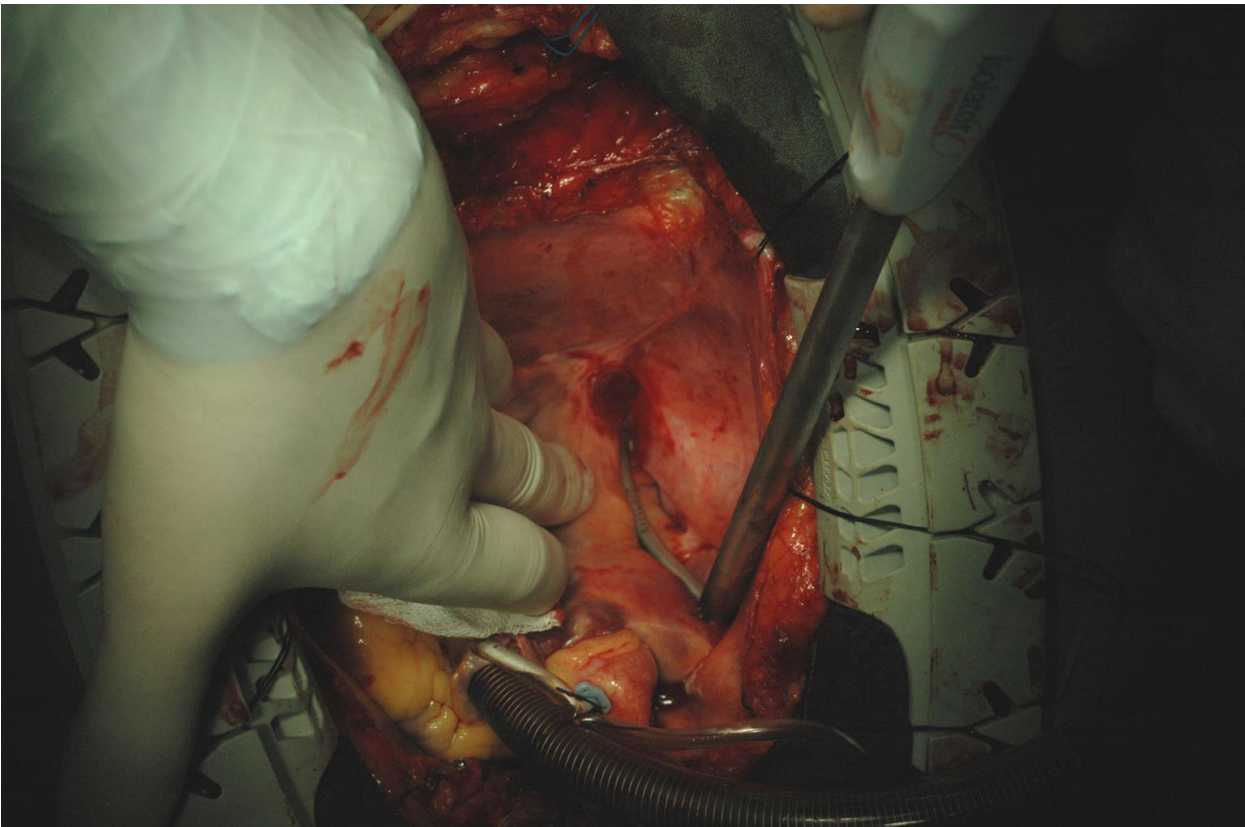
Пациентам III группы в качестве метода первичной профилактики послеоперационной ФП выполнялась процедура РЧА УЛВ во время операции АКШ. Для выполнения этапа изоляции легочных вен мы использовали аппарат радиочастотной хирургической абляции AtriCure (США). Нанесение трансмурального повреждения миокарда предсердий осуществлялось с помощью биполярного зажима Isolator Transpolar (Atricure Inc., США) с частотой энергии радиоизлучения 460 кГц и мощностью 22,8-28,5 Ватт.

Все операции выполняли по стандартной методике в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза, ИК и ФХКП.

После срединной стернотомии, мобилизации и обработки левой внутренней грудной артерии и большой подкожной вены, вскрывали перикард, производили канюляцию аорты и правого предсердия. В условиях параллельного ИК тупфером мобилизовали верхнюю и нижнюю правые ЛВ. Иногда требовалось остро разделить переходную складку перикарда позади правой верхней ЛВ, однако после надсечения перикарда использовали тупое разделение ввиду опасности повреждения правой легочной артерии. После мобилизации обе ЛВ обходили лентой (рис. 3). После легкого поднятия ленты позади ЛВ проводили биполярный зажим Isolator Transpolar, а ленту удаляли. Зажим накладывали на «манжету» из ткани предсердия в месте впадения ЛВ для профилактики стенозов последних (рис. 4). Радиочастотная энергия на зажим подавалась до момента возникновения трансмурального повреждения стенки предсердия, что оценивалось по снижению проводимости ткани миокарда между двумя электродами зажима на графическом дисплее аппарата AtriCure. Затем зажим передвигали на несколько миллиметров проксимальнее по «манжете» предсердия и вновь фиксировали для следующей абляции. Повреждения наносились трехкратно. В нашей практике это гарантировало электрическую изоляцию.



**Рис. 3. Обход лентой правых ЛВ.**



**Рис. 4. Зажим Isolator Transpolar на «манжете» из ткани предсердия в месте впадения правых ЛВ.**

После изоляции правых ЛВ, подобным образом радиочастотные повреждения наносили на левые. К особенностям мобилизации последних можно отнести необходимость острого разделения связки Маршалла, проходящей от левой легочной артерии до левой верхней легочной вены. Зажим Isolator Transpolar накладывали на ткань предсердия аналогично с использованием ленты. Абляцию выполняли трехкратно. Электрическая изоляция подтверждалась отсутствием проведения импульса при нанесении стимулов на верхние и нижние легочные вены с помощью наружного электрокардиостимулятора Medtronic 5388 (США) посредством пера Isolator Transpolar.

После процедуры изоляции ЛВ выполняли стандартное коронарное шунтирование в условиях ИК и ФХКП. Операцию заканчивали стандартно.

### **Статистические методы анализа фактических данных**

Вся полученная информация послужила материалом для создания компьютерной базы данных. Последняя подвергнута статистической обработке с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 21 методами вариационной статистики. Применены параметрический, непараметрический и дихотомический критерии, корреляционный и регрессионный анализ, ROC-анализ. Статистически значимыми для всех видов статистического анализа принимался уровень значимости  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Корреляционная связь дооперационных показателей пациентов с развитием послеоперационной ФП**

Для выявления взаимосвязи между клинико-инструментальными характеристиками пациентов и развитием ФП после операции АКШ был проведен корреляционный анализ среди больных I группы, которым не выполнялась профилактика послеоперационной ФП (таблица 3). Проблема множественных сравнений была нивелирована пересчетом уровня значимости коэффициентов корреляции с помощью поправки Бонферрони. Расчет осуществлялся по формуле:  $p' = p \times n$ , где  $p'$  – уровень значимости с учетом поправки Бонферрони,  $p$  – уровень

значимости по данным проверки нулевой гипотезы о равенстве нулю коэффициента корреляции,  $n$  – число парных сравнений.

**Таблица 3.**

**Корреляционная связь между развитием послеоперационной ФП и дооперационными факторами**

Предиктор послеоперационной ФП	$r$	$p$	$p'$
Возраст	0,277	0,087	1,914
Женский пол	- 0,137	0,406	8,932
ФК по NYHA	- 0,033	0,840	18,480
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,042	0,799	17,578
Гипотиреоз	0,097	0,557	12,254
Сахарный диабет II типа	- 0,083	0,614	13,508
ХОБЛ	0,009	0,958	21,076
Гипертоническая болезнь	- 0,141	0,392	8,624
Ожирение	0,017	0,921	20,262
Курение	0,205	0,210	4,620
ФВ ЛЖ	- 0,267	0,100	2,200
Количество сегментов асинергии миокарда ЛЖ	0,158	0,336	7,392
КДО ЛЖ	0,338	0,035*	0,770
КДР ЛЖ	0,042	0,799	17,138
Толщина МЖП	0,194	0,236	5,192
Толщина ЗСЛЖ	0,023	0,890	19,580
Объем ЛП	0,091	0,580	12,760
Степень митральной недостаточности	0,091	0,580	12,760
СДЛА	0,119	0,470	10,34
Длительность Р-волны	0,465	0,003*	0,066
Частая ЖЭС/НЖЭС	0,225	0,169	3,718
Плазменная концентрация N-проМНП	0,780	0,0001*	0,0001*

$r$  – коэффициент корреляции,  $p$  – уровень значимости,  $p'$  – скорректированный уровень значимости, \* – корреляция значима ( $p < 0,05$ ).

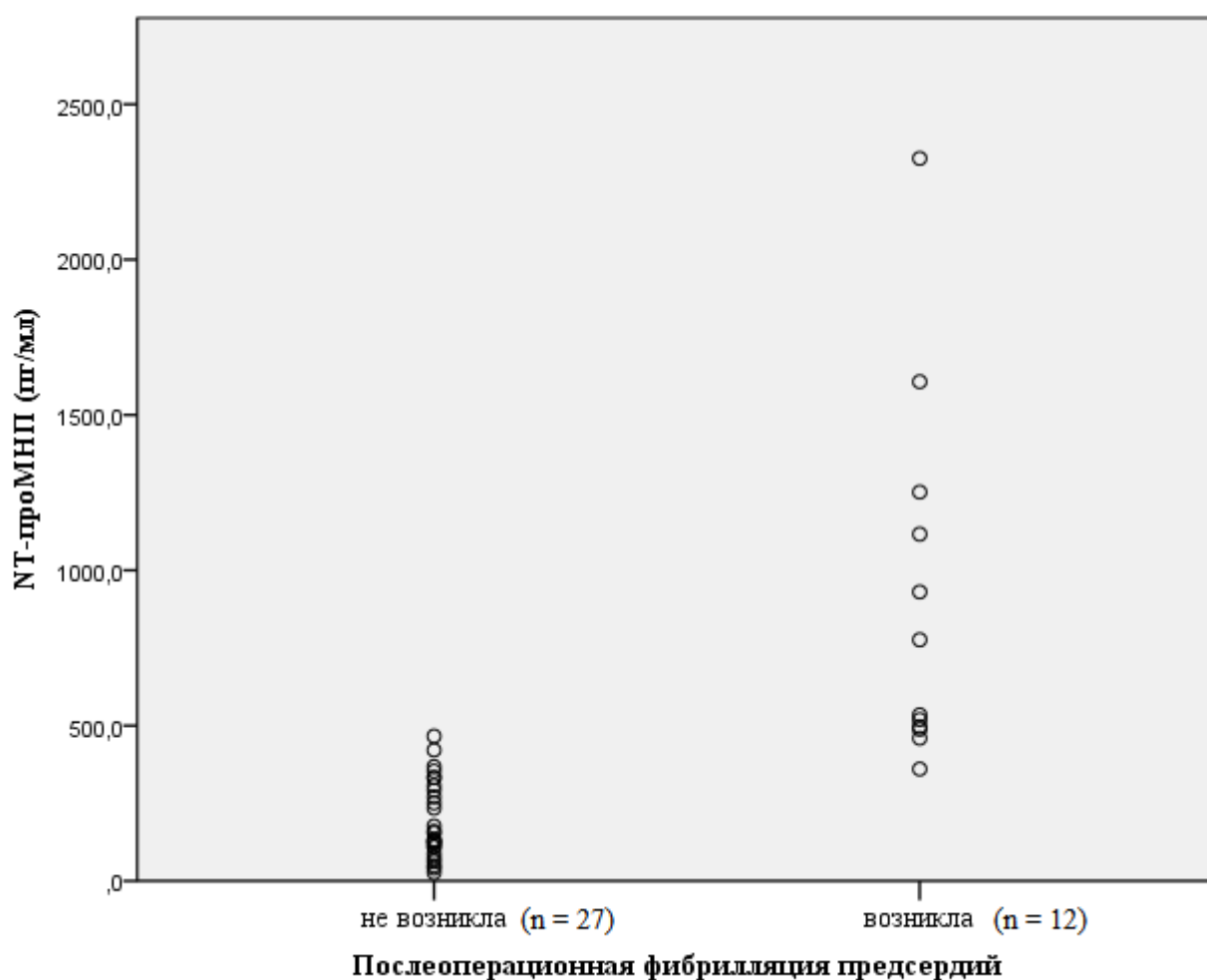
Результаты множественного корреляционного анализа выявили положительную сильную корреляционную связь ( $|r| > 0,7$ ) между развитием послеоперационной ФП и уровнем N-проМНП: коэффициент корреляции  $r$  составил 0,780 с уровнем значимости  $p = 0,0001$  (с учетом поправки Бонферрони  $p' = 0,0001$ ).

Умеренная положительная корреляционная связь между возникновением ФП у пациентов после операции коронарного шунтирования и КДО ЛЖ с учетом поправки Бонферрони оказалась статистически незначима ( $p' > 0,05$ ).

В паре корреляции «развитие послеоперационной ФП – длительность Р-волны» с умеренной положительной связью статистическая достоверность модели подтверждена не была (поправка значимости на множественность сравнений;  $p' > 0,05$ ).

### **Оценка значимости N-проМНП в прогнозировании риска развития послеоперационной ФП**

Выявленная в результате корреляционного анализа положительная статистически достоверная сильная корреляционная связь уровня N-проМНП и послеоперационной ФП представлена на рисунке 3.



**Рис. 5. Корреляционная связь между уровнем плазменной концентрации N-проМНП и развитием ФП послеоперационном периоде.**

Следующим этапом статистической обработки базы данных был выполнен ROC-анализ. Построение характеристической кривой выполнялось с целью определения прогностической точности пороговых значений (нахождения точки разделения – cut-off) дооперационной концентрации N-проМНП для прогноза

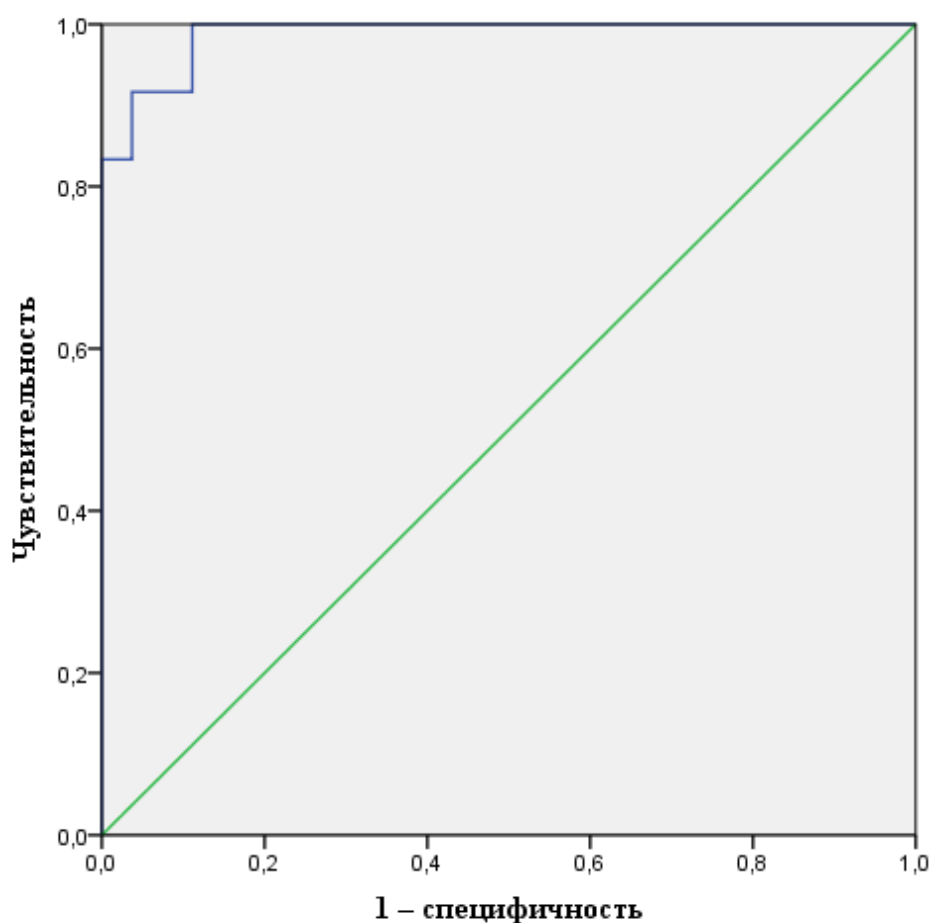
развития послеоперационной ФП. Характеристика кривой и ROC-кривая представлены в таблице 4 и на рисунке 4 соответственно.

**Таблица 4.**

**Характеристика ROC-кривой для плазменной концентрации N-проМНП в прогнозе развития ПО в послеоперационном периоде**

Площадь под ROC- кривой (AUC)	0,988
Стандартная ошибка	0,013
Значимость	0,0001
95% доверительный интервал	0,963 – 1,000

На основании дескриптивных характеристик ROC-кривой можно сделать заключение о высокой информативности прогностической модели риска развития послеоперационной ФП, основанной на дооперационной концентрации N-проМНП (качество модели отличное).



**Рис. 6. ROC-кривая для N-проМНП до операции в прогнозе ФП в послеоперационном периоде.**



Следующей целью ROC-анализа явилось определение точки отсечения (cut-off point). Оптимальный порог плазменной концентрации N-проМНП в прогнозировании послеоперационной ФП составил 356 пг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 88,9 %).

Таким образом, уровень дооперационной концентрации N-проМНП выше 356 пг/мл оказался высокоинформативным предиктором развития ФП после коронарного шунтирования в условиях ИК у больных ИБС.

### Результаты множественного регрессионного анализа

Для создания регрессионной модели методом постепенного включения переменных в уравнение логистической регрессии были использованы все дооперационные характеристики, рассмотренные в корреляционном анализе.

Выявлено, что наибольшей прогностической способностью обладает модель с единственной зависимой переменной – плазменной концентрацией N-проМНП. Согласно классификационной таблице полученная модель предсказывает 94,9 % существующих наблюдений (таблица 5).

Таблица 5.

#### Классификационная таблица логистической регрессии

Наблюдаемые		Предсказанные моделью		
		Послеоперационная ФП		% корректных данных
		Нет	Есть	
Послеоперационная ФП	Нет	26	1	96,3
	Есть	1	11	91,7
Общий %				94,9

Результатом интерпретации модели стал вывод о том, что единственным предиктором развития послеоперационной ФП является плазменная концентрация N-проМНП. При увеличении уровня N-проМНП на 1 пг/мл шансы возникновения послеоперационной ФП возрастают в 1,028 раз.

Полученное уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$p = 1 / (1 + 2,71^{-Z}),$$

где  $Z = 0,028 \times X - 11,849$ ;

X – концентрация N-проМНП (пг/мл).

Чувствительность модели согласно классификационной таблице составила 91,7 %, специфичность – 96,3 %.

Резюмируя данные результатов исследования следует сделать вывод о том, что среди предоперационных факторов, влияющих на развитие послеоперационной ФП, высокой прогностической значимостью обладает уровень N-проМНП. Однако прогностическая модель, составленная нами, применима только в отношении пациентов, страдающих ИБС, у которых отсутствовали данные о ФП в анамнезе до хирургического вмешательства.

Стоит отметить и тот факт, что несмотря на включение в исследование только дооперационных факторов, безусловно, и интра-, и послеоперационные факторы имеют не меньшую значимость в риске возникновения послеоперационной ФП. Но все же в практическом аспекте актуальной является оценка дооперационного статуса пациента, что доказывается большим количеством прогностических шкал, используемых в кардиохирургии.

Квинтэссенция построенной нами модели состоит в ее практической значимости. Прогнозируемая вероятность развития ФП более 50% является показанием для антиаритмической профилактики.

### **Эффективность профилактической эпикардальной РЧА УЛВ**

С целью определения оптимального способа профилактики послеоперационной ФП у больных ИБС без ФП до хирургического вмешательства выполнялась оценка эффективности профилактической антиаритмической фармакотерапии амиодароном (II группа) и профилактической РЧА УЛВ (III группа).

Оперативные вмешательства, выполненные пациентам исследования, были проведены в плановом порядке и характеризовались адекватным объемом реваскуляризации миокарда. Особенности хирургического пособия у пациентов исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6.

## Сравнение хирургического пособия в группах исследования

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III	p
Количество шунтов	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,25-3,0)	0,641
Длительность операции, мин	176,2 ± 36,1	180,0 ± 40,9	207,6 ± 25,9	0,0001
Время ИК, мин	54,3 ± 19,8	58,0 ± 20,6	70,9 ± 14,9	0,001
Время ишемии миокарда, мин	39,9 ± 13,9	38,9 ± 14,5	40,1 ± 9,1	0,631

Достоверно более продолжительным временем ИК характеризовались пациенты III группы ( $70,9 \pm 14,9$  мин против  $54,3 \pm 19,8$  мин и  $58,0 \pm 20,6$  мин I и II групп соответственно). Указанный факт обусловлен выполнением мобилизации ЛВ, непосредственной процедуры РЧА устьев последних и контроля электрического блока проведения импульса, что осуществлялось в условиях параллельного ИК у пациентов данной группы. Следствием процедуры явилось и статистически значимое удлинение общего времени хирургического пособия у пациентов той же группы, составив  $207,6 \pm 25,9$  мин против  $176,2 \pm 36,1$  мин и  $180,0 \pm 40,9$  мин I и II групп соответственно ( $p = 0,0001$ ).

Особенности течения ближайшего послеоперационного периода больных исследования отражены в таблице 7.

Таблица 7.

## Сравнительная характеристика особенностей течения ближайшего послеоперационного периода

Параметр	Группа I	Группа II	Группа III	p
Рестернотомия	1 (2,6%)	0	1 (2,5%)	0,988
Длительность пребывания в стационаре после операции, сут	10,1 ± 1,6	9,1 ± 2,0	8,1 ± 1,2	0,0001
Возникновение послеоперационной ФП в ближайшем периоде	12 (30,8%)	9 (23,7%)	4 (10%)	0,025

Стоит отметить, что приступы стенокардии, равно как и госпитальная летальность, не имели место среди больных исследования. Развитие периоперационного инфаркта миокарда, почечной, дыхательной недостаточности,

неврологических событий, раневых и системных инфекционных осложнений у пациентов исследования отмечено не было.

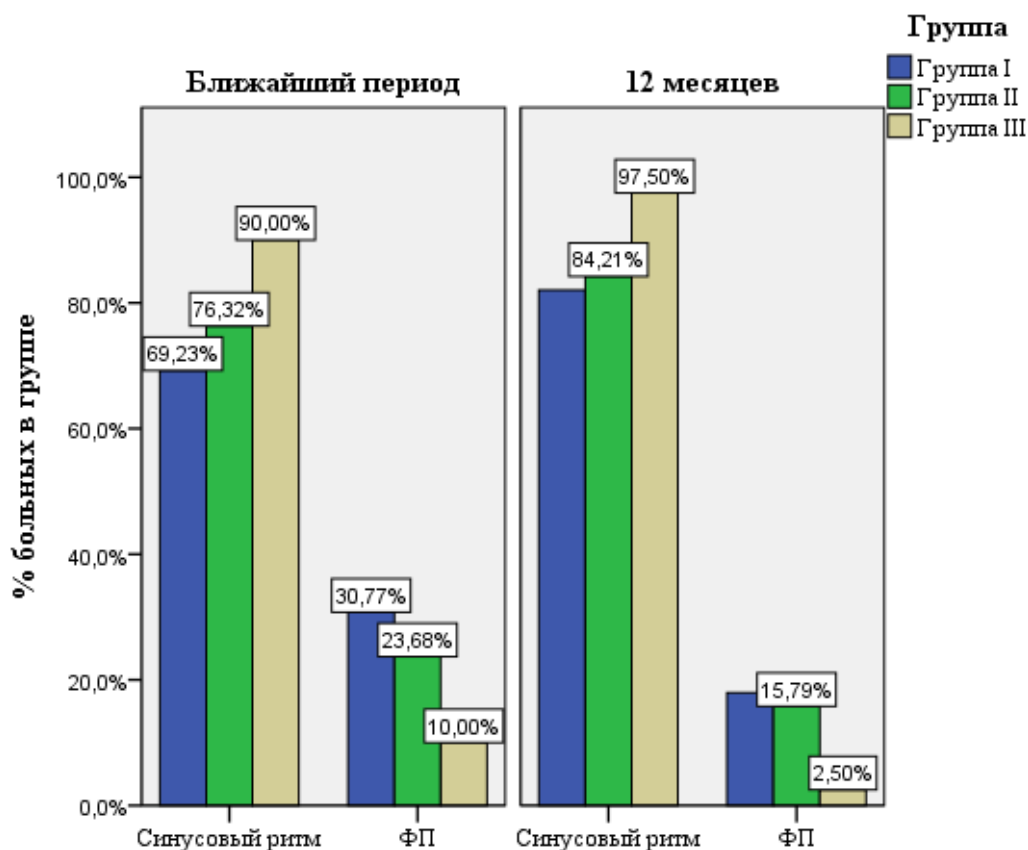
Достоверно значимое снижение длительности послеоперационного госпитального этапа лечения наблюдается при профилактике послеоперационной ФП: с  $10,1 \pm 1,6$  суток до  $9,1 \pm 2,0$  суток при фармакопрофилактике амиодароном ( $p = 0,020$ ) и до  $8,1 \pm 1,2$  суток при РЧА УЛВ ( $p = 0,0001$ ). Межгрупповые различия в сроке пребывания в стационаре у пациентов разными способами профилактики также достоверны ( $p = 0,010$ ).

Конечной точкой нашего исследования явилась оценка свободы от ФП после хирургического вмешательства.

Анализ частоты возникновения ФП в ближайшем послеоперационном периоде при различных способах профилактики последней указывает на ее достоверное снижение в группе пациентов с применением РЧА УЛВ во время коронарного шунтирования (10% против 30,8%,  $p = 0,021$ ). Уменьшение частоты приступов аритмии во II группе в сравнении с I группой также имело место (23,7% против 30,8%), хотя статистической значимости не показало ( $p = 0,330$ ).

Профилактика послеоперационной ФП через 1 год после процедуры имела следующие результаты: ФП имела место у 7 (17,9 %) пациентов I группы, у 6 (15,8 %) пациентов II группы, у 1 (2,5 %) пациентов III группы. У 1 (2,6%) пациента I группы имела место персистирующая форма ФП, у остальных – пароксизмальная. Межгрупповые различия оказались статистически значимыми ( $p = 0,035$ ).

Попарное сравнение 3-х групп исследования методом  $\chi$ -квадрат с расчетом точного критерия Фишера не выявило статистически значимого межгруппового различия между I и II групп (17,9 % против 15,8 %,  $p = 0,8$ ). II и III группы значимо различались (15,8 % против 2,5 %,  $p = 0,04$ ): большую эффективность имела хирургическая профилактика (РЧА УЛВ) в сравнении с фармакопрофилактикой амиодароном.



**Рис. 7. Результаты профилактики послеоперационной ФП.**

Резюмируя результаты сравнительного анализа методов первичной профилактики послеоперационной ФП, следует сделать вывод о безопасности и высокой эффективности РЧА УЛВ во время операции коронарного шунтирования у пациентов без ФП до хирургического вмешательства. Применение данной процедуры достоверно снижает срок госпитального этапа лечения больных и значительно повышает свободу от ФП.

## ВЫВОДЫ

1. Высокоинформативным предиктором послеоперационной ФП у больных ИБС без анамнеза ФП является плазменная концентрация N-проМНП. Уровень N-проМНП выше 356 пг/мл прогнозирует развитие послеоперационной ФП.
2. Прогностическая модель, основанная на дооперационном уровне N-проМНП, позволяет рассчитать вероятность развития послеоперационной ФП и

определить показания к первичной хирургической профилактике у больных ИБС без анамнеза ФП во время АКШ.

3. Выполнение процедуры эпикардальной РЧА УЛВ – безопасный метод первичной профилактики послеоперационной ФП, не увеличивающий частоту послеоперационных осложнений у больных ИБС без анамнеза ФП.

4. Применение РЧА УЛВ в качестве метода первичной профилактики послеоперационной ФП во время АКШ у больных ИБС без анамнеза ФП снижает частоту ФП в ближайшем послеоперационном периоде до 10 % по сравнению с 23,7 % при фармакопрофилактике амиодароном ( $p < 0,05$ ), сокращая сроки пребывания в стационаре ( $8,1 \pm 1,2$  дней против  $9,1 \pm 2,0$  дней,  $p < 0,05$ ).

5. В отдаленном периоде (через  $12,1 \pm 1,4$  месяцев) симультанная первичная профилактическая хирургическая абляция во время АКШ у больных ИБС без анамнеза ФП позволяет добиться свободы от ФП у 97,5 % против 84,2 % ( $p < 0,05$ ) пациентов, профилактически получавших амиодарон.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных ИБС без ФП до хирургического вмешательства с целью стратификации риска развития ФП целесообразно в комплекс предоперационного исследования включить определение уровня N-проМНП.

2. Дооперационный уровень N-проМНП более 356 пг/мл у больных ИБС без анамнеза ФП следует рассматривать как предиктор развития послеоперационной ФП.

3. Показания для первичной профилактической эпикардальной РЧА УЛВ у больных ИБС без анамнеза ФП целесообразно устанавливать расчетом вероятности развития послеоперационной ФП с помощью разработанной прогностической модели:  $p = 1 / (1 + 2,71^{-Z})$ , где  $Z = 0,028 \times X - 11,849$ ; X – концентрация N-проМНП (пг/мл).

4. Эпикардальная радиочастотная изоляция УЛВ является наиболее эффективным методом первичной профилактики послеоперационной ФП у больных ИБС без анамнеза ФП.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кузьмин Д.Н. Лечение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий при операциях коронарного шунтирования: сочетанная хирургическая абляция или медикаментозная терапия/ Кузьмин Д.Н., Белов Ю.В., Стоногин А.В., **Леднев П.В.** // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – №3. – С.40-43.
2. Кузьмин Д.Н. Современные аспекты хирургического лечения фибрилляции предсердий / Кузьмин Д.Н., Белов Ю.В., Стоногин А.В., **Леднев П.В.** // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – №4. – С.53-58.
3. **Леднев П.В.** Роль N-терминального промозгового натрийуретического пептида в оценке риска послеоперационной фибрилляции предсердий / Леднев П.В., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Стоногин А.В. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №1. – С. 4-14.

### **Список сокращений:**

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ЖЭС – желудочковая экстрасистола

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

ЛВ – легочная вена

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистола

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РЧА – радиочастотная абляция

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

УЛВ – устье легочной вены

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФХКП – фармакохолодовая кардиоплегия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

N-проМНП – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид