УДК 616.12-089

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В ГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПЛАНОВЫХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ИБС

Давыдов И.В.[1], Андриевских И.А.[1], Шопова Е.Н.[1]

[1]*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: s_div@mail.ru*

Проведено исследование уровня CRP в комплексе других воспалительных маркеров при хроническом течении ИБС у кардиохирургических плановых больных. Исследование проводилось с 2011 по 2018 гг. в условиях ФГБУ «ФЦССХ Минздрава России (г. Челябинск)». Были сформированы две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, которым в предоперационном периоде проводились противовоспалительные базовые мероприятия с использованием иммунологических средств, – 128 больных. Во 2-й группе (136 человек) специальных противовоспалительных мероприятий по материально-техническим и организационным причинам не проводилось. Обе группы больных были статистически однородны по характеру основной и сопутствующей патологии, клиническим и инструментальным параметрам. В 1-й группе уровень CRP в среднем был 17,5±1,1, во 2-й группе – 17,7±1,2 (p=0,917). После специального противовоспалительного лечения аномально повышенных воспалительных реакций с использованием (в дополнение к базовым) иммунологических средств в 1-й группе пациентов уровень CRP существенно снизился и составил 8,4±1,2 (p<0,001). В последующем всем этим пациентам с ИБС были проведены шунтирующие вмешательства на коронарных артериях по общепринятым методикам. В результате установили, что уровни CRP от 16,1 мг/л и выше являются опасными в процессе послеоперационной системной воспалительной реакции с развитием тромбогеморрагических и репаративных осложнений. Стабилизация воспалительных агентов, включая CRP, в предоперационном периоде специальными методами достоверно снижает риск осложнений и продолжительность положительных результатов.

Ключевые слова: CRP, аномальные воспалительные реакции, кардиохирургические больные с ИБС, тромбогеморрагические осложнения, репаративные осложнения

THE C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN THE GENESIS OF COMPLICATIONS IN ELECTIVE CARDIOSURGICAL PATIENTS WITH CHD

Davydov I.V.[1], Andrievskih I.A.[1], Shopova E.N.[1]

[1]*Federal State Budgetary Institution «Federal Center for Cardiovascular Surgery» the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: s_div@mail.ru*

A study was performed on the level of CRP in the complex of other inflammatory markers in the chronic course of coronary artery disease in elective cardiac surgical patients. The study has been performed from 2011 to 2018 in the Federal Cardiovascular center of Russian Ministry of Health (Chelyabinsk). Two groups were formed. The 1st group included patients who underwent anti-inflammatory activities in the preoperative period using immunological treatment - 128 patients were included in it. In the 2nd group there were no special anti-inflammatory treatment, due to organizational reasons, there were 136 patients. Both groups of patients were statistically homogeneous in primary and concomitant pathology, clinical and instrumental parameters. In the 1st group, the average CRP levels were 17.5±1.1, in the 2nd group 17.7±1.2, (P=0.917). After a special anti-inflammatory treatment of abnormally increased inflammatory reactions using, in addition to the baseline, immunological agents, in the 1st group of patients the level of CRP significantly decreased and amounted to 8.4±1.2 (P<0.001). Subsequently, all these patients with coronary artery disease were bypass surgery according to standard techniques. As a result, it was established that CRP levels more than 11.1 mg/l are dangerous in the process of a postoperative systemic inflammatory reaction with the development of thrombosis and reparative complications. Stabilization of inflammatory agents, including CRP, in the preoperative period by special methods reliably reduces the risk of complications and the duration of positive results.

Keywords: CRP, abnormal inflammatory reactions, cardiac surgery patients with coronary artery disease, thrombohemorrhagic complications, reparative complications

Несмотря на успехи эндоваскулярной хирургии, классическая операция аортокоронарного шунтирования прочно занимает свое место в лечении ИБС [1]. Влияние аномальных воспалительных реакций на формирование тромбогеморрагических и

репаративных осложнений при открытых операциях широко освещается в научной литературе [2–4]. С-реактивный белок (CRP) как значимый диагностический критерий при гнойных и инфекционных процессах хорошо зарекомендовал себя в общей хирургии [5], при гнойно-септических осложнениях в сердечно-сосудистой хирургии [6] и при системных васкулитах [7, 8], однако значение этого маркера при хроническом течении ИБС у хирургических больных остается неуточненным, а порой и противоречивым при умеренных повышениях его уровня [2, 4, 9]. В то же время в момент хирургического стресса уровень CRP [10, 11] может повыситься значительно и вместе с другими провоспалительными белками инициировать опасные тромбогеморрагические и репаративные осложнения [12]. Исследованию значимости уровней CRP как предиктора возможных осложнений при аортокоронарном шунтировании посвящена наша работа.

Цель исследования: провести оценку влияния высоких уровней CRP на генез интра- и послеоперационных осложнений, а также на отдаленные результаты у больных после коронарного шунтирования.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью проведено ретроспективное исследование значимости уровней CRP на выбор дальнейшей лечебно-диагностической тактики у 264 пациентов, которым проводилось хирургическое лечение ИБС в плановом порядке с 2011 по 2018 гг. в условиях ФГБУ «ФЦССХ Минздрава России (г. Челябинск)». На догоспитальном этапе всем этим пациентам в комплексе диагностических мероприятий проводилось количественное определение уровня CRP с помощью высокочувствительных тестов в сыворотке крови на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе IMMULITE 2000. В основе теста IMMULITE 2000 High Sensitivity CRP лежит твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ (сэндвич). Референсное значение уровня CRP <11 мг/л. В этиологическом плане у всех этих пациентов был диагностирован атеросклероз и имелись следующие клинические признаки субклинического воспаления: быстрое прогрессирование патологического процесса, коморбидность, торпидность к стандартным методам консервативного лечения. У всех был повышенный уровень CRP. Из всех этих больных были сформированы две группы.

В 1-ю группу вошли пациенты, которым в предоперационном периоде проводились противовоспалительные базовые мероприятия с использованием иммунологических средств по методике И.А. Андриевских [13, 14], – 128 больных. Во 2-й группе больных специальные противовоспалительные мероприятия не проводились. Эта группа состояла из 136 пациентов. В 1-й группе средний возраст больных составил 45,3±4,1 года, а во 2-й – 43,0±4,6 года. В 1-й группе были 121 мужчина и 7 женщин, во 2-й – 130 мужчин и 6 женщин. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп

Основные показатели		1-я группа n=128	2-я группа n=136	P
Возраст		45,3±4,1	43,0±4,6	0,709
Пол	Мужской	121 (94,5%)	130 (95,6%)	0,911
	Женский	7 (5,5%)	6 (5,1%)	
Функциональный класс стенокардии II		9 (7%)	5 (3,7%)	0,347
Функциональный класс стенокардии III		88 (68,8%)	95 (69,9%)	0,952
Функциональный класс стенокардии IV		31 (24,2%)	36 (26,5%)	0,780
Индекс массы тела		28±0,6	29±0,5	0,202
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе		99 (77,3%)	110 (80,9%)	0,578
Стеноз ствола ЛКА > 70%		15 (11,7%)	21 (15,4%)	0,483
Средняя ФВ ЛЖ		40,7±4,6%	43,1±4,1%	0,697

В исследовании у 89,1% пациентов 1-й группы и у 92,6% пациентов 2-й группы (p=0,363) имелись сопутствующие заболевания. Наиболее значимые из них показаны в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение исследуемых групп по сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	1-я группа n=128	2-я группа n=136	p
Сахарный диабет 2-го типа	41 (32%)	46 (33,8%)	0,858
ХОБЛ	11 (8,6%)	14 (10,3%)	0,794
Желчнокаменная болезнь и хронический панкреатит	11 (8,6%)	10 (7,4%)	0,885
Язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки	8 (6,3%)	9 (6,6%)	0,897
Хроническая почечная недостаточность	9 (7,0%)	10 (7,4%)	0,891

Все представленные показатели в таблицах 1 и 2 в обеих группах достоверно не отличались между собой, что свидетельствует об однородности исследуемых групп по полу, возрасту, исходной тяжести ИБС и по сопутствующей патологии.

В 1-й группе пациентов уровни CRP были 17,5±1,1, во 2-ой группе – 17,7±1,2 (p=0,917). Эти данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение исследуемых групп по уровню CRP

Показатель	Уровень CRP, мг/л
1-я группа (n=128)	17,5±1,1 мг/л
2-я группа (n=136)	17,7±1,2 мг/л
Референсное значение	Менее 11 мг/л
Статистическая обработка	
p для сравнения группы 1 и группы 2	0,917
p для сравнения группы 1 с референсным значением	0,031*
p для сравнения группы 2 с референсным значением	0,033*
Группы, достоверно различающиеся между собой, отмечены «*»	

Мы не нашли статистически достоверных различий между 1-й и 2-й исследуемыми группами по уровню CRP. Однако в сравнении с референсными значениями группы имели статистически значимые различия: для 1-й группы p=0,033, для 2-й группы p=0,031. Эти данные позволяют судить об однородности исследуемых групп между собой по уровню CRP и достоверным отличиям обеих групп от «нормальных» референсных значений.

После корригирующей терапии пациентам обеих исследуемых групп выполнялось оперативное вмешательство по поводу ИБС. Достоверных отличий по количеству и видам операций не было (p=0,885). Среднее количество наложенных анастомозов при операциях с ИК было 3,4, при операциях на работающем сердце – 1,5. При выборе шунтов во всех случаях применялась внутренняя грудная артерия, которая анастомозировалась с передней межжелудочковой ветвью левой коронарной артерии, бассейны огибающей и правой коронарных артерий шунтировались лучевой артерией или большой подкожной веной в зависимости от степени стенозирования целевого сосуда. Структура выполненных операций представлена в таблице 4.

Таблица 4

Структура выполненных оперативных вмешательств в исследуемых группах

Вид операции	1-я группа (n =128)	2-я группа (n =136)	p
МКШ на работающем сердце	12 9,4%	11 8,1%	0,885

МКШ, АКШ на работающем сердце	8 6,3%	10 7,4%	
МКШ, АКШ с искусственным кровообращением	108 84,3%	115 84,5%	

Для обработки полученных данных был использован пакет статистических программ IBM SPSS Statistics 23 и Microsoft Excel 2016. Перед сравнением исследуемых групп пациентов проводилась проверка на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения количественные показатели представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD), качественные показатели представлены в абсолютных величинах и процентах, а для оценки значимости различий между группами использовался критерий Стьюдента. В случае, отличном от нормального распределения, количественные показатели представлены медианой, а также 25-м и 75-м процентилями Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], качественные показатели представлены в абсолютных величинах и процентах, а для оценки значимости различий между группами использовались критерии Манна–Уитни (количественные величины), критерий $\chi 2$ Пирсона (номинальные величины); при количестве человек в группе менее 10 использовалась поправка Йейтца, а при количестве человек менее 5 был использован точный двусторонний критерий Фишера. Во всех случаях была рассчитана «p», или «P-value» (вероятность справедливости нулевой гипотезы), критический уровень которой составляет 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты

После специального противовоспалительного лечения с использованием (в дополнение к базовым) иммунологических средств в 1-й группе пациентов уровни CRP существенно снизились по сравнению со 2-й группой и составили 8,4±1,2 при p<0,001. Эти данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Сравнение данных по уровню CRP после иммунокоррекции и референсными значениями

Показатель	Уровень CRP, мг/л
1-я группа (после противовоспалительного лечения) (n=128)	8,4±1,2 мг/л
2-я группа (n=136)	17,7±1,2 мг/л
референсное значение	Менее 11 мг/л
Статистическая обработка	
p для сравнения группы 1 (после противовоспалительного	0,607

лечения) с референсным значением	
p для сравнения группы 1 (после коррекции) с группой 2	<0,001*
Группы, достоверно различающиеся между собой, отмечены «*»	

Подчеркнем, что уровень CRP у пациентов после иммунокоррекции достоверно не отличался от «нормальных» референсных значений, хотя исходно таковые различия имелись (p=0,607). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использованный вид лечебного воздействия достоверно эффективен для стабилизации CRP у этой группы пациентов.

В интраоперационном периоде у больных 1-й и 2-й групп имелись достоверные различия в развитии тромбогеморрагических осложнений. Эти данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

Структура интраоперационных осложнений в исследуемых группах

Вид осложнения	1-я группа (n=128)	2-я группа (n=136)	p
Кровотечение ввиду прорезывания или несостоятельности швов	4 3,1%	14 10,3%	0,039*
Острый инфаркт миокарда	1 0,8%	8 5,9%	0,037*
Тромбоз или дисфункция шунта	4 3,1%	13 9,6%	0,044*
ИТОГО:	9 (100,0%)	35 (100,0%)	<0,001*
Группы, достоверно различающиеся между собой, отмечены «*»			

Общее количество интраоперационных осложнений в 1-й группе в 3,7 раза меньше, чем в группе 2 (p<0,001).

В послеоперационном периоде у больных 1-й и 2-й групп имелись достоверные различия в развитии как тромбогеморрагических, так и репаративных осложнений. Структура указанных осложнений представлена в таблице 7.

Таблица 7

Структура послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Вид осложнения	1-я группа (n=128)	2-я группа (n=136)	p
Кровотечения, потребовавшие рестернотомии	3 (2,3%)	11 (8,1%)	0,031*
Острый инфаркт миокарда	5 (3,9%)	16 (11,8%)	0,033*
Нарушения ритма сердца	23 (18,0%)	26 (19,1%)	0,935

Полиорганная недостаточность	2 (1,6%)	7 (5,1%)	0,174
Неврологические осложнения (инсульт)	1 (0,8%)	3 (2,2%)	0,623
Поверхностная раневая инфекция	2 (1,6%)	9 (6,6%)	0,035*
Глубокая раневая инфекция	1 (0,8%)	8 (5,9%)	0,037*
ИТОГО:	37 (100,0%)	80 (100,0%)	<0,001*
Группы, достоверно различающиеся между собой, отмечены «*».			

Общее количество послеоперационных осложнений в 1-й группе в 2,2 раза меньше, чем в группе 2 (p<0,001).

Таким образом, повышение CRP является предиктором развития грозных тромбогеморрагических и репаративных осложнений. Предоперационная коррекция CRP позволяет достоверно снизить количество этих осложнений.

Всем пациентам, у которых развились осложнения, проводились дополнительные лечебные мероприятия в полном объеме, тем не менее от сердечной и/или полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде умерли 2 (1,6%) пациента 1-й группы и 7 (5,1%) пациентов 2-й группы. По показателю ранней послеоперационной летальности достоверных различий между группами не наблюдалось (p=0,174).

В отдаленном периоде в среднем 32,1±21,7 месяца наблюдений. У пациентов 1-й группы 5-летняя выживаемость составила 84,2% против 74,1% больных 2-й группы. Свобода от стенокардии в 1-й группе составила 78,3% в течение 5 лет и 64,7% во 2-й группе, что отражено в таблице 8.

Таблица 8

Отдаленные результаты лечения пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа (n=128)	2-я группа (n=136)	Рефере-нсные значения	p для сравнения между группами	p для сравнения группы 1 с рефере-нсным значением	p для сравнения группы 2 с рефере-нсным значением
5-летняя выживаемость, %	84,2%	74,1%	89,2%	0,113	0,405	0,010*
Свобода от стенокардии в течение 5 лет (человек/%)	25 из 32 пациентов 78,3%	22 из 34 пациентов 64,7%	80,5%	0,277	0,834	0,019*
Группы, достоверно различающиеся между собой при p<0,05, отмечены «*». референсные значения были взяты из исследований EAST, MASS II, BARI 2D, SYNTAX						

Подчеркнем, что по показателям 5-летней выживаемости и свободе от стенокардии в течение 5 лет между группами нет существенных отличий (p=0,113 и p=0,277), однако имеются достоверные различия между 2-й группой и референсными значениями, что свидетельствует о том, что при отсутствии предоперационной коррекции CRP у пациентов с исходно повышенным его уровнем (более 17,5±1,1) имеется значимое ухудшение отдаленных результатов.

Следует отметить, что за 7 лет от начала проведенного исследования в 1-й группе общая летальность составила 16 (12,5%) человек, во 2-й группе – 24 (17,6%) человека. Различия в исследуемых группах носили недостоверный характер (p=0,244).

Обсуждение

В медицинской литературе достаточно широко представлена значимость CRP в диагностических и контроле лечебных мероприятий при многих патологических процессах [2, 4, 7]. В этих работах приводятся данные о ярких клинических проявлениях аналогично высоких уровней CRP со значительным увеличением в крови фракции этого острофазного белка.

При хроническом течении ИБС аномальные воспалительные реакции сердечно-сосудистого русла носят субклинических характер и нет столь значительного повышения CRP [2, 9], как при системных воспалительных реакциях [7, 8]. Тем не менее полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что повышение этого показателя более 17,5±1,1 мг/л является серьезным предиктором инициации тромбогеморрагических и репаративных осложнений на фоне хирургического стресса. Наличие такого показателя, как CRP, в сочетании с другими клинико-лабораторными маркерами субклинического воспаления требует в предоперационном периоде у кардиохирургических больных детализации механизмов воспаления и проведения дополнительных противовоспалительных мероприятий, в том числе и иммунологической направленности, для уменьшения операционного риска, количества осложнений и устойчивости отдаленных положительных результатов.

Выводы

1. CRP является значительным маркером опасных субклинических воспалительных реакций у хирургических больных с ИБС при его уровне более 17,5±1,1 мг/л.
2. Наличие в предоперационном периоде повышенных уровней CRP в сочетании с другими клинико-лабораторными маркерами является показанием для уточнения и ликвидации причин аномального субклинического воспаления до выполнения оперативного вмешательства.

3. Своевременная диагностика маркеров субклинического воспаления у больных с ИБС и специализированная предоперационная подготовка, в том числе направленная на стабилизацию процессов образования CRP, способствуют уменьшению в 3,7 раза количества интраоперационных и в 2,2 раза – количества послеоперационных осложнений и достоверно улучшают отдаленные результаты.

Список литературы

1. Москвичева М.Г., Белова С.А., Белов Д.В. Анализ заболеваемости ишемической болезнью сердца в Челябинской области // Оренбургский медицинский вестник. 2014. № 2(6). С. 26-29.
2. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Интегральный подход к оценке взаимосвязи изменений показателей иммунного статуса и маркеров неспецифического воспаления при ишемической болезни сердца // Архив Внутренней медицины. 2013. № 5 (13). С. 57-60.
3. Серов В.В. Воспаление: Руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
4. Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Бекетов П.А. Диагностическая значимость С-реактивного белка в генезе патологии сердечно-сосудистой системы // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. № 1. С. 23-28.
5. Потапов А.Л. Патогенетическое обоснование комплексной коррекции синдрома системного воспалительного ответа в хирургии брюшной полости и забрюшинного пространства // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. 2010. № 4. С. 11-14.
6. Абдулгасанов Р.А., Аракелян В.С., Рахимов А.А., Иванов А.В., Папиташвили В.Г., Таджиев Т.Г., Абдуллаев Ю.И. Гнойные осложнения в ангиохирургии (диагностика и лечение) // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. 2016. Том 16. № S3. С. 70.
7. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 464 с.
8. Другин С.Ф., Анищенко Н.В., Агаджанян З.С. Стрессогенная потенция трансинтестинального антигенного транспорта как физиологическая основа развития системных и локальных воспалительных процессов // Медицинская консультация. 2008. № 3. С. 30-33.
9. Plicner D., Stolinski J., Wasowicz M., Gaweda B., Hymczak H., Kapelak B., Drwiła R., Undas A., Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. Indian Heart Journal. 2016. vol. no 68. P.

10-15.

10. Wypasek E., Undas A., Sniezek-Maciejewska M., Kapelak B., Plicner D., Stepien E. Sadowski, J. The increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery are associated with the interleukin-62174G C gene polymorphism. Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine. 2010. vol. no 47. P 343-349.

11. Гусев Д.Е., Потиевский Г.Б., Райчевич Н., Сыркин А.Л. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца // Ишемическая болезнь сердца. 2012. № 4. С. 4-8.

12. Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Груздева О.В., Сергеева Т.Ю., Григорьев А.М., Иванов С.В. Динамика С-реактивного белка в процессе шунтирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца // Клиническая и лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 3-6.

13. Способ компенсаторной коррекции иммуновоспалительных реакций сердечно-сосудистого русла. // Патент РФ №2557528 Патентообладатель И.А. Андриевских. 2015.

14. Андриевских И.А., Лукин О.П., Давыдов И.В. Иммунокоррекция в комплексе подготовки больных к коронарному шунтированию // Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 2 (39). С. 94.