

На правах рукописи

ШЕШУРИНА
Татьяна Андреевна

**СОВРЕМЕННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ОЦЕНКЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАЩИТЫ
МИОКАРДА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ
НА СЕРДЦЕ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор **Дорофейков Владимир Владимирович**

Официальные оппоненты:

Ройтман Александр Польевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики, профессор;

Уразгильдеева Сорейя Асафовна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, отдел атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета; ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «06» июня 2023 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 04.1.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, <https://nrcerm.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук доцент

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования:

В настоящее время диагностика повреждения миокарда является одной из актуальных задач лабораторной медицины. Оценка степени повреждения миокарда при кардиохирургических вмешательствах, а также риска развития послеоперационных осложнений, позволяет сократить сроки восстановления пациентов, время госпитализации, снизить стоимость лечения. Проведение операций на сердце с применением искусственного кровообращения (ИК) связано с риском повреждения сердечной мышцы и может быть вызвано разными причинами, к которым относится механическая травма посредством хирургических манипуляций, недостаточная защита миокарда, неполная реваскуляризация, введение кардиоанестезирующих препаратов, чередование этапов реперфузии и аноксии, а также инициация системного воспалительного ответа из-за оперативной процедуры (Mair J. et al., 2018; Deneer R. et al., 2020).

Повышенный уровень кардиомаркеров в крови у пациента в клинической практике без оперативного вмешательства на сердце в большинстве случаев говорит о развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), но после проведения кардиохирургической операции не все так однозначно, что вызывает затруднения у клиницистов, а научных работ, посвященных изучению этой проблемы недостаточно (Biaz A. et al., 2018; Weidenmann V. et al., 2020; Gu Y. et al., 2021). Особую методологическую проблему составляет определение пороговых значений повышения уровня кардиомаркеров для оценки степени повреждения миокарда после разных видов кардиохирургических операции. Не до конца освещен вопрос взаимосвязи лабораторных показателей повреждения и функционального состояния миокарда между собой после проведения разных видов кардиохирургических вмешательств. Поэтому, использование лабораторных методов и разработка способов их оценки для диагностики интраоперационного повреждения миокарда и прогноза послеоперационных осложнений представляется крайне актуальной.

Частота постановки диагноза острый инфаркт миокарда после аортокоронарного шунтирования (АКШ), составляет от 4% до 12% (Li Y. et al., 2020; Gregson J. et al., 2020). Уменьшению повреждения миокарда во время операции способствует применение методов защиты миокарда. Феномен «ишемического прекондиционирования» впервые был описан Murry С.Е. et al. в 1986 г. Несмотря на множество доклинических, экспериментальных данных на животных и демонстрацию кардиопротективного эффекта, применение прекондиционирования в клинической практике не всегда однозначно (Cadenas S. et al., 2018; Rossello X. et al., 2018). Большинство исследований проводили на животных, определяли тропонин Т или I, но строение молекулы тропонина животных отличается от человеческого, а для его определения использовали разные наборы реагентов для тропонина человека, что привело к несопоставимости результатов различных исследований (Heusch G. et al., 2013; Scholl K. et al., 2019). Кроме того, пациенты, которым назначается хирургическое лечение, в отличие от экспериментальных животных имеют сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т.д. Таким образом, актуальной научной проблемой является поиск наиболее чувствительных и информативных лабораторных маркеров, а также разработка оптимальных временных рамок для их исследования в оценке кардиопротективного эффекта новых методов защиты миокарда.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время, основным международным регламентирующим документом в оценке повреждения миокарда являются рекомендации по постановке диагноза инфаркта миокарда, разработанные Европейским и Американским обществом кардиологов (ESC/ACCF/АНА/WHF), последний пересмотр состоялся в августе 2018 г. (Thygesen K. et al., 2018). В рекомендациях выделен послеоперационный ОИМ тип 5, связанный с аортокоронарным шунтированием. Для постановки диагноза послеоперационного ОИМ

тип 5 предложено использовать 10-кратное превышение 99-го перцентиля уровня тропонина нормальной популяции в сочетании с подтвержденной клинически или инструментально ишемией миокарда в период ≤ 48 часов после операции. Рекомендуется выражать тропонин в нанограммах на литр (нг/л). При отсутствии болевого синдрома, ангиографических или инструментальных данных проявлений ишемии миокарда, но при высоких уровнях тропонина, используют термин «повреждение миокарда», но такого диагноза в международной классификации болезней последнего пересмотра не существует. Важно отметить, что после стернотомии на практике трудно оценить наличие или отсутствие ангинозных приступов, поскольку большинство пациентов жалуются на боль в послеоперационной ране. Все предлагаемые методы неинвазивной диагностики повреждения миокарда, такие как ЭКГ, эхокардиография и др. могут носить неспецифический характер и отражать последствия перикардитомии, а другие инструментальные исследования зависят от квалификации и опыта специалиста, проводящего исследование. Нерешенность проблемы подчеркивают, в частности, авторы крупного исследования «Academic Research Consortium-2» (Garcia-Garcia H.M. et al., 2018), по их мнению, послеоперационное повышение уровня тропонина намного выше предложенного в рекомендациях, а именно более 35 раз по отношению 99-го перцентиля у пациентов после АКШ. Следовательно, данный в рекомендациях ESC/ACCF/ANA/WHF 2018г. уровень повышения тропонина ориентировочный и нереализуемый в практических условиях, кроме того, нет точных данных в какие сроки и с каким интервалом проводить измерение тропонинов у пациентов после операции и как полученные лабораторные данные влияют на тактику ведения пациентов.

Тропонин I (TnI) и T (TnT) имеют различную молекулярную массу и динамику повышения и снижения в крови. До сих пор актуален вопрос: «Какой тропонин лучше использовать?». Проблема применения TnT заключается в том, что многие пациенты с хроническим заболеванием почек (Mingels A.M. et al., 2017; Kang E. et al., 2019) или при обширных поражениях и/или заболеваниях скелетных мышц (Wens S.C.A. et al., 2016; Schmid J. et al., 2018) имеют повышенный уровень TnT. Для определения TnI имеется большое количество коммерческих наборов, что сопряжено с аналитическими проблемами. Для каждого теста изготовитель использует свои моноклональные антитела к различным участкам молекулы тропонина (Apple F.S. et al., 2017). Эффективность связывания этих антител с участками молекулы кардиомаркера может зависеть от наличия гетерофильных антител и аутоантител пациента к тропониновому комплексу, которые могут образовывать макрокомплексы с молекулой тропонина (Vylegzhanina A.V. et al., 2017; Huang B. et al., 2021; Lam L. et al., 2020). Кроме того, в кровотоке циркулирует смесь различных тропонинов и их комплексов, продуктов деградации, фосфорилирования и окисления (Katrukha I.A. et al., 2021; Vylegzhanina A.V. et al., 2019; Starnberg K. et al., 2020). Поэтому появились проблемы стандартизации тестов на TnI из-за различия в референтных интервалах, калибраторах и контрольных материалах разных фирм производителей. До сих пор актуально то, что для всех тропониновых тестов нет регламентирующих документов относительно конкретных критериев того, как должен определяться 99-й перцентиль (Agirbasli M. et al., 2019), таким образом, 99-й перцентиль различен для тропонинов разных производителей, что приводит к несопоставимости полученных данных.

Оперативное вмешательство на сердце, кроме непосредственно повреждения сердечной мышцы, приводит к активации воспалительного ответа организма. Особый интерес представляет изучение взаимосвязи сердечных биомаркеров и лабораторных показателей воспаления. С-реактивный белок давно используется для прогноза сердечно-сосудистых осложнений, но пептид не кардиоспецифичен и повышается при любых инфекционных заболеваниях. Одним из кандидатов на роль нового маркера для лабораторной оценки воспалительной реакции может быть количественное определение миелопероксидазы в крови. Миелопероксидаза (МПО) по мнению ряда исследователей

может применяться как маркер ишемически-реперфузионного повреждения миокарда во время операции (Teng N. et al., 2017; Буненков Н.С. с соавт., 2017; Trentini A. et al., 2020). В научной литературе недостаточно данных по диагностическому значению повышения концентрации МПО у пациентов до и после кардиохирургических операций.

Цель исследования

Определить роль лабораторных показателей в оценке повреждения миокарда и эффективности ишемического прекондиционирования миокарда при кардиохирургических операциях.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ динамики тропонина I и T, миоглобина, креатинкиназы (МВ) по массе и оценить чувствительность показателей в оценке повреждения миокарда после проведения аортокоронарного шунтирования.
2. Проанализировать факторы, влияющие на динамику мозгового натрийуретического пептида и оценить корреляции с другими лабораторными маркерами после проведения операций на сердце.
3. Разработать метод оценки эффективности ишемического прекондиционирования миокарда с использованием лабораторных показателей.
4. Оценить влияние оперативного вмешательства на динамику миелопероксидазы в плазме крови у пациентов при проведении аортокоронарного шунтирования.

Научная новизна исследования

Установлено, что наиболее чувствительным маркером повреждения миокарда после проведения аортокоронарного шунтирования является тропонин I.

Впервые были выявлены биохимические особенности динамики тропонина I после проведения кардиохирургических операций у пациентов, обнаружено 2 варианта послеоперационной динамики тропонина I: первый вариант характеризуется ранним максимальным повышением концентрации тропонина I в период от 2 до 6 часов после кардиохирургического вмешательства и второй вариант с более поздним максимальным повышением уровня тропонина I (в период от 12 до 24 часов после операции).

Показано, что у пациентов с разными вариантами послеоперационной динамики тропонина I наблюдаются статистически значимые различия в концентрации лактата; пациенты с поздним повышением уровня тропонина I имеют больший риск развития осложнений, таких как нарушения ритма сердца и сердечно-сосудистая недостаточность в послеоперационном периоде, чем пациенты с ранним подъемом уровня тропонина I.

Для оценки степени повреждения миокарда и риска развития послеоперационных осложнений в отделении кардиохирургических стационаров предложен расчет «индекса повреждения миокарда» (получен патент на Изобретение РФ №2760242). Разработанный «индекс повреждения миокарда» рассчитанный, как соотношение концентрации тропонина I через 12-24 часа, к уровню маркера через 2-6 часов после операции показывает степень повреждения сердечной мышцы после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения.

Показано, что при использовании ишемического прекондиционирования «индекс повреждения миокарда» достоверно ниже, чем при стандартной операции АКШ, что указывает на то, что данный метод снижает степень интраоперационного повреждения миокарда.

Уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови у пациентов перед кардиохирургическим вмешательством позволяет объективно оценить функциональное состояние миокарда, нормализация показателя через 7 суток после операции отражает скорость процессов восстановления функции сердца.

Впервые проанализирована динамика миелопероксидазы в плазме крови у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования, установлена статистически значимая связь концентраций маркера с уровнем тропонина I.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данные полученные в результате исследования расширяют представления о патогенезе повреждения миокарда во время оперативных вмешательств на сердце и механизмах высвобождения тропонина I из кардиомиоцитов. Оценены взаимосвязи между биохимическими лабораторными показателями при различных видах оперативных вмешательств на сердце, а также прогностические связи биомаркеров с развитием осложнений в раннем послеоперационном периоде. Определены оптимальные лабораторные показатели как для оценки повреждения миокарда, так и для оценки функции сердечной мышцы в послеоперационном периоде. На основе клинико-лабораторной оценки состояния пациентов после оперативного вмешательства на сердце разработан алгоритм мониторинга тропонина I.

Применение результатов диссертационного исследования позволяет оценить эффективность способов защиты миокарда во время операции с помощью лабораторных показателей.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования заключалась в оценке лабораторных показателей у пациентов до и после оперативного лечения в определенные временные промежутки. Для реализации цели и задач исследования и обоснования положений были использованы анализ литературы, современные лабораторные и общеклинические методы, статистическая обработка данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тропонин I является более чувствительным показателем повреждения сердечной мышцы после операции аортокоронарного шунтирования по сравнению с тропонином T, креатинкиназой (МВ) по массе и миоглобином; объем и характер операции влияют на степень повышения концентрации тропонина I, повышение концентрации тропонина I через 12-24 часа после операции отражает степень ишемического повреждения миокарда

2. Разработанный «индекс повреждения миокарда», как соотношение уровня «позднего» к уровню «раннего» тропонина I в первые сутки после операции позволяет прогнозировать развитие осложнений после плановых кардиохирургических вмешательств.

3. «Индекс повреждения миокарда» является объективным лабораторным показателем в оценке кардиопротективного эффекта процедуры ишемического preconditionирования миокарда.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность полученных результатов научной работы обеспечена современными лабораторными методами с соблюдением контроля качества исследований. Основные выводы работы, соответствуют полученным результатам, достоверность выводов подтверждается корректной статистической обработкой.

Основные результаты исследования доложены на: конференции Совета молодых ученых и специалистов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург, 2012 г.); XVI, XVII Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России», (г. Москва, 2012 г.; 2013 г.); 16-м Европейском конгрессе Международной и Европейской федерацией клинической химии и лабораторной медицины (г. Милан, 2013 г.); I, III, V Российском Конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2016 г.; 2018 г.; 2020 г.); XXVI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая лаборатория: от аналитики к диагнозу», (г. Москва, 2021 г.); XXVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией», (г. Москва, 2022 г.); XXV

Ежегодная Сессия НМИЦ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, (г. Москва, 2022 г.).

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику Центральной клинико-диагностической лаборатории клиники и учебный процесс кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры биохимии ФБГОУ ВО «НГУ им. П.Ф.Лесгафта, Санкт- Петербург».

Личный вклад автора

Автором обоснованы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Все виды лабораторных исследований в рамках диссертационной работы выполнены, обобщены, статистически обработаны, проанализированы и представлены в виде таблиц и рисунков лично автором.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации и в журналах, цитируемых в международных базах данных для опубликования основных результатов диссертационных исследований, по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах, иллюстрирована 16 рисунками, 17 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 156 источника, из них: 22 отечественных и 134 зарубежных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на 3-х группах, включающих 109 пациентов (таблица 1), проходивших стационарное лечение. Группа 1 (ИПК+АКШ) - проводили плановую операцию АКШ с применением метода ишемического прекондиционирования. Группа 2 (АКШ) - только плановая операция АКШ. В группе 3 (ПАК) - плановое протезирование аортального клапана. Все операции проведены на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России. Все включенные в исследование пациенты были комплексно обследованы с помощью стандартизированных протоколов введения плановых больных и подписали информированное согласие на участие в исследовании. На каждого пациента заполняли индивидуальную карту истории болезни, в которой регистрировали анамнестические и клинические данные, результаты физикального обследования, лабораторные показатели.

Критерии включения пациентов в исследование. В группу 1 (ИПК+АКШ) и в группу 2 (АКШ) включено 89 пациентов, мужского пола с верифицированным диагнозом ИБС с доказанным трехсосудистым и более поражением коронарного русла, гипертоническая болезнь II-III ст., ХСН II-III ф.к. по NYHA. В группах 1 и 2 отсутствовали статистически достоверные отличия по функциональному классу хронической сердечной недостаточности и сопутствующей патологии ($p>0,05$). В группу 3 (ПАК) включено 20 пациентов мужского пола с диагнозом врожденный порок сердца или поражения клапанов сердца ревматического или инфекционного происхождения, аортальная недостаточность 2-3 степени, ХСН II-III ф.к. по NYHA, гипертоническая болезнь II-III степени.

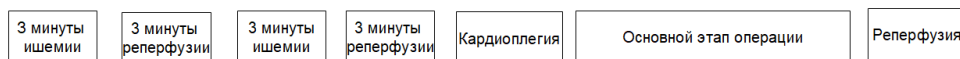
Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, тяжелая экстракардиальная патология, применение катехоламинов, сочетанные операции, системные, инфекционные и онкологические заболевания, нарушения функции печени и почек, ОИМ в анамнезе менее, чем за 3 месяца до операции, подтвержденный по ЭКГ и/или биохимическим критериям, нестабильная стенокардия, аневризма аорты, ХСН IV ф.к. по NYHA. Для операции АКШ: фракция выброса менее 50%. Для операции протезирования аортального клапана: фракция выброса менее 40%.

Таблица 1 - Общая характеристика групп

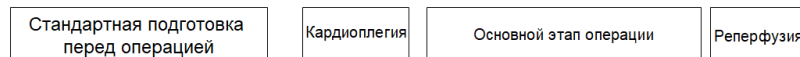
Признак	Группа 1 (ИПК+АКШ) (n=29)	Группа 2 (АКШ) (n=60)	Группа 3 (ПАК) (n=20)	p
Тип операции	Аортокоронарное шунтирование + прекондн.	Аортокоронарное шунтирование	Протезирование аортального клапана	
Возраст, лет	57±8	58±7	58±9	p>0,05
ОИМ в анамнезе	n= 18 (62%)	n= 38(63%)	n= 2(10%)	p _{1,2} >0,05; p _{1,3} =0,001; p _{2,3} =0,001
ф.к ХСН по NYHA	III ф.к. n=7(24%) II ф.к. n=22(76%)	III ф.к. n=17(28%) II ф.к. n =43(72%)	III ф.к. n=7(35%) II ф.к. n=13(65%)	p>0,05
Длительность операции, мин.	180±26	175±28	383±35	p _{1,2} >0,05; p _{1,3} =0,001; p _{2,3} =0,001
Длительность ИК, мин.	91±32	90±28	139±31	p _{1,2} >0,05; p _{1,3} =0,001; p _{2,3} =0,001

В группе 1 (ИПК+АКШ) перед операцией АКШ выполняли ишемическое прекондиционирование миокарда по протоколу. Протокол индукции миокарда: подключают аппарат искусственного кровообращения, проводят пережатие аорты и установку левого дренажа в корень аорты. Моделирование ишемии производили за счет работы гемодинамически разгруженного сердца в течение 3 мин. на фоне работы левого дренажа. После сеанса ишемии проводили реперфузию оксигенированной крови в течение 3 мин. в корень аорты с мониторингом давления. Данную процедуру ишемии-реперфузии повторяли дважды, после чего выполняли стандартный протокол кровяной изотермической кардиopleгии. Группа 2 (АКШ) - стандартная подготовка к операции АКШ в условиях ИК и изотермической кровяной кардиopleгии с использованием аутоартериальных трансплантатов из внутренней грудной и лучевой артерии, аутовенозных шунтов. В группе 3 (ПАК) проводили стандартную операцию по замене аортального клапана в соответствии с протоколом, утвержденным ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в условиях ИК, гипотермии и кристаллоидной кардиopleгии (Рис1). Клиническая часть была выполнена под руководством заведующего НИЛ биопротезирования и кардиопротекции к.м.н. Д.И. Курапеева, в соответствии с темой НИР «Изучение кардиопротективной эффективности прекондиционирования миокарда при операциях в условиях искусственного кровообращения».

Группа 1(ИПК+АКШ)- ишемическое прекондиционирование миокарда перед плановой операцией аортокоронарного шунтирования



Группа 2 (АКШ) – плановая операция аортокоронарного шунтирования



Группа 3 (ПАК) –плановая операция протезирования аортального клапана

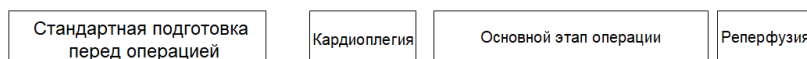


Рисунок 1- Дизайн исследования

Лабораторные методы. Всем пациентам проведены лабораторные исследования до операции и в послеоперационном периоде. В группе 1 (ИПК+АКШ) и 2 (АКШ) определяли TnI в сыворотке крови до операции, через 2, 6, 12, 24, 48 часа и через 7 дней после операции; TnT в сыворотке крови до операции, через 2, 12, 24, 48 часа, и через 7 дней после операции; СК(МВ) по массе в сыворотке крови до, через 2, 6, 12, 48 часов после окончания операции; миоглобин в сыворотке крови до операции, через 2 часа после снятия зажима с аорты и через 2 часа после окончания операции; мозговой натрийуретический пептид В-типа (МНП) в плазме крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) до операции, через 24, 48 часов и через 7 дней после операции; миелопероксидаза (МПО) в плазме крови с ЭДТА до операции и через 24 часа после операции; СРБ в сыворотке крови до операции и через 24 часа после операции; лактат в цельной крови сразу после операции и каждые 6 часов в отделении реанимации в первые сутки после операции. В группе 3 (ПАК) - TnI в сыворотке крови до операции, через 2, 6, 12, 24, 48 часа, МНП в плазме крови с ЭДТА до операции, через 24 и 48 часов. Кровь для исследования забирали из локтевой вены в пробирки типа «Vacutainer», центрифугировали 10 мин. при 3000 об/мин., затем отделяли сыворотку или плазму. Для определения лактата – кровь забирали из периферического венозного катетера. Все лабораторные исследования проводили в центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. На автоматическом анализаторе «ARCHITECT i2000», («Abbott Laboratories», США) выполняли комплекс лабораторных тестов, который включал измерение концентрации TnI, МНП, СК(МВ) по массе, миоглобина, МПО с использованием хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах «СМIA». На автоматическом биохимическом анализаторе «ARCHITECT c8000» («Abbott Laboratories», США) проводили измерение СРБ ультрачувствительным иммунотурбидиметрическим методом. На автоматическом анализаторе «Cobas e411» («Roche Diagnostics», Швейцария) определяли концентрацию TnT с использованием двухступенчатого электрохемилюминесцентного иммуноанализа "ECLIA". Уровень лактата оценивали с помощью автоматизированного стационарного анализатора газов крови ABL800 FLEX («Radiometer», Дания) с использованием ион-селективных электродов. Правильность определений лабораторных показателей контролировали в системе контроля качества «EQAS» фирмы «Bio-Rad» (США). Использовали контроли и калибраторы фирм производителей.

Методика оценки показателей клинического течения. Изучение клинического течения послеоперационного периода включало: продолжительность нахождения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации; продолжительность пребывания в стационаре; изучение осложнений после операции в период до 7 дней.

Методы статистической обработки результатов исследования. Накопление и систематизация исходной информации проводилась с использованием программы «Microsoft Excel» фирмы «Microsoft Corporation» (США). Для статистической обработки базы данных использовали пакет SPSS Statistics 22 (IBM, США). Для проверки на нормальное распределение показателей использовался тест Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных признаков использовали медиану, 25 и 75 перцентиль $Me[Q1-Q3]$ или среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для изучения корреляционных взаимодействий использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона (r), коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) для переменных, не являющихся нормально распределенными. Визуальный анализ проводился на основе корреляционных полей. Для сопоставления показателей с нормальным распределением использовался парный t -критерий Стьюдента, с распределением, не являющимся нормальным, U -критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей у пациентов различных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, в случае переменных, не являющихся нормально распределенными, использовался его непараметрический аналог – критерий Краскела-Уоллиса (H). Для получения значения клинической значимости, использовали показатель AUC (Area Under Curve) – значение площади под характеристической ROC-кривой. Уровень статистической значимости гипотез об отсутствии различий между сравниваемыми группами, корреляций между признаками, факторными влияниями – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лабораторные показатели повреждения миокарда в динамическом наблюдении после проведения кардиохирургического вмешательства

Повышенный уровень тропонина в клинической практике в большинстве случаев говорит об ОИМ, но при кардиохирургических операциях не все так однозначно. Через два часа после операции отмечен резкий подъем концентрации тропонина I у всех пациентов, что свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов во время хирургических манипуляций на сердце (Таблица 2). По данным производителя тест-системы («Abbott Laboratories», США) 99-й перцентиль для мужчин равен 33 нг/л. По рекомендациям ESC/ACCF/ANA/WHF 2018 года повреждение миокарда определяется, как повышение концентрации тропонина в крови выше 99-го перцентилля, за диагностический уровень постановки диагноза ОИМ тип 5 принято десятикратное превышение 99-го перцентилля, что составляет для данного показателя 330 нг/л. Во всех группах наблюдали превышение диагностического уровня, тропонинемия не сопровождалась клиническими или инструментальными признаками ишемии миокарда у пациентов, диагноза ОИМ тип 5 поставлено не было. Большая часть тропонина внутри кардиомиоцита находится в связанном виде, однако примерно 3-8% находится в несвязанном состоянии в цитозоле клетки. Во время повреждения миокарда этот «свободный» тропонин высвобождается первым, концентрация его быстро растет и снижается в течение нескольких часов из-за короткого периода полураспада маркера в крови от 2 до 4 часов (Sternberg M. et al., 2019). Однако, если имеется значительное повреждение, вызывающее обширный и прогрессирующий некроз, то продолжается высвобождение пула тропонина связанного с миофибриллами, что приводит к повышению маркера в течение длительного времени до 7 дней. Высвобождение «свободного» пула связано с обратимым повреждением миокарда, например, которое наблюдается у спортсменов во время интенсивной и длительной физической нагрузки в соревновательный период (Airaksinen K.E.J. et al., 2020). При кардиохирургических операциях происходит, как незначительное повреждение, но воздействующие на весь объем миокарда, в результате которого в кровь из множества кардиомиоцитов выходит «свободный» тропонин, так и повреждение, вызывающие разрушение и некроз кардиомиоцитов и приводящее к долговременному повышению уровня тропонина в крови.

Таблица 2 - Сравнительная динамика концентрации тропонина I в группах после проведения кардиохирургических операций

Показатель	Группа 1 (ИПК+АКШ) n=29 Me[Q ₁ ;Q ₃]	Группа 2 (АКШ) n=60 Me[Q ₁ ;Q ₃]	Группа 3 (ПАК) n=20 Me[Q ₁ ;Q ₃]	p
TnI нг/л до опер.	0[0;12]	0[0;10]	0[0;18]	p>0,05
TnI нг/л 2 час	1660 [1062; 2375]	1065 [870;1714]	1931 [1611; 3811]	p _{1,2} =0,038 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
TnI нг/л 6 час	1580 [1150; 2010]	1203 [887;1714]	2545 [1713;3891]	p _{1,3} =0,0009 p _{2,3} =0,0001
TnI нг/л 12час	1535 [989;1891]	1292 [1027;1875]	2344 [1857; 3122]	p _{1,3} =0,0002 p _{2,3} =0,0002
TnI нг/л 24час	1195 [891;1351]	1351 [929;2030]	2299 [1606;3088]	p _{1,3} =0,0003 p _{2,3} =0,0003
TnI нг/л 48час	699 [476;906]	763 [541;1190]	1663 [1216;2904]	p _{1,3} =0,0004 p _{2,3} =0,0004
TnI нг/л 7 дней	92 [72;165]	139 [90;220]	-	p _{1,2} =0,035

При графической визуализации результатов индивидуальных исследований пациентов обнаружено, что динамика TnI имеет различия и пациенты отличались по времени максимального повышения уровня маркера в крови в течении первых суток: первый вариант с ранним максимальным повышением уровня тропонина I в период до 6 часов после операции, и второй вариант с поздним максимальным повышением в период 12-24 часа после операции. Для лучшего понимания биохимических механизмов динамики тропонина I, в группе 2 (АКШ) произведено разделение пациентов на две подгруппы в зависимости от времени максимального повышения концентрации тропонина I в крови. В подгруппу А вошли пациенты с ранним повышением уровня тропонина I в период от 2 до 6 часов после операции (n=22). В подгруппу В с поздним повышением уровня тропонина I в период от 12 до 24 часа после операции вошли 38 пациентов (n=38) (Рис.2).

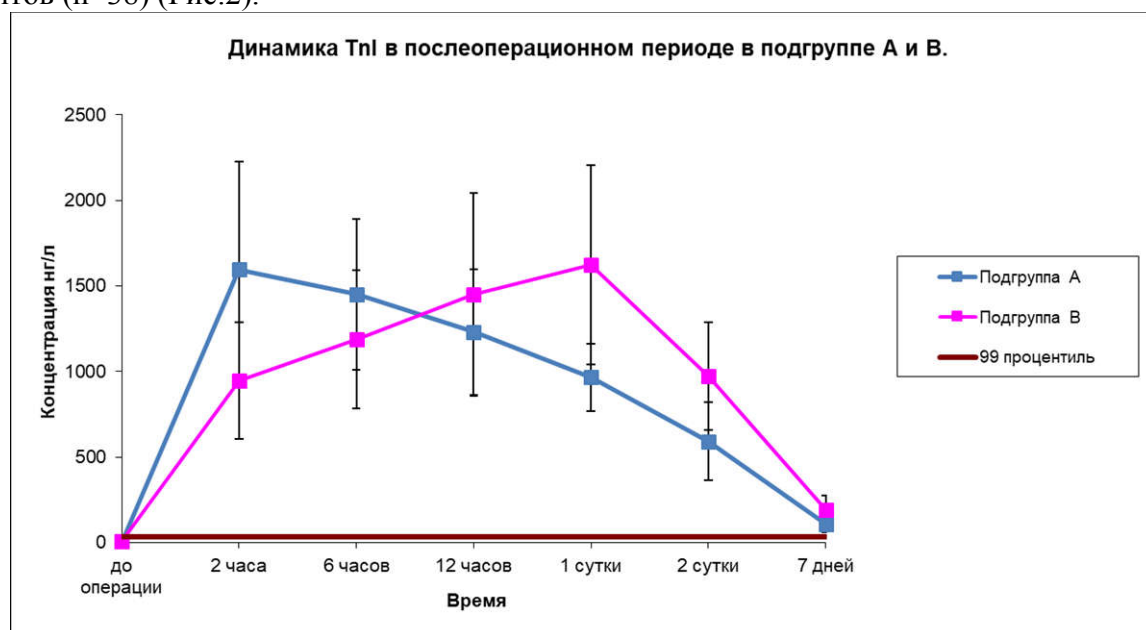


Рисунок 2 - Динамика концентрации тропонина I после проведения аортокоронарного шунтирования в подгруппе А и В

Выявлено статистически значимое различие концентрации тропонина I между подгруппами через 2 часа после операции, через 6, 24, 48 часов и 7 дней после операции ($p=0,0001$). Установлено, что в подгруппе А с ранним повышением TnI наблюдали более низкую концентрацию тропонина I через 48 часов после операции и через 7 дней ($p=0,0001$). Отмечено, что в подгруппе А реже наблюдали осложнения у пациентов $n=4$ (18%), чем в подгруппе В - $n=12$ (32%) ($p=0,028$). В подгруппе А - время нахождения в реанимации 28 ± 10 час достоверно меньше, чем в подгруппе В - 53 ± 28 час ($p=0,001$). Длительность госпитализации также достоверно меньше, в подгруппе А - 9 ± 4 дней, в подгруппе В - 12 ± 6 дней ($p=0,001$).

Для оценки связи тканевой гипоксии и концентрации тропонина I, определяли уровень лактата в крови. Ишемия приводит к метаболическим изменениям в клетке, недостаток кислорода переключает клетку на анаэробный гликолиз, в результате накапливается лактат и развивается ацидоз. Уровень лактата постепенно повышался после операции у всех пациентов, не было выявлено значимых различий концентрации показателя в исследуемых группах, но при оценке концентрации маркера в подгруппе А и В были получены статистически значимые различия по уровню лактата через 18 часов после операции ($p=0,038$) (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнительная динамика тропонина I и лактата в подгруппе А и В у пациентов после аортокоронарного шунтирования

Показатель	Подгруппа А (n=22) Me[Q ₁ ;Q ₃]	Подгруппа В (n=38) Me[Q ₁ ;Q ₃]	p
TnI нг/л до	0[0;5]	0[0;6]	$p>0,05$
TnI нг/л 2час	1595[1104;2369]	946[707;1385]	$p=0,0001$
TnI нг/л 6час	1450 [1012;1890]	1190[886;1695]	$p=0,0001$
TnI нг/л 12час	1230 [1015;1747]	1450[1041;2230]	$p>0,05$
TnI нг/л 24час	965[814;1205]	1623[1079;2241]	$p=0,0001$
TnI нг/л 48час	592[442;896]	971[720;1351]	$p=0,0001$
TnI нг/л 7 дней	108[70;166]	190[114;281]	$p=0,0001$
Лактат 0 час п/опер	1,4[1,1;1,9]	1,4[1,1;1,9]	$p >0,05$
Лактат 6 час п/опер	2,2[1,8;2,8]	2,2[1,7;3,0]	$p >0,05$
Лактат 9 час п/опер	2,3[1,9;3,9]	2,4[1,6;3,7]	$p >0,05$
Лактат 12 час п/операции	2,6[2,0;4,2]	4,1[1,7;5,9]	$p >0,05$
Лактат 18 час п/операции	2,1[1,6;3,9]	3,6[1,8;4,6]	$p=0,038$
Лактат 24 час п/операции	1,2[1,7;2,7]	2,1[1,5;2,8]	$p >0,05$

У пациентов с поздним подъемом уровня тропонина I из подгруппы В тканевая ишемия более выражена, чем в группе с ранним подъемом тропонина I из подгруппы А. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем лактата через 12 часов и 24 часа после операции и концентрацией TnI через 24 часа ($r=0,49$; $p=0,02$) и 48 часов ($r=0,51$; $p=0,005$) после операции. Концентрация тропонина I через 12-24 часа после операции отражает степень ишемического повреждения миокарда и чем значительнее и длительнее ишемическое повреждение сердца, тем выше уровень биомаркера в это время в крови.

Объем и характер операции также существенно влияют на степень повышения уровня тропонина, значение которого пропорционально обширности вмешательства. Между группой 2 (АКШ) и группой 3 (ПАК) в период наблюдения после операции отмечено статистически значимое различие уровня тропонина I ($p<0,05$) в течение всего периода наблюдения. Протезирование аортального клапана сопровождается дополнительным повреждением миокарда, так как происходит иссечение дегенеративно-измененного аортального клапана, кроме того, увеличивается длительность самой

операции и времени искусственного кровообращения (Michail M., 2018). Для оценки объема повреждения миокарда определена площадь под кривой концентрации тропонина I от 0 до 48 часов включительно после операции с применением математического метода обратных трапеций (Roberts R., 1975). Площадь под кривой концентрации тропонина I за период наблюдения составила в группе 1 (ИПК+АКШ) 59 ± 21 нг/л/48час, в группе 2 (АКШ) 62 ± 29 нг/л/48час, в группе 3 (ПАК) 116 ± 46 нг/л/48час. Между группами 1 (ИПК+АКШ) и 2 (АКШ) не выявлено статистически значимого различия ($p=0,057$), между группой 2 (АКШ) и 3(ПАК) выявлено статистически значимое различие ($p=0,0001$). Площадь под кривой концентрации тропонина I отображает объем повреждения миокарда и зависит от вида оперативного вмешательства, но не указывает на механизм этого повреждения.

В рекомендациях ESC/ACCF/AHA/WHF 2018 г. нет указаний, как интерпретировать данные, полученные при измерении уровня тропонина для оценки повреждения миокарда или постановки диагноза послеоперационного ОИМ после проведения кардиохирургических операций, кроме АКШ. В группе 3 (ПАК) у большинства пациентов 95% ($n=19$) отмечено превышение 99-го перцентиля более, чем в 40 раз ($p=0,001$), это сопоставимо с результатами других исследователей (Kobayashi Y., 2019; Stundl A., 2017)(Рис.3).

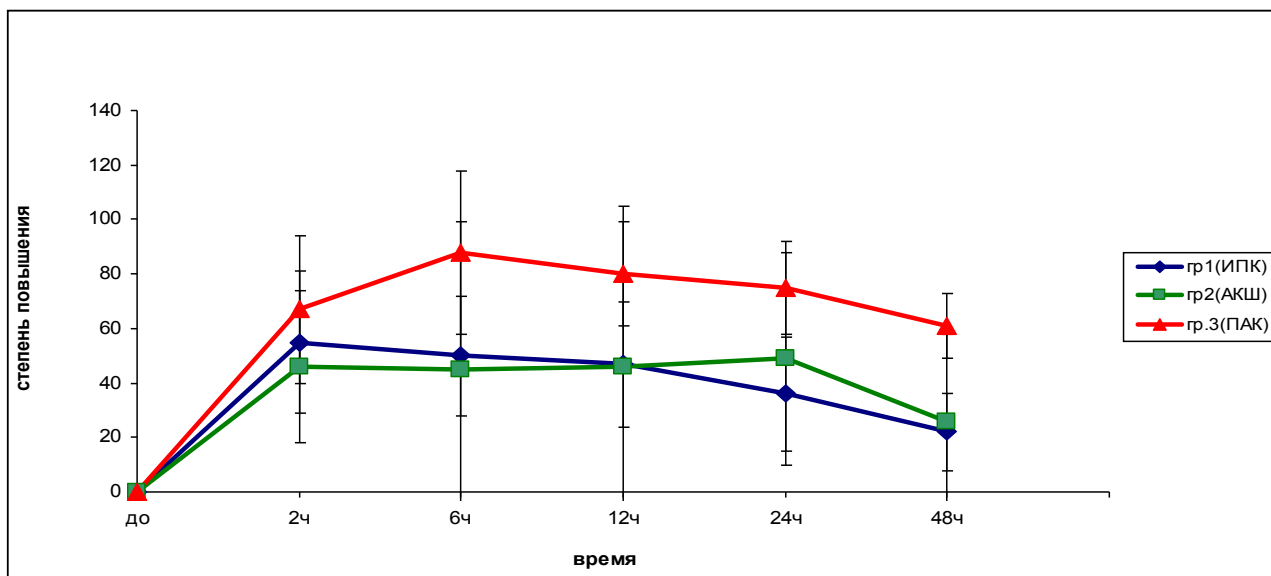


Рисунок 3 - Степень повышения концентрации TnI относительно 99-го перцентиля в группах после кардиохирургических вмешательств

По полученным данным можно сделать вывод, что трудно определить универсальный единый диагностический порог для уровня тропонина в постановке диагноза послеоперационный ОИМ. В диагностике интраоперационного повреждения миокарда важным является не только степень повышения концентрации тропонина, но и время повышения маркера в крови.

В послеоперационном периоде анализировали такие показатели, как длительность пребывания пациента в отделении реанимации, длительность госпитализации на отделении кардиохирургии, частоту развития синдрома «низкого сердечного выброса», как проявление сердечно-сосудистой недостаточности (ССН), который потребовал инотропной поддержки, частоту развития нарушения ритма и проводимости – фибриляция предсердий (ФП), частоту рестернотомий по поводу кровотечения (гемостаз), распространённость неврологических нарушений (такие как, энцефалопатия или острое нарушение мозгового кровообращения), полиорганная недостаточность (дыхательная, почечная недостаточность), появление ангиозных болей. В исследовании у пациентов отмечены следующие виды осложнений (Таблица 4).

Таблица 4 - Результаты течения послеоперационного периода в группе 1 (ИПК+АКШ), группе 2 (АКШ), группе 3 (ПАК) в сроки до 7 суток

Показатель	Группа1 (ИПК+АКШ) n=29	Группа2 (АКШ) n=60	Группа3 (ПАК) n=20	p
Сердечно-сосудистая недостаточность	n=3 (10%)	n=10 (16%)	n=4 (20%)	p>0,05
Фибрилляция предсердий	n=2 (7%)	n=8 (13%)	n=2 (10%)	p>0,05
Ангинозные боли	n=1(3,4%)	n=1 (1,6%)	Не выявлено	
Неврологические нарушения	n=2 (7%)	n=3 (5%)	Не выявлено	p>0,05
Полиорганная недостаточность	Не выявлено	n=1 (1,6%)	Не выявлено	p>0,05
Рестернотомия	Не выявлено	n=1 (1,6%)	Не выявлено	p>0,05
Длительность нахождения в отделении реанимации, часы	34±15	38±24	31±16	p>0,05
Длительность госпитализации, дни	11±6	10±5	13±4	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} <0,05
Наличие инотроп.под-ки	n=8 (27%)	n=21 (35%)	n= 8(40%)	p>0,05

Для оценки риска развития осложнений и степени повреждения миокарда во время операции разработан индекс повреждения миокарда (ИПМ), рассчитанный по формуле: ИПМ= TnI поздний/TnI ранний. Для получения значения клинической значимости разработанного способа, использовали показатель AUC (Area Under Curve) – значение площади под характеристической ROC-кривой. При оценке данного способа AUC составила 0,824, что характеризует качество модели как отличное (Рис.4).

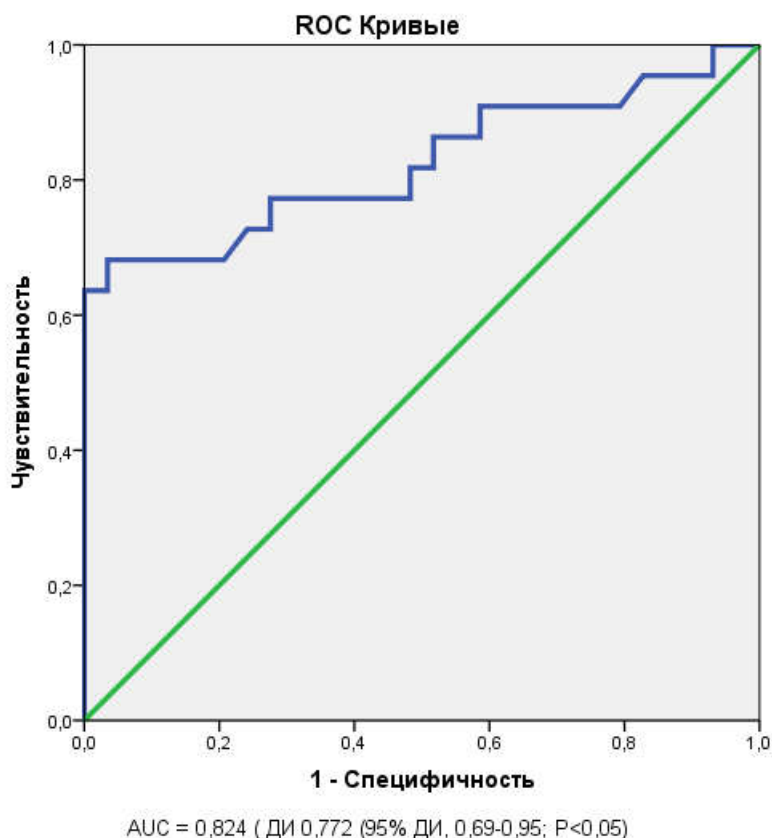


Рисунок 4- Анализ клинической значимости ИПМ в развитии осложнений после операции с помощью ROC-кривой/

TnI ранний – концентрация тропонина определенная у пациента в период от 2 до 6 часов после операции, TnI поздний – максимальная концентрация показателя в период от 12 до 24 часов после операции. С помощью ROC-кривой, было определен оптимальный порог ИПМ для прогноза осложнений равный 1,8 и более, чувствительность составила 78%, специфичность 73%. Чем выше значение индекса, тем больше риск развития осложнений в послеоперационном периоде, но при этом нужно учитывать абсолютное значение концентрации тропонина I. Установлено, что ИПМ не коррелирует с другими лабораторными показателями, такими как миоглобин, СК(МВ) по массе, МНП, МПО, СРБ. ИПМ коррелирует с наличием осложнений ($r=0,38$; $p=0,012$) и с длительностью госпитализации ($r=0,78$; $p=0,003$). Применение расчета индекса на клиническом примере у двух пациентов с разными вариантами послеоперационной динамики тропонина I. Подробное описание в тексте (Рис.5).

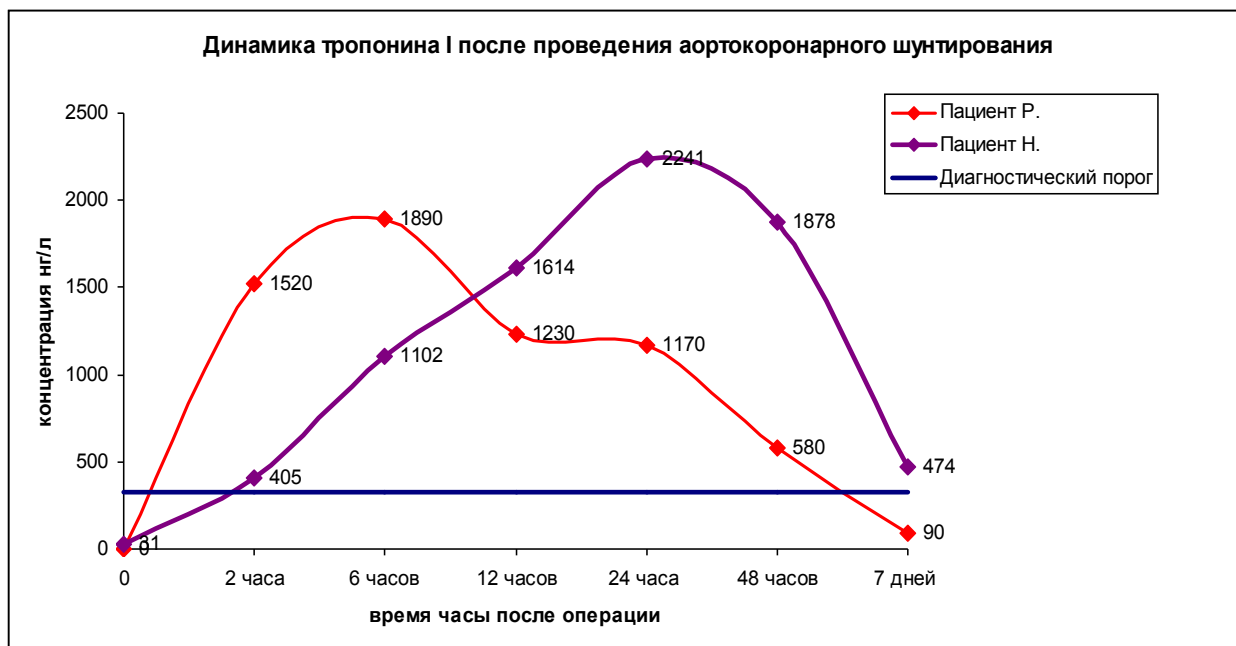


Рисунок 5 - Динамика тропонина I у двух пациентов из группы 2 (АКШ) после проведения аортокоронарного шунтирования. Примечание: диагностический порог = 99-й процентиль * 10 раз = 330 нг/л.

Пациент Р. – ранний подъем тропонина I, с последующим благоприятным течением послеоперационного периода. Пациент Н. - с поздним подъемом уровня тропонина I, с развитием осложнений в раннем послеоперационном периоде. Пациент Р., 57 лет, проведена плановая операция АКШ с применением прекодиционирования, концентрация TnI до операции составила 5 нг/л. В послеоперационной динамике ранний подъем уровня TnI: через 2 часа – 1520 нг/л, через 6 часов - 1890 нг/л, через 12 часов - 1230 нг/л, через 24 часа – 1170 нг/л, через 48 часов - 580 нг/л, а через 7 дней - 90 нг/л. Для расчёта индекса берем концентрацию Tn через 2 часа и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов: $ИПМ = 1230/1520 = 0,8$. Максимальное повышение уровня лактата в первые сутки до 2,2 ммоль/л. Креатинкиназа (МВ) по массе через 2 часа после операции - 16,3 нг/мл, через 12 часов после операции 5,3 нг/мл, через 48 часов наблюдали дальнейшее снижение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что интраоперационное повреждение миокарда имелось, но в большей степени обратимое, защита миокарда была эффективной, выраженной тканевой ишемии у этого пациента не наблюдали. Креатинкиназа (МВ) по массе к середине первых суток уже вернулась к нормальным значениям. На вторые сутки после операции значительное снижение концентрации тропонина I, на 7 сутки еще сохранялось незначительное повышение. У пациента наблюдали благоприятное течение послеоперационного периода без осложнений, он был выписан из клиники на отделение реабилитации на 7 день.

Пациент Н., 60 лет, проведена плановая операция АКШ, концентрация TnI до операции составила 31 нг/л. В послеоперационной динамике поздний подъем уровня TnI: через 2 часа после операции - 405 нг/л, через 6 часов - 1102 нг/л, через 12 часов - 1614 нг/л, максимально через 24 часа - 2241 нг/л, через 48 часов - 1878 нг/л, а через 7 дней - 474 нг/л. Для расчёта индекса берем концентрацию TnI через 2 часа и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов: $ИПМ = 2241/405 = 5,5$. Повышение уровня лактата в первые сутки до 5,9 ммоль/л. Креатинкиназа (МВ) по массе через 2 часа после операции - 9,2 нг/мл, через 12 часов после операции 14,1 нг/мл, через 48 часов - 4,8 нг/мл. Результаты показывают, что ИПМ высокий, это свидетельствует о глубоком и длительном повреждении сердца, что привело к долговременному повышению тропонина. Отмечена выраженная тканевая гипоксия в первые сутки после операции. Через 7 дней после операции уровень TnI находился выше 10-кратного превышения 99-го перцентиля. В раннем послеоперационном периоде наблюдали следующие осложнения: острая сердечная недостаточность и снижение сердечного выброса, что потребовало дополнительной инотропной поддержки. В результате увеличилось время нахождения в отделении интенсивной терапии, пациент дольше восстанавливался после операции, переведен на 10 день на отделение реабилитации.

Защита миокарда во время операции играет важную роль в предотвращении или снижении степени повреждения миокарда. Установлено, что в группе с ишемическим прекодиционированием у 73 % (n=22) пациентов отмечен ранний подъем уровня тропонина I после операции, в контрольной группе у 37 % (n=22), в группе с операцией по протезированию аортального клапана у 50% (n=10). При изучении динамики уровня тропонина I в крови выявлены статистически значимые различия между группой 1 (ИПК+АКШ) и группой 2 (АКШ) через 2 часа после операции ($p=0,038$) и через 7 дней после операции ($p=0,035$). Для оценки кардиопротективного эффекта методов защиты миокарда от ишемического повреждения, также информативным является расчет ИПМ. Если индекс ниже 1,8, защита миокарда от ишемического повреждения прошла успешно. В группе 1(ИПК+АКШ) где проводилось ишемическое прекодиционирование миокарда в среднем ИПМ равен 0,66 (от 0,19 до 1,8), в группе 2 (АКШ) ИПМ был равен 2,1 (от 0,38 до 20,7) ($p=0,0001$). Таким образом, это доказывает, что ишемическое прекодиционирование снижает влияние интраоперационной ишемии на миокард, адаптируя его к повреждению, улучшает метаболические реакции и приводит к более быстрому восстановлению миокарда после операции.

Для выявления чувствительности тестов на тропонин произведена оценка уровня тропонина T. Послеоперационная динамика концентрации тропонина T в крови аналогична тропонину I. Через 2 часа после операции выявлен резкий подъем уровня маркера. Тропониновый комплекс связан с тропомиозином через тропонин T. При повреждении кардиомиоцитов в кровь попадает как свободный TnT, так и в виде комплекса с другими субъединицами тропонинового комплекса (Starnberg K. et al., 2020). Скорость клиренса тропонина T и I различна, из-за отличия в молекулярной массе и времени деградации в кровяном русле. Отмечено, что при заболевании почек, таких как нефропатии, тубулопатии возможно ложноположительное повышение уровня тропонина T (Kang E. et al., 2019). Поврежденные скелетные мышцы экспрессируют белки, которые обнаруживают тест-системы на тропонин T, что также приводит к ложноположительным ответам (Wu A.H.V. et al., 2018). Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что тропонин I обладает большей специфичностью для диагностики повреждения миокарда, чем тропонин T. Отмечена положительная корреляционная связь в послеоперационной динамике между уровнем тропонина T и I через 2 часа после операции ($r=0,78$; $p=0,037$), через 12 часов ($r=0,73$; $p=0,03$), через 48 часов ($r=0,83$; $p=0,005$) и 7 дней после операции ($r=0,73$; $p=0,029$). В тестовых системах на TnT и TnI применяются разные наборы антител к разным участкам молекулы тропонина, поэтому значения пределов референтного интервала и клинического значения не совпадают.

Согласно данным производителя («Roche Diagnostics», Швейцария) 99-й перцентиль для мужчин равен 14 нг/л, за диагностический уровень постановки диагноза ОИМ тип 5, принято десятикратное превышение 99-го перцентилья и составило 140 нг/л. Отмечено превышение концентрации TnT и TnI относительно диагностического уровня постановки диагноза ИМ тип 5 во всех группах в период 48 часов после операции без клинических признаков ишемии ($p=0,0001$). В группе 2 (АКШ) проведено сравнение площади под кривой концентрации TnT, которая составила $9,7\pm 3,1$ нг/л/48час и TnI составила 62 ± 29 нг/л/48час, выявлено, что площадь под кривой TnI статистически достоверно больше, чем площадь под кривой TnT ($p=0,0001$). Установлено, что степень превышения уровня 99-го перцентилья у тропонина I статистически достоверно выше, чем у тропонина T ($p=0,0001$), данные представлены в таблице (Таблица 5). Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что тропонин I обладает большей чувствительностью для диагностики повреждения миокарда по сравнению с тропонином T. В рекомендациях ESC/ACCF/AHA/WHF 2018 г., диагностический уровень постановки ОИМ как превышение 99-го перцентилья указан для всех тропонинов, но на примере собственных данных превышение 99-го перцентилья для тропонина T и тропонина I существенно различаются в десятки раз, что подтверждают и другие исследования (Garcia-Garcia H.M. et al., 2018; Alarm S.R. et al., 2017). Практическое применение указанного уровня TnI для диагностики повреждения миокарда после кардиохирургических операций в рекомендациях ESC/ACCF/AHA/WHF 2018 г. требует уточнений.

Таблица 5 - Сравнительная динамика концентрации тропонина T в группе 1 (АКШ+ИПК) и группе 2 (АКШ) после аортокоронарного шунтирования

Время	Группа 1 (ИПК+АКШ) n=29 Me[Q ₁ ;Q ₃]		Группа 2 (АКШ) n=60 Me[Q ₁ ;Q ₃]		p
	TnT нг/л	TnI нг/л	TnT нг/л	TnI нг/л	
до операции	0[0;1,5]	0[0;10]	0[0;10]	0[0;10]	p>0,05
через 2 часа после операции	32 [143;375]	1660 [1062; 2375]	219[183;361]	1065 [870;1714]	p=0,0001
через 12 час после операции	215[115;270]	1535 [989;1891]	223[181;227]	1292 [1027;1875]	p=0,0001
через 48час после операции	130[89;193]	699 [476;906]	172[123;305]	763 [541;1190]	p=0,0001
через 7 дней	18[15;31]	92 [72;165]	28[20;33]	139 [90;220]	p=0,0001

Проведена оценка концентрации миоглобина и СК(МВ) по массе, до и после операции аортокоронарного шунтирования в группе 1 (ИПК+АКШ) и в группе 2 (АКШ) В исследуемых группах не получено статистически значимых различий по уровню данных кардиомаркеров (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнительная динамика уровня миоглобина и СК(МВ) по массе в группе 1 (ИПК+АКШ), группе 2 (АКШ)

Показатель	Группа 1 (ИПК+АКШ) n=29 Me[Q ₁ ;Q ₃]	Группа 2 (АКШ) n=60 Me[Q ₁ ;Q ₃]	p
Миоглобин до операции	88[55;99]	75[41;84]	p>0,05
Миоглобин -2 часа после снятия зажима с аорты	626[553;724]	410[308;471]	p>0,05
Миоглобин -2 часа после окончания операции	410[408;577]	307[243;432]	p>0,05
СК(МВ) по массе до операции	1,3[0,9;1,7]	0,9 [0,5;1,1]	p>0,05
СК(МВ) по массе через 2 часа после операции	14,9[13,7;18]	12,9[8,5;15,9]	p>0,05
СК(МВ) по массе через 6 час после операции	11[1,2;12]	8,1[8,1;11,4]	p>0,05

Продолжение табл.6			
СК(МВ) по массе через 12час после операции	8,9[5,4;13,8]	7,3[5,6;9,8]	p>0,05
СК(МВ) по массе через 48час после операции	3,0[2,2;6,3]	2,5[1,3;4,1]	p>0,05

Проведение ишемического прекондиционирования не оказывает влияния на степень повышения миоглобина и СК(МВ) по массе в крови. Концентрация СК(МВ) по массе быстро возвращается в норму, поэтому может применяться на отделении кардиохирургии и повторное значительное повышение уровня этого маркера может свидетельствовать о новом повреждении миокарда. Использование этого показателя через 48 часов после операции позволяет диагностировать повреждение миокарда в раннем послеоперационном периоде, при появлении признаков ишемии миокарда и отсутствии изменений в динамике тропонина.

Лабораторный показатель функционального состояния миокарда в динамическом наблюдении после проведения кардиохирургического вмешательства. Проведена оценка концентрации МНП до и после операций на сердце в динамике. По данным производителя тест-системы («Abbott Laboratories», США) диагностический порог для постановки диагноза сердечной недостаточности составляет 100 пг/мл (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнительная динамика концентрации МНП пг/мл до и после проведения кардиохирургических операций

Показатель	Группа 1 (ИПК+АКШ) n=29 Me[Q ₁ ;Q ₃]	Группа 2 (АКШ) n=60 Me[Q ₁ ;Q ₃]	Группа 3 (ПАК) n=20 Me[Q ₁ ;Q ₃]	p
МНП до операции	53[15;93]	44[19;73]	68[32;128]	p _{2,3} =0,003
МНП ч/з 24 часа после операции	322[218;468]	278[194;416]	301[212;439]	p>0,05
МНП ч/з 48 часа после операции	312[120;466]	293[210;380]	296[212;439]	p>0,05
МНП через 7 дней	130[96;169]	148[118;284]	-----	p>0,05

Установлено превышение диагностического порога для постановки диагноза сердечной недостаточности более чем в 3 раза во всех группах через сутки после операции. Статистически значимых различий между группами не выявлено, таким образом, вид оперативного вмешательства не влияет на степень повышения маркера в крови. По результатам исследования было выявлено, что степень повышения биомаркера в первые сутки после операции коррелирует с концентрацией МНП до операции. При уровне маркера у пациентов перед операцией до 30 пг/мл (n=22; 37%), отмечена меньшая степень повышения концентрации МНП через 24 часа после операции и составила в среднем 186±34 пг/мл, в отличие от пациентов с дооперационным уровнем более 70 пг/мл (n=15; 25%), у которых концентрация МНП в среднем составила 408±97 пг/мл через 24 часа после операции (p=0,006). Установлено, что при уровне МНП более 100 пг/мл (n=4; 7%) до операции, наблюдали значительное превышение концентрации маркера через сутки после операции до 549±140 пг/мл. Выявлена корреляция между фракцией выброса левого желудочка по данным ЭХО-кардиографии до операции и повышенным уровнем МНП до операции (r=0,49; p=0,048), а также через 24 часа после операции (r=0,52; p=0,047), что подтверждает литературные данные, что пептид является лабораторным маркером функционального состояния миокарда и вырабатывается в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку на сердце (Козлов И.А. с соавт., 2015; Clerico A. et al., 2019). Таким образом, степень повышения концентрации МНП в послеоперационном периоде зависит от дооперационного уровня пептида, который отражает состояние миокарда до операции. Уровень пептида через 7 дней после оперативного вмешательства коррелирует с продолжительностью госпитализации (r=0,48;p=0,004) и отражает время восстановления функции миокарда. Выявлена

положительная корреляция между временем реперфузии и уровнем пептида через 24 часа после операции АКШ ($r=0,43$; $p=0,041$). Установлено, что уровень пептида в послеоперационном периоде не коррелирует с маркерами повреждения миокарда, такими как тропонины Т и I, миоглобин и СК(МВ) по массе, а также лактатом.

Лабораторные показатели воспаления в оценке повреждения миокарда после проведения аортокоронарного шунтирования. Воспаление играет ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и развитии осложнений. Проведена оценка уровня миелопероксидазы и С-реактивного белка, как маркеров воспалительного процесса, до операции и через 24 часа после операции АКШ и применения ишемического прекондиционирования. Статистически значимых различий указанных показателей между группами выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 8 - Динамика концентрации МПО и СРБ в группе 1 (ИПК+АКШ), в группе 2 (АКШ) после проведения аортокоронарного шунтирования

Показатель	Группа 1 (ИПК+АКШ) n=29 Me[Q ₁ ;Q ₃]	Группа 2 (АКШ) n=60 Me[Q ₁ ;Q ₃]	p
МПО пмоль/л, до операции	142 [77;155]	145 [115;206]	$p > 0,05$
МПО пмоль/л, ч/з 24 ч после операции	351 [202;461]	415 [303;520]	$p > 0,05$
СРБ мг/л до операции	3,3[1,8;4,4]	2,8[1,9;3,8]	$p > 0,05$
СРБ мг/л ч/з 24ч после операции	48[34;76]	49[38;77]	$p > 0,05$

Установлено повышение уровня МПО в плазме крови у всех пациентов в первые сутки после операции. Концентрация миелопероксидазы более 95-го перцентиля (354,3 пмоль/л) до операции выявлена у 6 пациентов и составила в среднем $357,9 \pm 66,1$ пмоль/л. Из анамнеза известно, что эти пациенты длительно болеют ишемической болезнью сердца, перенесли в прошлом ОИМ. Перед операцией у этих пациентов уровень СРБ менее 5 мг/л. В реанимационном отделении все пациенты с уровнем МПО выше 95-го перцентиля получали инотропную поддержку, отмечено более длительное время госпитализации за счет возникновения осложнений в послеоперационном периоде (выраженная сердечно-сосудистая недостаточность или неврологические нарушения), чем у пациентов с уровнем МПО ниже 95-го перцентиля ($p=0,002$). Установлена зависимость между площадью под кривой концентрации TnI за 48 часов ($r=0,45$; $p=0,008$) и уровнем МПО через 24 часа у пациентов в группе 2 (АКШ). Выявлена положительная связь между концентрацией тропонина I и МПО через 12 часов после операции ($r=0,349$; $p=0,03$) и 24 часа после операции ($r=0,411$; $p=0,009$) в группе 2 (АКШ). Отмечена также корреляция между длительностью искусственного кровообращения ($r=0,74$; $p=0,002$), временем пережатия аорты ($r=0,57$; $p=0,026$) и временем реперфузии ($r=0,72$; $p=0,029$) и уровнем МПО в исследуемых группах. Между уровнем С-реактивного протеина и МПО корреляционной связи как до, так и после оперативного вмешательства не обнаружено. Таким образом, дооперационный уровень миелопероксидазы может быть полезен для выявления повышенного риска развития осложнений у пациентов с длительным течением ИБС на фоне низкого уровня СРБ, в результате рациональной терапии ИБС.

В ходе исследования определены наиболее информативные лабораторные показатели для оценки повреждения миокарда, а также выбраны оптимальные временные рамки для забора крови. Разработан алгоритм оценки уровня тропонина I после операции и предложен расчет ИПМ. После завершения операции в период от 2 до 6 часов, у пациента берут кровь из периферической вены и доставляют в клиничко-диагностическую лабораторию, где кровь центрифугируют 10 минут при 3200 об/мин, отделяют сыворотку и проводят количественный анализ на тропонин I на автоматическом анализаторе

стандартизированным методом, имеющим разрешение на диагностическое применение. Через 12-24 часа после окончания операции повторяют забор крови у пациента с последующим определением тропонина I аналогично первому тесту. Если в первые часы после операции наблюдается подъем тропонина, а к концу первых суток снижение уровня маркера, такой вариант динамики тропонина можно считать благоприятным для течения послеоперационного периода. Повышение уровня маркера через сутки относительно концентрации тропонина в ранние часы после операции отражает продолжающиеся повреждение миокарда вследствие ишемии, что приводит к высокому риску осложнений и требует активного наблюдения за пациентом. При отсутствии изменений в динамике уровня тропонина через 48 часов и при появлении клинических симптомов ишемии миокарда у пациента мы рекомендуем использовать определение концентрации креатинкиназы (МВ) по массе.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что тропонин I крови является более чувствительным лабораторным показателем в оценке степени повреждения миокарда после аортокоронарного шунтирования, чем такие маркеры повреждения как тропонин T, креатинкиназа (МВ) по массе и миоглобин. Быстрое снижение уровня тропонина в сроки до 24 часов после операции свидетельствует о благоприятном течении послеоперационного периода. Для оценки повреждения миокарда во время операций на сердце разработан «индекс повреждения миокарда», как соотношение концентрации «позднего» тропонина I к «раннему», в первые сутки после операции.

2. Установлено, что степень повышения концентрации мозгового натрийуретического пептида после операции зависит от состояния миокарда до операции, в послеоперационном периоде уровень пептида не коррелирует с концентрацией в крови миоглобина, креатинкиназы (МВ) по массе и кардиоспецифичных тропонинов.

3. Показано, что для оценки эффективности ишемического preconditionирования оптимальным является расчет предложенного «индекса повреждения миокарда».

4. Установлено, что уровень миелопероксидазы повышается после проведения аортокоронарного шунтирования и коррелирует с длительностью искусственного кровообращения и уровнем тропонина I.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие практические рекомендации для врачей клинической лабораторной диагностики, анестезиологов и кардиохирургов:

1. Для оценки повреждения миокарда после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения рекомендуется использовать следующий алгоритм определения уровня тропонина I. После завершения операции у пациента берут кровь дважды, через 2-6 часов – определяют «ранний» тропонин и через 12-24 часа – «поздний», производят расчет «индекса повреждения миокарда» как отношение «позднего» к «раннему»; при значении индекса повреждения миокарда 1,8 и более оценивают повреждение миокарда как значимое и риск развития осложнений как высокий.
2. При появлении признаков ишемии миокарда на 2-7 сутки после операции, для диагностики кардиальных осложнений целесообразно использовать определение уровня креатинкиназы (МВ) по массе, так как этот маркер нормализуется быстрее в послеоперационном периоде, чем сердечные тропонины.
3. Для оценки кардиопротективного эффекта ишемического preconditionирования рекомендуется использовать определение тропонина I в динамике дважды в первые сутки после операции с расчетом «индекса повреждения миокарда».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертационных работ по научной специальности диссертации:

1. Шешурина Т.А. Миелопероксидаза, тропонин I и С-реактивный протеин в крови у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования / Т.А. Шешурина // Медицинский алфавит. -2022.-№19.- С.17-20.
2. Шешурина, Т.А. Сердечный тропонин I для оценки повреждения миокарда и прогнозирования осложнений у кардиохирургических пациентов / Т.А. Шешурина, В. В. Дорофейков, Т. В. Вавилова // Медицинский алфавит. – 2021. - №42. – С. 17-21.
3. Курапеев, Д. И. Новый метод индукции ишемического прекондиционирования миокарда во время операции в условиях искусственного кровообращения: обоснование и дизайн одноцентрового рандомизированного исследования / Д.И. Курапеев, М. М. Галагудза, В. О. Кабанов, В. К. Гребенник, В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2013. – Т. 5, № 1. - С. 29-37.
4. Kurapeev, Dmitry I. New technique of local ischemic preconditioning induction without repetitive aortic cross-clamping in cardiac surgery / Dmitry I Kurapeev, Viktor O Kabanov, Vadim K Grebennik, Tatyana A Sheshurina, Vladimir V Dorofeykov, Michael M Galagudza and Eugene V Shlyakhto // Journal of Cardiothoracic Surgery. - 2015. - 10:9.

Патент:

5. Дорофейков, В.В. и др. Патент на изобретение № RU2760242C1 от 23.11.2021 Способ оценки повреждения миокарда и риска развития осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина, Т. В. Вавилова // -2021. - Р. 1-11.

Прочие научные публикации:

6. Дорофейков, В. В. Динамика тропонина I при различных видах кардиохирургических вмешательств и применение рекомендаций ESC/ACCF/АНА/WHF 2012 года в диагностике послеоперационного повреждения миокарда / В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина, Д. И. Курапеев, В. О. Кабанов, Н. С. Паскарь, И. В. Сухова, А. В. Воробьева, Э. В. Кулешова// Журнал: Новости хирургии. Витебский государственный медицинский университет. - 2015. - Т. 23, № 2. - С. 165-170
7. Шешурина, Т. А. Динамика кардиоспецифичных тропонинов Т и I при аортокоронарном шунтировании - интерпретация результатов (клинические наблюдения, обзор литературы) / Т. А. Шешурина, В. В. Дорофейков, Д. И. Курапеев, А. Е. Баутин // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. - № 03 (43). - С.61 – 65
8. Шешурина, Т. А. Тропонин I, КФК(МВ) по массе при операциях АКШ с использованием нового метода защиты миокарда – прекондиционирования / Т.А. Шешурина // Бюллетень Федерального Центра Сердца, Крови и Эндокринологии им. В. А. Алмазова с Всероссийской конференцией молодых ученых. - 2012. - С.89-90.
9. Шешурина, Т. А. Тропонин I при аортокоронарном шунтировании в раннем послеоперационном периоде и стабильность анализа при длительном хранении /Т. А. Шешурина, В. В. Дорофейков, В. И. Иванов, Д. И. Курапеев, В. О. Кабанов, В. К. Гребенник // Клиническая лабораторная диагностика. -2012 - № 9. - С.35.
10. Dorofeykov, V. Comparison of the dynamics of cardiac troponin I in coronary artery bypass grafting with or without left ventricle aneurism repair / V. Dorofeykov, T. Sheshurina, O. Mashek, V. Kabanov, D. Kurapeev, N. Paszar, I. Sukhova // Biochimica clinica. – 2013. – vol. 37. - S.525.
11. Дорофейков, В. В. Динамика тропонина I, креатинкиназы (МВ) и лактата в первые сутки после операции аортокоронарного шунтирования / В. В. Дорофейков, Т. А.

- Шешурина, Д. И. Курапеев, В. О. Кабанов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, №9. - С.575.
12. Дорофейков, В. В. Повреждение миокарда после проведения аортокоронарного шунтирования / В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина, Д. И. Курапеев, В. О. Кабанов // Лабораторная служба. – 2018. – №3, выпуск 2 - С.6.
 13. Дорофейков, В. В. Современные лабораторные методы в оценке эффективности защиты миокарда во время оперативного вмешательства на сердце /В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина, Д. И. Курапеев Материалы научно-практических конференций в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2020): сборник тезисов. – М.: Издательство «У Никитских ворот», 2020. – С.14.
 14. Дорофейков, В. В. Кардиохирургические операции, сердечный тропонин и индекс повреждения миокарда / В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина, Т.В. Вавилова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, №4. - С.27.
 15. Дорофейков, В. В. Высокочувствительный тропонин в диагностике повреждения сердца: показания и ограничения// В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина// Материалы XXVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией. Сборник тезисов. - 2022.- С. 45
 16. Дорофейков, В. В. Кардиомаркеры и состояние миокарда после аортокоронарного шунтирования / В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022): Сборник тезисов, Москва, 06–08 сентября 2022 года. – Москва: У Никитских ворот, 2022. – С. 72
 17. Дорофейков, В. В. Оценка эффективности ишемического прекондиционирования сердца с помощью расчета индекса повреждения миокарда / В. В. Дорофейков, Т. А. Шешурина, Т.В. Вавилова //Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2022. – Т. 23. – № S3. – С. 104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ - аортокоронарное шунтирование
 ИПМ – индекс повреждения миокарда
 ИПК - ишемическое прекондиционирование миокарда
 ИБС - ишемическая болезнь сердца
 ИК – искусственное кровообращение
 МНП – мозговой натрийуретический пептид
 МПО - миелопероксидаза
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ПАК – пластика аортального клапана
 ФК - функциональный класс
 ХСН- хроническая сердечная недостаточность
 ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота
 СК(МВ) - (МВ) фракция креатинфосфокиназы
 СРБ – С- реактивный белок
 ESC/ACCF/АНА/WHF - Европейское и Американское общество кардиологов
 NYHA - Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
 ТnТ- тропонин Т
 ТnI - Тропонин I