https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3946

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

# Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы

Большедворская О. А.[1], Протасов К. В.[2], Улыбин П. С.[1], Дворниченко В. В.[1,2]

**Цель.** Изучить частоту встречаемости, клинические особенности и установить предикторы послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) при хирургическом лечении больных раком легкого.

**Материал и методы.** В ретроспективный анализ включен 2051 пациент (1373 мужчины и 678 женщин, средний возраст 65,5 [62-69] лет), перенесшие торакотомию по поводу немелкоклеточного рака легкого. На 1 этапе рассчитывали частоту обнаружения послеоперационного ИМ (%) с 95% доверительным интервалом (ДИ) во взаимосвязи с полом, возрастом, объемом операции. На 2 этапе проведено исследование "случай-контроль" в группах с выявленным на 1 этапе ИМ (n=33) и без ИМ (n=130), сформированных методом подобранных пар. Проводили сравнительный межгрупповой анализ и оценивали по отношению шансов (ОШ) прогностическую значимость 60 клинических периоперационных показателей. Признаки, ассоциированные с ИМ в однофакторной регрессионной модели, включались в многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. Выявляли совокупность независимых предикторов ИМ.

**Результаты.** Частота послеоперационного ИМ составила 1,61 [0,67-1,76]%. Более часто ИМ диагностирован среди мужчин (2,26%), по сравнению с женщинами (0,29%), и после пневмонэктомии (3,92%), по сравнению с меньшим объемом операции (0,37%). Развитие ИМ было ассоциировано с коморбидными состояниями, интенсивностью курения, правосторонними пневмонэктомиями, увеличением дооперационного числа лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, объема кровопотери, длительности операции, частоты сердечных сокращений (ЧСС) после операции, снижением общего белка крови до операции, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов после операции, интраоперационного артериального давления (АД). Посредством множественной логистической регрессии установлены прогностические факторы, обеспечивающие наиболее точную оценку вероятности ИМ. Это послеоперационная ЧСС (ОШ 4,06 [95% ДИ 1,58-10,43]), электрокардиографический индекс Соколова-Лайона (ОШ 1,54 [95% ДИ 1,14-2,07]), индекс ACS-NSQIP для кардиальных осложнений (ОШ 3,86 [95% ДИ 1,36-10,92]), общий белок (ОШ 0,17 [95% ДИ 0,04-0,71]) и лейкоциты крови (ОШ 1,54 [95% ДИ 1,03-2,31]) до операции, минимальное интраоперационное систолическое АД (ОШ 0,35 [95% ДИ 0,15-0,83]).

**Заключение.** Частота послеоперационного ИМ у больных раком легкого составляет 1,61%. Установлены независимые предикторы послеоперационного ИМ: индекс Соколова-Лайона, уровни общего белка и лейкоцитов крови до операции, индекс ACS-NSQIP, минимальное интраоперационное систолическое АД и ЧСС после операции.

**Ключевые слова:** послеоперационный инфаркт миокарда, рак легкого, пневмонэктомия.

**Отношения и деятельность:** нет.

[1]ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Иркутск; [2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия.

Большедворская О. А. — врач-терапевт торакального хирургического отделения, ORCID: 0000-0002-8993-2503, Протасов К. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Улыбин П. С. — врач-хирург торакального хирургического отделения, ORCID: 0000-0003-3064-8441, Дворниченко В. В. — д.м.н., профессор, главный врач; зав. кафедрой онкологии, ORCID: 0000-0002-1777-5449.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): k.v.protasov@gmail.com

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИР — интерквартильный размах, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

**Рукопись получена** 03.06.2020
**Рецензия получена** 07.07.2020
**Принята к публикации** 07.07.2020

CC BY 4.0

**Для цитирования:** Большедворская О. А., Протасов К. В., Улыбин П. С., Дворниченко В. В. Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3946. doi:10.15829/1560-4071-2020-3946

# Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors

Bolshedvorskaya O. A.[1], Protasov K. V.[2], Ulybin P. S.[1], Dvornichenko V. V.[1,2]

**Aim.** To study the incidence, clinical features and predictors of postoperative myocardial infarction (MI) after lung cancer surgery.

**Material and methods.** The retrospective analysis included 2051 patients (1373 males and 678 females, mean age, 65,5 [62-69] years), who underwent thoracotomy for non-small cell lung cancer. At the first stage, the incidence rate of postoperative MI (%) was calculated with 95% confidential interval (CI) in relation to sex, age and extent of surgery. At the second stage, the case-control study was carried out in groups with MI revealed on the first stage (n=33) and without MI (n=130), formed by individual criteria-based matching. A comparative intergroup analysis was performed and prognostic value of 60 clinical perioperative indicators was assessed by odds ratio (OR). The features associated with MI in the univariate regression model were introduced into multivariate stepwise logistic regression. Independent MI predictors was revealed.

**Results.** The postoperative IM incidence rate amounted to 1,61 [0,67-1,76]%. MI was more frequently diagnosed in men than women (0,29%), and after pneumonectomy (3,92%) compared with less operative extent (0,37%). MI was associated with comorbidities, smoking intensity, right pneumonectomy, preoperative increase in white blood cells, neutrophils and monocytes, blood loss volume, surgery duration, postoperative heart rate, preoperative decrease in serum total protein, postoperative haemoglobin, haematocrit, red blood cells decrease, and intraoperative blood pressure (BP). By means of multivariate logistic regression, the following factors with most accurate MI prediction were established:

postoperative heart rate (OR, 4,06 [95% CI 1,58-10,43]), Sokolow-Lyon index (OR, 1,54 [95% CI 1,14-2,07]), ACS-NSQIP value for cardiac complications (OR, 3,86 [95% CI 1,36-10,92]), preoperative serum total protein (OR, 0,17 [95% CI 0,04-0,71]) and white blood cells (OR 1,54 [95% CI 1,03-2,31]), minimal intraoperative systolic BP (OR, 0,35 [95% CI 0,15-0,83]).

**Conclusion.** Postoperative MI incidence in lung cancer patients accounts for 1,61%. Following independent predictors for postoperative MI were established: Sokolow-Lyon index, preoperative serum total protein and leukocytes levels, ACS-NSQIP value, minimal intraoperative systolic BP and postoperative heart rate.

**Key words:** postoperative myocardial infarction, lung cancer, pneumonectomy.

**Relationships and Activities:** none.

[1]Regional Oncological Dispensary, Irkutsk; [2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia.

Bolshedvorskaya O. A. ORCID: 0000-0002-8993-2503, Protasov K. V.* ORCID: 0000-0002-6516-3180, Ulybin P. S. ORCID: 0000-0003-3064-8441, Dvornichenko V. V. ORCID: 0000-0002-1777-5449.

*Corresponding author:
k.v.protasov@gmail.com

**Received:** 03.06.2020 **Revision Received:** 07.06.2020 **Accepted:** 07.07.2020

**For citation:** Bolshedvorskaya O. A., Protasov K. V., Ulybin P. S., Dvornichenko V. V. Postoperative myocardial infarction in lung cancer patients with: incidence rate, clinical features, prognostic factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3946. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3946

В последние годы отмечается растущий интерес к проблеме кардиоваскулярных осложнений внесердечной хирургии, вызванный появлением новой концепции повреждения миокарда после внесердечных операций, изменением подходов к диагностике и лечению [1]. Сердечно-сосудистые события в торакальной хирургии встречаются часто — в 10-55% случаев, тогда как в целом при внесердечных операциях — до 4% [2, 3]. Торакальные операции признаны третьими по частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) после ангиохирургических и трансплантации органов и отнесены к вмешательствам высокого хирургического риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Частота, структура, тяжесть и клинические особенности кардиальных осложнений хирургического лечения рака легкого мало изучены. Не разработаны научно-обоснованные методы профилактики, лечения и прогнозирования таких осложнений, в частности, послеоперационного ИМ.

Цель: изучить частоту встречаемости, клинические особенности и установить предикторы послеоперационного ИМ при хирургическом лечении больных раком легкого.

## Материал и методы

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проведен ретроспективный анализ сплошной выборки историй болезни пациентов ГБУЗ “Областной онкологический диспансер”, подвергшихся хирургическому лечению рака легкого в 2009-2018гг. Критериями включения были возраст старше 18 лет, операбельный немелкоклеточный рак легкого, хирургическое вмешательство в объеме торакотомии. В анализ включен 2051 пациент. Средний возраст — 65,5 [62-69] лет. Мужчин было 1373 (66,9%), женщин — 678 (33,1%). У 714 (34,8%) пациентов проведена пневмонэктомия, у 1337 (65,2%) — лобэктомия или атипичная резекция легкого. Учитывали верифицированный острый ИМ, развившийся в интервале времени от момента операции до выписки или летального исхода. Рассчитывали его частоту во взаимосвязи с полом, возрастом, типом и объемом операции. Анализировали клинические проявления ИМ. Детальное описание изученной выборки, методов диагностики ИМ и статистического анализа на первом этапе исследования представлено нами ранее [5].

На втором этапе работы определяли прогностические факторы послеоперационного ИМ с помощью исследования “случай-контроль”. С этой целью из общей выборки методом подобранных пар были сформированы 2 группы. В группу “случаев” включены все 33 случая ИМ, выявленные на первом этапе работы. Группа “контролей” в количестве 130 человек была сформирована из пациентов без послеоперационного ИМ, сходных по полу и возрасту, из расчета 4:1.

В сформированных группах анализировали антропометрические данные, тип и локализацию вмешательства, коморбидную патологию, статус курения. Проведены электрокардиография (ЭКГ) покоя при поступлении, мониторинг ЭКГ во время и в первые 2 сут. после операции, далее — ЭКГ покоя ежесуточно. Учитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) при поступлении, во время операции каждые 5 мин и в течение первого часа после перевода на самостоятельное дыхание. Во время операции учитывали минимальное АД. На предоперационной ЭКГ рассчитывали индекс Соколова-Лайона, фиксировали признаки перенесенного ИМ. С помощью допплерэхокардиографии оценивали фракцию выброса и массу миокарда левого желудочка (ЛЖ). Гипертрофия ЛЖ диагностировалась при индексе Соколова-Лайона >35 мм и/или индексе массы миокарда ЛЖ >115 г/м$^2$ у мужчин или >95 г/м$^2$ у женщин. Перед операцией измеряли функциональные легочные объемы.

При поступлении и в первые сутки после операции анализировали следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарный состав с расчетом нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, уровни гемоглобина, гематокрита

общего белка, глюкозы и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по CKD-EPI.

Рассчитывали индексы периоперационного риска по шкалам ACS-NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) и RCRI (Revised Cardiac Risk Index) [6, 7]. Учитывали длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, а также сатурацию кислорода после экстубации.

Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ "Областной онкологический диспансер". Частоту ИМ выражали в % с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). В изучаемых группах рассчитывали и сравнивали средние значения или доли (в %) вышеуказанных показателей. Средние значения, учитывая непараметрический характер распределения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР). Различия средних оценивали по Манну-Уитни, относительных показателей — по $\chi^2$. Прогностическую значимость каждого из показателей оценивали путем построения однофакторной логистической регрессионной модели. Зависимым признаком было наличие ИМ. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ развития ИМ при наличии исследуемого признака.

Для выявления совокупности независимых предикторов послеоперационного ИМ проводили многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали признаки, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии. Оценивали чувствительность и специфичность полученной модели. Использовали пакет программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 22.0.

## Результаты

Среди включенных в исследование на первом этапе 2051 пациента у 33 обнаружен послеоперационный ИМ. Частота послеоперационного ИМ у больных раком легкого составила 1,61 [0,67-1,76]%. ИМ с подъемом сегмента ST развился у 22 пациентов (1,07 [0,58-1,57]%), ИМ без подъема ST — у 11 (0,54 [0,17-0,9]%).

**Таблица 1**

**Клиническая характеристика пациентов в группах случай-контроль**

| Показатель | Группа случаев с ИМ (n=33) | Группа контроля (n=130) | ОШ [95% ДИ] | p[§] |
|---|---|---|---|---|
| Мужчины/женщины, n (%) | 31/2 (93,9/6,1) | 122/8 (93,8/6,2) | – | – |
| Возраст, годы | 68,0 [63-69] | 64,0 [60-68] | – | – |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$ | 25,3 [20,9-28,7] | 24,8 [20,5-28,4] | 0,6 [0,9-1,1] | 0,62 |
| Пневмонэктомия, n (%) | | | | |
| — всего | 23 (69,7) | 49 (37,7)* | 3,0 [1,3-6,9] | 0,006 |
| — справа | 16 (48,5) | 28 (21,5)* | 2,9 [1,3-6,5] | 0,01 |
| — слева | 7 (21,2) | 21 (16,2) | 0,7 [0,5-3,2] | 0,78 |
| III или IV стадия рака легкого, n (%) | 22 (66,7) | 64 (49,2) | 1,8 [0,8-4,0] | 0,11 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 26 (78,8) | 87 (66,9) | 1,6 [0,6-3,8] | 0,32 |
| ХОБЛ, n (%) | 15 (45,5) | 57 (43,8) | 1,0 [0,4-2,1] | 0,93 |
| ХСН, n (%) | 23 (69,7) | 38 (29,2)* | 5,5 [2,4-12,6] | <0,001 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 10 (30,3) | 18 (13,8)* | 3,3 [1,4-7,9] | 0,007 |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 7 (21,2) | 10 (7,7)* | 3,2 [1,1-9,4] | 0,034 |
| Сахарный диабет, n (%) | 4 (12,1) | 9 (6,9) | 1,9 [0,5-6,6] | 0,33 |
| Фибрилляция предсердий, n (%) | | | | |
| — в анамнезе | 0 (0) | 1 (0,8) | – | – |
| — после операции | 8 (24,2) | 10 (7,7)* | 3,4 [1,2-9,4] | 0,02 |
| Курение, n (%) | 22 (66,7) | 96 (73,8) | 0,6 [0,3-1,4] | 0,28 |
| Индекс пачка/лет, усл. ед. | 40,0 [30-50] | 30,0 [15-40]† | 1,03 [1,01-1,06] | 0,005 |
| САД, мм рт.ст. | | | | |
| — при поступлении | 130 [115-134] | 130 [120-138] | 0,96 [0,93-1,0] | 0,037 |
| — после операции | 112 [110-126] | 120 [110-120] | 0,97 [0,94-1,01] | 0,12 |
| ДАД, мм рт.ст. | | | | |
| — при поступлении | 80,0 [80-84] | 80,0 [72-80]† | 1,08 [1,01-1,15] | 0,03 |
| — после операции | 65,0 [60-80] | 70,0 [60-80] | 0,97 [0,94-1,01] | 0,11 |
| ЧСС, мин.$^{-1}$ | | | | |
| — до операции | 74,0 [68-78] | 75,5 [68-82] | 0,99 [0,95-1,02] | 0,45 |
| — после операции | 100,0 [96-120] | 87,0 [79-95]† | 1,08 [1,05-1,11] | <0,001 |

**Таблица 1. Продолжение**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 28,0 [24-32] | 22,0 [18-28]† | 1,14 [1,06-1,21] | <0,001 |
| ИММЛЖ, г/м$^2$ | 120,1 [84-131] | 100,3 [86-114]† | 1,02 [1,01-1,04] | 0,005 |
| Гипертрофия ЛЖ, n (%)‖ | 16 (66,7) | 38 (32,7)* | 4,1 [1,6-10,4] | 0,003 |
| Фракция выброса ЛЖ, % | 71,0 [61-76] | 68,0 [63-74] | 0,99 [0,95-1,04] | 0,88 |
| ОФВ1, % | 76,0 [68-94] | 85,0 [69-94] | 0,99 [0,97-1,01] | 0,37 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ | 67,0 [60-84] | 69,0 [63-76] | 1,02 [0,98-1,05] | 0,2 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | | | | |
| — до операции | 76,6 [65,9-83,1] | 88,6 [76,9-94,3]† | 0,96 [0,93-0,99] | 0,003 |
| — после операции | 56,4 [51,9-77,9] | 87,9 [75,8-96,4]† | 0,93 [0,9-0,95] | <0,001 |
| СКФ <60 мл/мин/1,73 м$^2$ до операции, n (%) | 6 (18,9) | 3 (2,3)* | 8,3 [2,0-35,2] | 0,004 |
| Гемоглобин, г/л | | | | |
| — до операции | 139,0 [120-153] | 138,5 [124-151] | 1,0 [0,98-1,02] | 0,65 |
| — после операции | 122,0 [110-134] | 130,0 [120-145]† | 0,97 [0,95-0,99] | 0,01 |
| Гематокрит, % | | | | |
| — до операции | 40,3 [35-45,9] | 42,0 [37,4-46] | 0,98 [0,92-1,05] | 0,59 |
| — после операции | 36,0 [30-41,9] | 40,0 [36-42,4]† | 0,93 [0,87-0,98] | 0,02 |
| Эритроциты, *10$^{12}$/л | | | | |
| — до операции | 4,6 [4,5-5,0] | 4,8 [4,2-5,2] | 1,1 [0,6-1,9] | 0,88 |
| — после операции | 4,2 [3,7-4,4] | 4,8 [4,3-5,2]† | 0,3 [0,1-0,5] | <0,001 |
| Лейкоциты, *10$^9$/л | | | | |
| — до операции | 8,8 [8,0-11,0] | 6,4 [5,2-8,2]† | 1,5 [1,2-1,8] | <0,001 |
| — после операции | 13,0 [10,2-17,1] | 13,0 [11,9-15,6] | 1,0 [0,9-1,1] | 0,66 |
| Нейтрофилы, *10$^9$/л | | | | |
| — до операции | 5,5 [4,8-7,3] | 3,7 [2,9-4,9]† | 1,6 [1,3-2,1] | <0,001 |
| — после операции | 10,7 [8,0-14,0] | 10,6 [9,0-12,4] | 1,0 [0,9-1,1] | 0,66 |
| Моноциты, *10$^9$/л | | | | |
| — до операции | 0,7 [0,6-1,1] | 0,6 [0,4-0,8]† | 6,0 [1,9-18,5] | 0,002 |
| — после операции | 0,5 [0,3-0,9] | 0,8 [0,5-1,2]† | 0,3 [0,1-0,7] | 0,007 |
| Лимфоциты, *10$^9$/л | | | | |
| — до операции | 2,0 [1,2-2,5] | 1,6 [1,1-2,2] | 1,4 [0,9-2,1] | 0,14 |
| — после операции | 1,2 [0,9-1,8] | 1,6 [1,2-2,6]† | 0,7 [0,5-1,1] | 0,09 |
| Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, | | | | |
| — до операции | 3,4 [1,9-6,1] | 2,5 [1,8-3,2]† | 1,1 [1,0-1,3] | 0,04 |
| — после операции | 8,6 [5,8-12,7] | 6,6 [3,5-8,9]† | 1,05 [1,01-1,09] | 0,02 |
| Глюкоза крови, ммоль/л | | | | |
| — до операции | 5,2 [4,8-5,7] | 5,5 [4,5-6,1] | 0,9 [0,7-1,2] | 0,57 |
| — после операции | 6,4 [5,6-7,2] | 6,4 [5,5-7,3] | 1,1 [0,9-1,4] | 0,2 |
| Общий белок крови, г/л | | | | |
| — до операции | 62,0 [62-68,6] | 68,0 [65-72]† | 0,9 [0,84-0,95] | 0,001 |
| — после операции | 59,5 [52,5-64] | 63,9 [63-67]† | 0,85 [0,79-0,92] | <0,001 |
| Индекс RCRI, баллы | 2,0 [2-2] | 2,0 [2-2] | 1,0 [0,5-2,2] | 0,98 |
| Индекс ACS-NSQIP, % | | | | |
| — кардиальный риск | 3,4 [2,1-4,3] | 1,5 [0,9-2,4]† | 2,2 [1,6-3,2] | <0,001 |
| — общий риск | 28,6 [23,1-31,8] | 21,0 [16,8-27,1]† | 1,13 [1,06-1,19] | <0,001 |
| Продолжительность операции, мин | 135,0 [135-180] | 112,5 [90-135]† | 1,03 [1,01-1,04] | <0,001 |
| Интраоперационная кровопотеря, мл | 300 [300-500] | 200 [100-200]† | 1,007 [1,004-1,01] | <0,001 |
| Минимальное САД во время операции, мм рт.ст. | 90,0 [80-102] | 110,0 [100-112]† | 0,92 [0,88-0,95] | <0,001 |
| Минимальное ДАД во время операции, мм рт.ст. | 60,0 [50-60] | 60,0 [60-65]† | 0,93 [0,88-0,98] | 0,004 |
| Сатурация кислорода, % | 97,0 [96-98] | 98,0 [98-100]† | 0,84 [0,72-0,98] | 0,02 |

**Примечание:** данные представлены в виде Me[ИР] или абсолютного количества (n) и доли в %; * — p<0,05 для межгрупповых различий относительных показателей; † — p<0,05 для межгрупповых различий средних значений; § — уровень значимости p предиктора по критерию Вальда; ‖ — с учетом пропущенных данных.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

**Таблица 2**

**Предикторы послеоперационного ИМ по результатам пошаговой логистической регрессии**

| № | Предиктор | B (S.E.) | Критерий Вальда | ОШ [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | ЧСС после операции, мин$^{-1}$ | 0,14 (0,043) | 8,487 | 4,06 [1,58-10,43]* | 0,004 |
| 2 | Индекс Соколова-Лайона, мм | 0,429 (0,153) | 7,814 | 1,54 [1,14-2,07] | 0,005 |
| 3 | Индекс ACS-NSQIP, кардиальный риск, % | 1,351 (0,531) | 6,476 | 3,86 [1,36-10,92] | 0,011 |
| 4 | Общий белок крови до операции, г/л | -0,178 (0,073) | 5,890 | 0,17 [0,04-0,71]$^{\dagger}$ | 0,015 |
| 5 | Минимальное САД во время операции, мм рт.ст. | -0,104 (0,043) | 5,774 | 0,35 [0,15-0,83]$^{\S}$ | 0,016 |
| 6 | 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$^{-1}$, $^{\dagger}$ — на каждые 10 г/л, $^{\S}$ — на каждые 10 мм рт.ст.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое АД, ОШ — отношение шансов, ЧСС — частота сердечных сокращений, B — коэффициент регрессии, p — уровень значимости независимого предиктора по критерию Вальда, S.E. — стандартная ошибка коэффициента B.

Вышеприведенные результаты первого этапа исследования были представлены нами ранее [5]. Дополнительный анализ показал, что частота ИМ среди мужчин (n=31, 2,26%) была выше, чем у женщин (n=2, 0,29%; p<0,001). Встречаемость ИМ в возрасте до 60 лет составила 5,0% (8 из 160), в возрасте 60-69 лет — 0,97% (17 из 1745), в возрасте 70 лет и старше — 5,47% (8 из 146). Медиана времени развития ИМ составила 3,0 [2-3] сут. Первые клинические проявления ИМ в виде типичных ангинозных болей или дискомфорта за грудиной отмечены у двух человек (6,1%), одышки — у 7 (21,2%), артериальной гипотензии или шока — у 9 (27,3%), фибрилляции предсердий — у 8 (24,2%).

ИМ чаще встречался после пневмонэктомии (n=28, 3,92%) по сравнению с меньшим объемом операции (n=5, 0,37%; p<0,001). Частота ИМ с подъемом ST после пневмонэктомии составила 2,8%, после лобэктомии/атипичной резекции — 0,6% (p<0,001). Встречаемость ИМ без подъема ST не зависела от объема вмешательства (0,28% и 0,22%, соответственно).

На втором этапе исследования в группах пациентов с послеоперационным ИМ и без него были сопоставлены клинические показатели, рассчитано их прогностическое значение для развития ИМ (табл. 1).

Переменные, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии, были пошаговым способом включены в многофакторный логистический регрессионный анализ. Всего таким образом в анализ включено 34 ковариаты. По результатам анализа получена совокупность шести независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки вероятности послеоперационного ИМ у больных раком легкого (табл. 2).

Чувствительность модели составила 89,7%, специфичность — 96,7%.

## Обсуждение

По нашим данным, послеоперационный ИМ при немелкоклеточном раке легкого встречается в 1,61% случаев. В немногочисленных ранее проведенных исследованиях ИМ выявлялся в 0,7-1,2%, что в целом соответствует полученным результатам [8, 9]. При расширении объема вмешательства, например, при симультанном удалении опухоли и коронарном шунтировании, частота ИМ достигает 9,8% [2]. Таким образом, при относительно невысоком уровне в 1-2% частота выявления послеоперационного ИМ за последние десятилетия не снижается и, возможно, имеет тенденцию к увеличению.

Результаты исследования позволили выявить ряд клинических особенностей послеоперационного ИМ у больных раком легкого. Более часто ИМ диагностируется у мужчин и в возрасте ⩾70 лет. ИМ с подъемом ST встречался в 2 раза чаще, чем ИМ без подъема ST (1,07% и 0,54%, соответственно), был закономерно ассоциирован с бóльшим объемом операции (пневмонэктомией). В подавляющем большинстве случаев ИМ (93,9%) отсутствовал типичный болевой синдром, что может быть обусловлено нахождением пациентов под обезболиванием. Чаще встречалась одышка. Эти факты отмечены и другими исследователями [10]. Среди важных клинических особенностей послеоперационного ИМ при раке легкого необходимо отметить описанный нами ранее очень высокий уровень госпитальной летальности — 66,7% [5].

Сравнительный анализ клинических данных показал, что пациенты с ИМ и без него существенно различались по трем группам признаков. Во-первых, у больных с ИМ чаще встречались коморбидные состояния: сосудистые события в анамнезе, сердечная недостаточность, гипертрофия ЛЖ, почечная дисфункция. Среди традиционных факторов риска с индексным событием были ассоциированы интенсивность курения и уровень АД. Во-вторых, среди лабораторных показателей у пациентов с ИМ были выше признаки воспаления (предоперационные уровни лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное отношение) и ниже содержание общего белка. Третья группа факторов отражает возможное влияние самой операции на прогноз, а именно — длительности и объема вмешательства, кровопотери и связанного

с нею снижения гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, нарушения интра- и послеоперационной гемодинамики, послеоперационной фибрилляции предсердий. Интерес вызывает выявленный нами факт в 2 раза более частого развития ИМ при правосторонней пневмонэктомии по сравнению с левосторонней. Ранее также отмечалась более высокая летальность при удалении правого легкого [11]. Механизм выявленной закономерности может быть следующим. На правое легкое приходится бóльший объем всей легочной паренхимы. Его удаление вызывает более выраженную дыхательную недостаточность и гипоксию. Возрастает нагрузка на правый желудочек, осуществляющий весь сердечный выброс через меньшее левое легкое [11, 12].

В клинической практике используются универсальные шкалы прогноза кардиоваскулярных осложнений внесердечных операций [6, 7]. В данной работе была создана регрессионная модель послеоперационного ИМ при немелкоклеточном раке легкого. Определены шесть независимых предикторов ИМ. Индекс Соколова-Лайона наиболее тесно из всех изученных критериев гипертрофии ЛЖ был ассоциирован с послеоперационным ИМ, что согласуется с данными о взаимосвязях послеоперационного повреждения миокарда с гипертрофией и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [13]. Указанные состояния ведут к увеличению преднагрузки миокарда и его потребности в кислороде, снижению сердечного выброса, микроваскулярной дисфункции. Все это в условиях хирургического стресса может вызвать тяжелую субэндокардиальную ишемию.

Риск послеоперационного ИМ увеличивался по мере снижения предоперационного уровня общего белка крови. В одной из работ получены близкие к нашим данные о связи низкого уровня общего белка с повышением летальности после гастрэктомии по поводу рака желудка [14]. Выявленная взаимосвязь отражает прежде всего влияние гипоальбуминемии на частоту послеоперационных осложнений, продемонстрированное в ряде исследований [15].

Среди показателей клеточного состава крови общее содержание лейкоцитов сохранило свое предсказательное значение в многофакторном анализе. Ранее выявлена прямая взаимосвязь количества лейкоцитов с летальностью, частотой инсультов, повреждением миокарда после коронарного шунтирования [16]. Повышенный уровень лейкоцитов является маркером субклинического воспаления — хорошо известного фактора риска обострения атеросклероза. Хирургический стресс провоцирует системный воспалительный ответ, что в совокупности может привести к дестабилизации атеромы.

Как оказалось, вероятность ИМ возрастает по мере увеличения ЧСС в раннем послеоперационном периоде и снижения систолического АД в ходе вмешательства, что подтверждает работы других авторов [17]. Механизм воздействия этих факторов представляется очевидным — повышение потребности миокарда в кислороде в условиях тахикардии и снижение его доставки при кровопотере, падении сердечного выброса и системного АД. Здесь важно отметить, что 3 из 6 независимых предикторов ИМ (ЧСС после операции, минимальное интраоперационное систолическое АД и критерий гипертрофии ЛЖ) указывают на возможный механизм развития ИМ — несоответствие потребности миокарда в кислороде и его доставки в условиях хирургического стресса. Ранее нами было показано, что среди пациентов, умерших от ИМ, внутрикоронарный атеротромбоз инфаркт-связанной артерии был обнаружен только в 9,1% случаев [5]. Таким образом, полученные данные подтверждают мнение ряда авторов о преобладании 2 типа в структуре ИМ, ассоциированного с внесердечной хирургией [18].

Мы изучили возможности использования для прогнозирования послеоперационного ИМ при раке легкого двух наиболее распространенных шкал оценки риска сердечно-сосудистых осложнений экстракардиальной хирургии — RCRI и ACS-NSQIP. Предсказательная способность индекса RCRI, разработанного в 1999г, оказалась недостаточно точной, что ранее также отмечалось при тестировании на когорте исследования VISION [19]. В то же время в изученной нами выборке была подтверждена предсказательная ценность индекса ACS-NSQIP. Увеличение индекса на 1% было ассоциировано с 4-кратным приростом шанса развития ИМ. Индекс суммирует 20 показателей предоперационного статуса и коморбидной патологии пациента [7]. В установленной нами совокупности факторов риска дополнительно учитывается состояние интраоперационного и раннего послеоперационного периода, что позволяет увеличить точность модели.

## Заключение

Частота послеоперационного ИМ при хирургическом лечении рака легкого составляет 1,61%. Наиболее часто ИМ развивается после правосторонней пневмонэктомии. Посредством многофакторного логистического регрессионного анализа создана математическая модель и установлены независимые предикторы послеоперационного ИМ: электрокардиографический индекс Соколова-Лайона, уровни общего белка и лейкоцитов крови до операции, индекс ACS-NSQIP для кардиальных осложнений, минимальное интраоперационное систолическое АД и ЧСС после операции.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References


1. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019;27(6):267-73. doi:10.1097/CRD.0000000000000254.
2. Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS, et al. The surgical treatment of patients with lung cancer and severe cardiovascular disorders. Pirogov Rus J Surg. 2012;7:18-26. (In Russ.) Давыдов М. И., Акчурин Р. С., Герасимов С. С. и др. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2012;7:18-26.
3. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Trends in Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events associated with Non-Cardiac Surgery. JAMA Cardiol. 2017;2(2):181-7. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
4. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2017;38(31):2409-17. doi:10.1093/eurheartj/ehx313.
5. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batoroyev YK, et al. Cardiac Ischemic Complications in Lung Cancer Patients: Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(5):91-7. (In Russ.) Большедворская О. А., Протасов К. В., Баторoев Ю. К. и др. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком лёгкого. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(5):91-7. doi:10.29413/ABS.2019-4.5.15.
6. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043-9. doi:10.1161/01.cir.100.10.1043.
7. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. J Am Coll Surg. 2013;217(5):833-42. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.
8. Knorring J, Lepäntalo M, Lindgren L, et al. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. Ann Thorac Surg. 1992;53(4):642-7. doi:10.1016/0003-4975(92)90325-x.
9. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J, et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. Ann Thorac Surg. 2011;92(2):445-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.095.
10. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018;137(12):1221-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
11. Yang CJ, Shah SA, Lin BK, et al. Right-Sided Versus Left-Sided Pneumonectomy After Induction Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2019;107(4):1074-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.10.009.
12. Rodríguez M, Gómez MT, Jiménez MF, et al. The risk of death due to cardiorespiratory causes increases with time after right pneumonectomy: a propensity score-matched analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;44(1):93-7. doi:10.1093/ejcts/ezs620.
13. Fayad A, Ansari MT, Yang H, et al. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Anesthesiology. 2016;125:72-91. doi:10.1097/ALN.0000000000001132.
14. Munteanu A, Munteanu D, Tigan S, et al. How do surgical stress and low perioperative serum protein and albumin impact upon short term morbidity and mortality in gastric cancer surgery? Clujul Med. 2017;90(1):71-85. doi:10.15386/cjmed-674.
15. van Beek D, van der Horst I, Geus A, et al. Albumin, a marker for post-operative myocardial damage in cardiac surgery. J Crit Care. 2018;47:55-60. doi:10.1016/j.jcrc.2018.06.009.
16. Newall N, Grayson AD, Oo AY, et al. Preoperative white blood cell count is independently associated with higher perioperative cardiac enzyme release and increased 1-year mortality after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2006;81:583-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.051.
17. Kotvitskaya ZT, Kolotova GB, Rudnov VA, et.al. Intraoperative risk factors for myocardial infarction in non-cardiac surgery. Bulletin of anesthesiology and resuscitation. 2018;15(2):32-7. (In Russ.) Котвицкая З. Т., Колотова Г. Б., Руднов В. А. и др. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(2):32-7. doi:10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.
18. Reed GW, Horr S, Young L, et al. Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery. J Am Heart Assoc. 2017;6(6):e005672. doi:10.1161/JAHA.117.005672.
19. Fronczek J, Polok K, Devereaux PJ, et al. External validation of the Revised Cardiac RiskIndex and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery. Br J Anaesth. 2019;123(4):421-9. doi:10.1016/j.bja.2019.05.029.