



ОЦЕНКА РИСКА КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТЬЮ МИОКАРДА. Часть 2. Маркеры миокардиального стресса и повреждения миокарда

В.В. Шумовец¹, А.В. Панкратов², М.Г. Колядко¹, Н.А. Шибeko¹,
И.И. Гринчук¹, И.И. Русских¹, Е.Р. Лысенко¹, Ю.П. Островский¹

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск¹. E-mail: Vshumaviec@gmail.com
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск²

УДК 616.127-089.819-001

Ключевые слова: аорто-коронарное шунтирование, пластика митрального клапана, хроническая сердечная недостаточность, миокардиальные биомаркеры, стратификация риска хирургического вмешательства.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.В. Шумовец, А.В. Панкратов, М.Г. Колядко, И.И. Гринчук, И.И. Русских, Е.Р. Лысенко, Ю.П. Островский, Н.А. Шибeko. Оценка риска кардиохирургических вмешательств у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда. Часть 2. Маркеры миокардиального стресса и повреждения миокарда. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 405–412.

Актуальность. Стратификация риска пациентов кардиохирургического профиля с хронической сердечной недостаточностью может быть уточнена с применением биомаркеров различных патофизиологических процессов.

Цель: определение периоперационной динамики, закономерности и выявление прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров (миокардиального ремоделирования, миокардиального стресса, миокардиального повреждения и воспаления) у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

Материалы и методы. В группу пациентов проспективного исследования с июля 2013 года включено 358 пациентов – 84 % с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 16 % с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). У всех пациентов выполнено плановое оперативное лечение на «открытом сердце». Была выполнена изолированная (94 пациента) или в сочетании с коронарным шунтированием (193 пациента) коррекция функциональной митральной недостаточности. Уровни биомаркеров sST2, Galectin 3, NT-proBNP, hsTnI и CRP исследовались до операции, на 1-е, 7-е и 30-е сутки после выполненной операции.

Результаты и обсуждение. По выраженности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и профилю биомаркеров пациенты достоверно отличались в зависимости от этиологии ($p < 0,01$). Исходный уровень NT-proBNP 1801 (1109;4451) пг/мл был выше у пациентов с ДКМП против 1361 (631;3104) пг/мл у пациентов с ИБС ($p = 0,016$). В раннем послеоперационном периоде выявлена бифазная быстрая значительная достоверная динамика уровня NT-proBNP и hsTnI. В первые 24 ч после операции в условиях ИК происходит увеличение определяемого NT-proBNP от исходного уровня в среднем 2,57–3,53 раза. Детектируемый уровень hsTnI в первые 24 ч после операции только у 3,8 % пациентов находится ниже порогового значения, в 10 раз превышающее 99 перцентиль. Уровни NT-proBNP и hsTnI в первые 24 ч после операции достоверно не отличаются при различной этиологии. Выявлена достоверная корреляция между исходным уровнем NT-proBNP и его изменением в послеоперационном периоде ($r = 0,73$, $p = 0,001$). Концентрация NT-proBNP дооперационно достоверно различалась между пациентами с превышенным порогом 99 перцентиля hsTnI по сравнению с нормальным уровнем (2297 (884;6188) и 1362,5 (642,7;2830,5) соответственно, $p = 0,006$).

Выводы. 1 – Выявлена бифазная динамика маркера миокардиального стресса NT-proBNP и повреждения миокарда hsTnI после перенесенного кардиохирургического вмешательства без достоверных различий у пациентов с ИБС и ДКМП. 2 – У пациентов с ИБС с исходно повышенным значением hsTnI более 99 перцентиля допустимого порога также отмечаются достоверно более высокие значения NT-proBNP. 3 – Учитывая синергизм изменений NT-proBNP и hsTnI, совместное применение этих биомаркеров может повысить прогностическую ценность разрабатываемой шкалы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после кардиохирургического вмешательства.

RISK STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH REDUCED MYOCARDIAL CONTRACTILITY. Part 2. Markers of myocardial stress and injury

V.V. Shumavets¹, A.V. Pankratov², M.G. Kaljadka¹, N. Shibeko¹,
I.I. Grinchuk¹, I.I. Russkih¹, E.R. Lysenok¹, Y.P. Ostrovski¹

Republic Scientific and Practical Centre «Cardiology»¹,
Belarus State Medical University²

Key words: avascular necrosis of the bone, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, atherosclerosis, bone turnover, osteoprotegerin.



FOR REFERENCES. V.V. Shumavets, A.V. Pankratov, M.G. Kaljadka, N. Shibeko, I.I. Grinchuk, I.I. Russkih, E.R. Lysenok, Y.P. Ostrovski. Risk stratification of adult patients with reduced ejection fraction undergoing open heart surgery. Part 2. Biomarker of cardiac remodeling and injury. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 405–412.

Background: Only clinical risk factors alone are used in current preoperative models estimating risk of hospital mortality following cardiac surgery. However, novel biomarkers such as Nterminal pro Btype natriuretic peptide (NT-proBNP), high-sensitivity troponin I (hsTnI) or Galectin-3 potentially can improve the predictive ability and capacity to riskstratify patients before cardiac surgery. In this part we aimed to assess these novel biomarkers of cardiac remodeling and injury perioperatively open heart surgery in patients with low ejection fraction.

Methods: 358 patients with severe depressed LV function (EF < 35 %) and functional mitral regurgitation scheduled for elective surgery were included in the prospective study. Cardiomyopathy was ischemic (CAD) in 301 patients (mean age 62,2±4,9 years) or non-ischemic (IDCP) in 57 patients (mean age 44,4±9,9 years). Patients underwent either combined coronary artery bypass grafting (CABG) with mitral valve procedure (193 patients) or isolated mitral-valve repair or chordal-sparing replacement (94 patients) consequently. Plasma levels of cardiac biomarkers (ST2, NT-proBNP, hs-cTnI and Galectin-3) were measured preoperatively and at 1st, 7th and 30th postoperative days.

Results: LV EF were significantly worse in patients with IDCP compared with CAD (28±4,4 % vs. 36±3,9 %, p=0,024). Higher baseline levels of NT-proBNP were observed in patients with dilated cardiomyopathy (1801 (1109:4451) vs. ischemic heart diseases 1361 (631:3104) pg/ml, p=0,016). Compared with the pre-surgery level, there were statistically significant increases for NT-proBNP and hs-cTnI level at first postoperative day regardless from aetiology (6541,5 (5041,5:12225,0) pg/ml vs 6623 (3524,25:10910,25) pg/ml, p=0,87). Postoperatively bi-phases acute changing of NT-proBNP and hs-cTnI level were detected. On the first postoperative day NT-proBNP level was 2,57–3,53 fold higher from baseline. Significant correlation was detected between NT-proBNP preoperatively and on postoperative days 1, 7 and 30 (r=0,73, p=0,001). At first 24 h only 3,8 % have shown hsTnI level less than 10 times of the 99th percentile upper reference limit (URL). In patients with abnormal preoperative level of hsTnI with at least one value above the 99th percentile URL significant elevated NT-proBNP level was detected (2297 (884:6188) vs 1362,5 (642,7:2830,5), p=0,006).

Conclusion: Following isolated valve surgery or combined with CABG due to severe functional MR, ischemic and non-ischemic patients exhibited bi-phases acute changes in plasma NT-proBNP and hsTnI with significant increase immediately after operation. Combining TnT and NT-proBNP will result in an improved prognostic risk estimation after cardiac surgery, presumably due to the fact that this approach considers cardiac dysfunction as well as myocardial injury as triggers.

Сердечно-сосудистые осложнения, синдром малого сердечного выброса и прогрессирование сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде являются основными причинами госпитальной летальности после кардиохирургического вмешательства среди пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда [1]. В настоящее время при калькуляции риска госпитальной летальности после операции на «открытом сердце» для шкалы Euroscore II используются только клинические и анамнестические данные [2]. Стратификация риска в данной клинической группе может быть уточнена с применением биомаркеров различных патофизиологических процессов, которые являются достоверными факторами риска [3].

Панель биомаркеров, которые в настоящее время доступны клиницистам, может предоставить информацию, по крайней мере, о 7 патофизиологических процессах, которые происходят в организме пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [4]. Данные профиля биомаркеров могут явиться дополнительным триггером в определении тактики и стратегии лечения конкретного пациента, поскольку не только дополняют клиническую картину, но и помогают выявить декомпенсацию процессов, которые вовлечены в патологический круг формирования хронической сердечной недостаточности [5]. Одна из основных проблем в выборе профиля биомаркеров является пропорциональное увеличение экономического бремени

данной шкалы. Таким образом, добавление любого нового биомаркера к уже известной шкале риска должно быть оправдано адекватной дискриминацией, калибровкой, реклассификацией и вероятностным анализом [6].

Маркеры миокардиального стресса, такие как натрий-уретические пептиды (NT-proBNP, BNP или другие) уже более 5 лет включены и используются в рекомендации Европейского общества кардиологов как диагностическое и прогностическое средство у пациентов с сердечной недостаточностью [7].

Как известно, NT-proBNP является индикатором миокардиального стресса и объемной перегрузки камер сердца, плазменный его уровень значительно повышен у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и тесно связан с тяжестью симптоматики ХСН. Также значительные колебания уровня NT-proBNP отмечены у пациентов с острой декомпенсацией ХСН, кардиогенном шоке и острым коронарным синдроме, и определение его значения имеет прогностическую ценность для стратификации риска [8].

Также среди пациентов, которым выполнялись не кардиохирургические операции, как в индивидуальных исследованиях, так и в мета-анализах, была продемонстрирована высокая прогностическая ценность определения уровня NT-pro BNP для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений непосредственно после вмешательства [9] или даже в сроки до 3 лет [10]. В тоже время, определение прогностической



значимости уровня NT-pro BNP перед кардиохирургическими операциями у пациентов со сниженной сократительной способностью единичные [11].

Тропонин I (TnI) является структурным белком кардиомиоцитов, и его детекция высокочувствительными (hs) способами в крови наряду с клинической картиной и изменениями на ЭКГ является определяющим в диагностике острых коронарных событий. Однако значимое повышение от референтных значений может выявляться у пациентов и без признаков острого ишемического повреждения миокарда, как например при миокардитах, декомпенсации ХСН, кардиомиопатиях, после перенесенных кардиохирургических вмешательств, сепсисе, почечной недостаточности, геморрагических и ишемических инфарктах мозга, тромбоэмболии легочной артерии и т. д. [12]. Также в ряде исследований показана прогностическая значимость повышенного уровня hsTnI у пациентов без острого ишемического повреждения миокарда на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [13].

Определение у пациентов кардиохирургического профиля прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров на дооперационном этапе в основном проводилось без учета проявлений сердечной недостаточности или без оценки этиологического фактора [14, 15].

Целью данного исследования является определение периоперационной динамики, изучение закономерности и выявление прогностической ценности новых кардиальных биомаркеров (миокардиального ремоделирования, миокардиального стресса, миокардиального повреждения и воспаления) в ближайшем послеоперационном и отдаленном периоде после выполнения операции на открытом сердце у пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда.

Материал и методы

Клиническая характеристика пациентов

В открытое проспективное когортное исследование с 2013 года было включено 358 пациентов с функциональной митральной недостаточностью умеренной и более степени вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) или дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Критериями включения в исследование являлось снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35 %) у пациентов с функциональной недостаточностью митрального клапана (ФМК) ≥II степени, которым планировалось выполнение оперативного лечения на открытом сердце.

Критерии исключения:

- митральная недостаточность на фоне острых расстройств коронарного кровообращения (давность инфаркта до 30 суток и т. д.);
- разрыв папиллярных мышц;

- признаки инфекционного, ревматического или дегенеративного поражения митрального клапана;
- наличие сопутствующей аортальной недостаточности 2 степени и более.

Получено одобрение локального этического комитета для проведения данного исследования.

301 пациент (средний возраст – 62,2±4,9 года) имел ишемическую этиологию кардиомиопатии, а у 57 пациентов (средний возраст – 44,4±9,9 года), соответственно, дилатация сердца и дисфункция клапанного аппарата была обусловлена дилатационной кардиомиопатией.

Основные демографические характеристики и факторы риска представлены в таблице 1.

Следует отметить, что пациенты с дилатационной этиологией на дооперационном периоде характеризовались более выраженной клиникой сердечной недостаточности. Так, среди пациентов с ДКМП в III–IV функциональном классе сердечной недостаточности, оцененной по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК NYHA) находилось 89,1 % пациентов, что было достоверно больше, чем среди пациентов с ИБС – 71,1 % ($\chi^2=8,084$, $p=0,01$). Данные о распределении пациентов по классам ХСН в зависимости от этиологии представлены на рисунке 1.

Методы исследования

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб, анамнез, врачебный осмотр, общеклиническое и биохимическое исследование крови и мочи. Инструментальная диагностика состояла из электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо-КГ), при необходимости стресс-Эхо-КГ с добутамином или дипиридамолом, теста 6-минутной ходьбы и коронароангиографии.

Исследование биохимических маркеров крови (ST2, NT-proBNP, hsTnI, Galectin-3 и CRP) проводилось

Таблица 1 – Основные факторы риска и клиничко-демографические характеристики пациентов (n = 358)

Показатель	ИБС (n=301)	ДКМП (n = 57)	p
Возраст, лет	62,2±4,9	44,4±9,9	0,001
Женщин (число, %)	25 (8,4 %)	3 (5,2 %)	0,23
Диабет (число, %)	45 (14,9 %)	6 (10,5 %)	0,13
Курение в анамнезе (число, %)	168 (55,8 %)	24 (42,1 %)	0,03
ИМТ, кг/м ²	28,6 ± 3,86	25,6±4,83	0,21
Почечная недостаточность (число, %)	21 (6,9 %)	6 (10,5 %)	0,14
GFR, мл/мин	65±16,3	59±11,2	0,24
III и IV ФК стенокардии напряжения среди пациентов с ИБС (число, %)	221 (73,4 %)	–	–
Застойная СН (число, %)	15 (4,9 %)	10 (17,5 %)	0,013
Мерцательная аритмия (число, %)	31 (10,9 %)	12 (21,3 %)	0,02
Eguscore II	4,12 (2,46+6,7)	4,01 (2,35+5,29)	0,45
Тест 6-минутной ходьбы, м	349±101	292±88	0,03

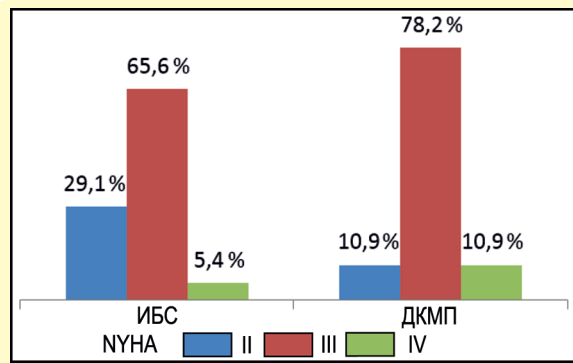


Рисунок 1 – Выраженность клиники сердечной недостаточности среди пациентов

дооперационно, на 1-е послеоперационные сутки (24 ч), а также на 7-е и 30-е сутки после выполненной операции.

Эхокардиографическое исследование выполнялось на цифровом ультразвуковом аппарате кардиологического профиля Philips SONOS 5500 и General Electrics Vivid с использованием трансторакального датчика с частотой сканирования 3,5 МГц (68,72) с одновременной записью на носители с просмотром изображения в режиме off-line.

Размеры левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР) левого желудочка анализированы из парастернальной позиции длинной оси левого желудочка. Измерение размеров левого желудочка проводилось в трех разных комплексах у больных с синусовым ритмом. Площадь ЛП (ПЛП) рассчитывалась из размеров ЛП в верхушечной четырехкамерной позиции.

Объемы ЛЖ рассчитывались по модифицированной формуле Simpson (биплановый метод дисков) для конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объемов (КСО) ЛЖ из верхушечной четырехкамерной и двухкамерной позиций.

С помощью лабораторных методов оценивались:

- концентрация мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного тропонина (hsTnI) – иммунохемилюминесцентный (метод CLEIA) экспрес-анализатор «PATHFAST TM», Mitsubishi Chemical Europe GmbH;
- sST2 – определение в плазме или сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА) в форме луночного микропланшета тест-системой «The Presage® ST2 Assay», Critical Diagnostics LTD.

Характеристика выполненных операций

Все операции носили плановый характер и выполнены по стандартной методике из срединной стернотомии в условиях нормотермического 34–36°C искусственного кровообращения (ИК) или на работающем сердце. При проведении операций на «сухом» сердце применялся комплексный метод защиты миокарда на основе крови [Л.Г. Шестакова, Ю.П. Островский, 1999].

Среднее число дистальных анастомозов на одного пациента с ИБС составило 2,76±1,04. При операции в условиях искусственного кровообращения его длительность составила 97±36 минуты, а длительности ишемии 64±24 минуты.

У большинства пациентов с ИБС (193 операции) было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в сочетании с коррекцией митральной +/- трикуспидальной недостаточности. Однако у 69 пациентов с ИБС было выполнено изолированное АКШ, а у 39 пациентов с ИБС – только коррекция ФМН. У пациентов с ДКМП выполнялась только клапанная коррекция, однако у 2 пациентов было выполнено изолированная кардио-ресинхронизирующая терапия (CRT), что было обусловлено тяжестью их состояния.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с применением общепринятых методов математической статистики. Анализ соответствия параметрам нормальности характера распределения признаков проводился при помощи теста Колмогорова-Смирнова (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального) [1]. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего (s) либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ:UQ)[17]. Категориальные переменные представлены в виде распределения или процентов (%). Размер анализируемой популяции представлен как n. Достоверность различий между параметрическими критериями оценивали с помощью непарного и парного t-теста Student или одно- и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), между непараметрическими критериями с помощью U-теста MannWhitney или Wilcoxon Signed Ranks Test. χ^2 -Пирсона или точный критерий Фишера использовались для сравнения различий категориальных переменных и данных таблиц 2×2. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Для проведения регрессионного анализа данных с асимметричным распределением применялись их логарифмическое преобразование (через Log_{10}).

Критическим уровнем значимости ошибки 1-го рода (α -ошибки) при проверке статистических гипотез принято значение 0,05 в двустороннем тесте.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS EXCEL XP, IBM SSPS 19.0 for Windows (с модулем SSPS Regression Models).

Результаты и обсуждение

Определение динамики и изучение закономерности маркера NT-proBNP в ближайшем послеоперационном периоде после выполнения операции на открытом сердце

При анализе исходных показателей дооперационно отмечено неравномерное распределение уровня всех изучаемых биомаркеров (sST2, NT-proBNP, hsTnI, Galactin-3) среди пациентов. Средний уровень sST2 дооперационно составил 33,5 (20,6:86,9) нг/мл, NT-proBNP – 1453,5 (682,25:3256,25) пг/мл, галектина-3 – 15,75 (11,8:19,67) нг/мл, а доля пациентов с превышением 99 перцентиля уровня высокочувствительного тропонина hsTnI



(0,02 нг/мл) составила 16,6 %. При этом отмечается асимметричное распределение спектра всех биомаркеров.

Как уже отмечалось, до операции сократительная левая желудочка, оцененная эхокардиографически по его фракции выброса, была достоверно ниже у пациентов с неишемической идиопатической этиологией дилатационной кардиомиопатии по сравнению с пациентами ИБС. Так ФВ ЛЖ составила $28 \pm 4,4$ % против $36 \pm 3,9$ % ($p=0,024$) соответственно. Также высоко достоверно ($p<0,05$) отличались размер и объемы как левых, так и правых камер сердца со значительным увеличением у пациентов с неишемической причиной кардиомиопатии (рисунок 2).

Исходный уровень NT-proBNP дооперационно был выше у пациентов с ДКМП 1801 (1109:4451) пг/мл против 1361 (631:3104) пг/мл ($p=0,016$) у пациентов с ишемическим постинфарктным ремоделированием левого желудочка.

В раннем послеоперационном периоде вновь, как и при изучении динамики sST2, выявлена бифазная значительная динамика уровня биомаркера sST2. В первые послеоперационные сутки (24 ч) отмечен резкий статистически достоверный подъем уровня NT-proBNP, причем эта элевация зависела от этиологии кардиомиопатии. Так у пациентов с ДКМП детектируемый уровень NT-proBNP через 24 ч после операции составил

6541,5 (5041,5:12225,0) пг/мл, а у пациентов с ИБС 6623 (3524,25:10910,25) пг/мл (достоверность различий по сравнению с дооперационным уровнем $p<0,001$ в обеих группах). Процент увеличения количества детектируемого NT-proBNP от исходного уровня у пациентов с ДКМП в среднем составил 257,3 (159,4:624,8) %, а у пациентов с ИБС 353,6 (149,2:738,3) %. Резкое увеличение количества детектируемого биомаркера NT-proBNP отмечено практически у всех пациентов, за исключением восьми прооперированных больных с ишемической болезнью сердца, у которых отмечено снижение уровня биомаркера.

Таким образом, при оценке значений уровня NT-proBNP через 24 ч после операции не отмечено достоверной разницы между пациентами с ишемической и неишемической этиологией (рисунок 3).

Затем от 1-го к 7-му послеоперационному дню выявлено достоверное резкое ($p=0,001$) снижение уровня NT-proBNP. Медиана исследуемого уровня биомаркера у пациентов с ДКМП составила 4056 (2606:6122) пг/л, у пациентов с ИБС 4185,5 (2376,3:8062,5) пг/мл, что было достоверно выше исходного уровня в обеих группах ($p=0,001$).

В дальнейшем снижение уровня NT-proBNP, также как и биомаркера sST2, продолжалось более медленными темпами до 30-го послеоперационного дня с

медианой в группе пациентов ИБС 2262,5 (1062,75: 3525) пг/мл (p в тесте Wilcoxon = 0,001). В тоже время у обследуемых пациентов с ДКМП отмечался рост уровня NT-proBNP с медианой к 30-му дню равной 5046 (1113,5:8727,75) пг/мл. Все указанные уровни показателя NT-proBNP все равно было достоверно выше в 1,66–2,8 раза по сравнению с исходным уровнем до операции в обеих группах (p в тесте Wilcoxon = 0,007 и 0,003 соответственно).

При проведении корреляционного анализа, в отличие от биомаркера sST2, выявлена достоверная зависимость между исходным уровнем NT-proBNP и его уровнями на 1-е, 7-е и 30-е послеоперационные сутки ($r=0,622$, $r=0,572$ и $r=0,733$ соответственно) вне зависимости от этиологии. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 2.

Исходя из предпосылок о взаимосвязи уровня миокардиального стресса в результате патологического ремоделирования и сократительной способности миокарда ЛЖ логично предположить о наличии связи и зависимости уровня NT-proBNP и сократительной способностью миокарда. Так, при проведении линейного однофакторного регрессионного анализа (рисунок 4), так и корреляционного анализа у пациентов с ишемической и неишемической этиологией кардиомиопатии получена

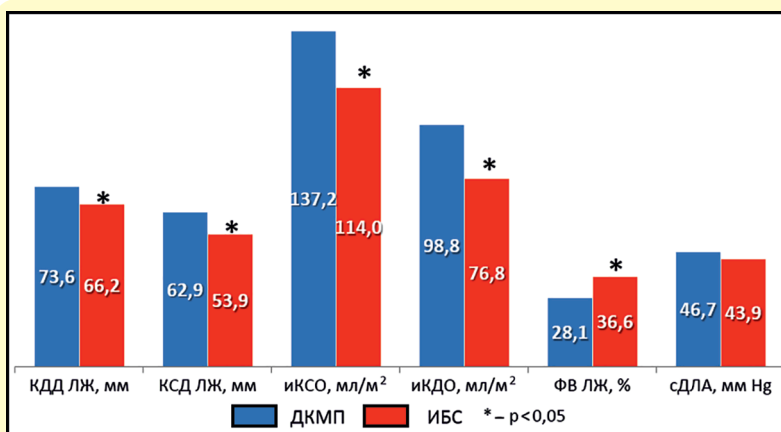


Рисунок 2 – Эхокардиографические данные до операции в зависимости от этиологии кардиомиопатии.

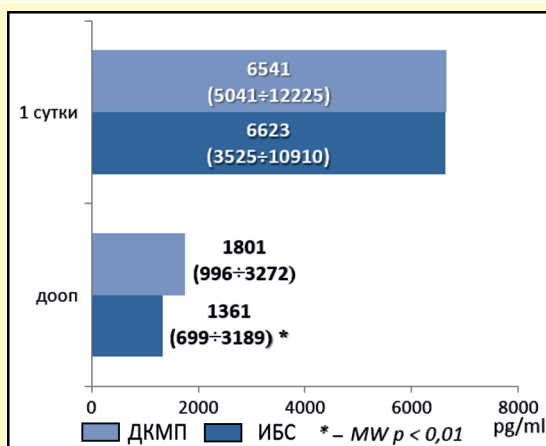


Рисунок 3 – Динамика уровня NT-proBNP в первые 24 ч после операции.



Таблица 2 – Корреляционная матрица уровней NT-proBNP в раннем и отдаленном сроке после операции: корреляционные коэффициенты (r) и уровень их значимости (p)

Параметр	NT-proBNP (дооп)	NT-proBNP (24ч)	NT-proBNP (7сутки)	NT-proBNP (30 суток)
NT-proBNP (дооп)	1,00	0,62 (0,001)	0,57 (0,001)	0,73 (0,001)
NT-proBNP (24ч)		1,00	0,61 (0,001)	0,65 (0,001)
NT-proBNP (7сутки)			1,00	0,64 (0,001)
NT-proBNP (30 суток)				1,00

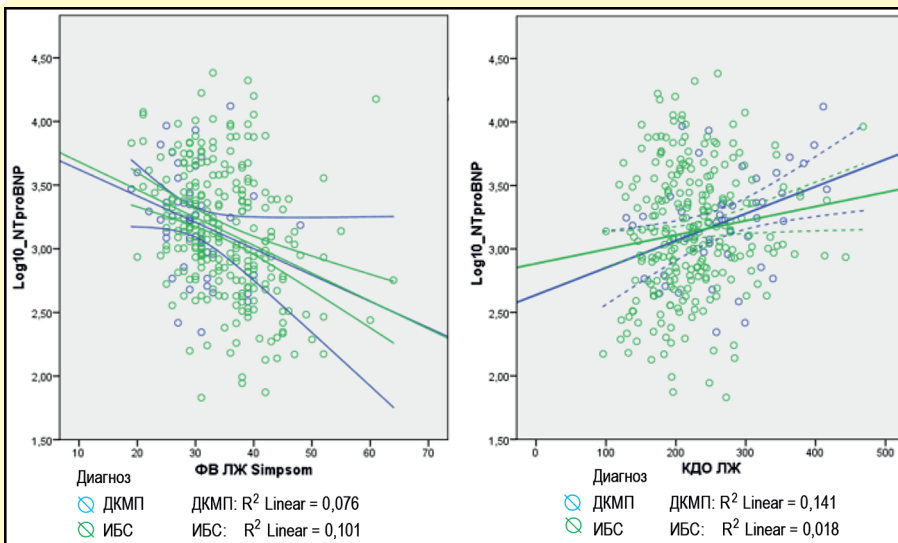


Рисунок 4 – Графики рассеяния и регрессионные кривые зависимости уровня NT-pro BNP с параметрами ремоделирования и сократительной функции ЛЖ до операции.

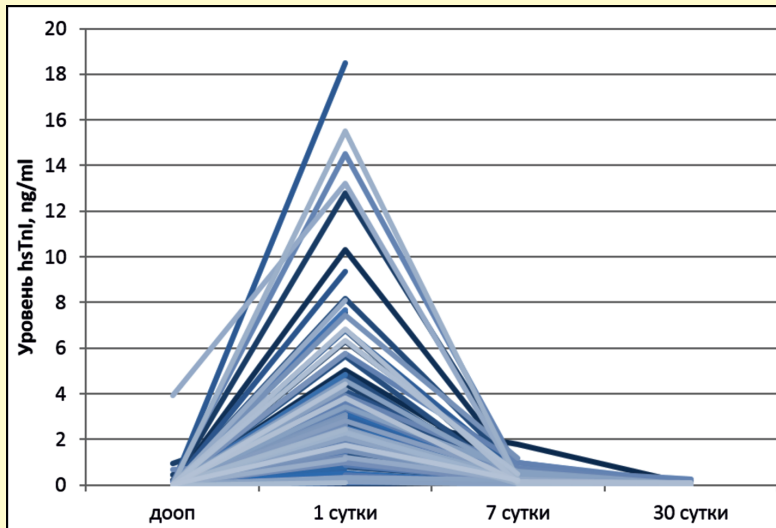


Рисунок 5 – hsTnI как прогностический маркер осложненного послеоперационного периода.

При оценке дооперационного уровня и динамики в послеоперационном периоде уровней hsTnI динамика более чем очевидна (рисунок 5). Имеется однозначный рост уровней тропонина в первые часы после операции в целом с 0,013 (0,005:0,032) нг/мл до 2,81 (1,41:5,36) нг/мл. Это и не вызывает вопросов, т. к. все операции выполнены в условиях кардиopleгии и у всех пациентов выполнялось вмешательство на митральном клапане. Сам по себе доступ требует выполнения рассечения миокарда левого (или двух) предсердий, что однозначно приводит к повышению кардиоспецифических ферментов. Это подтверждается отсутствием разницы между повышением уровней тропонина среди пациентов с ишемической (где выполнялась также и операция коронарного шунтирования) и дилатационной (где выполнялось только вмешательство на клапане) кардиомиопатиями, уровень значимости различий >0,05 для всех точек сравнения в зависимости от этиологии.

При оценке прогностического значения дооперационных уровней показателя hsTnI не выявлено достоверных различий среди пациентов с ишемическим и неишемическим генезом кардиомиопатии. Уровень hsTnI у пациентов с ИБС и ДКМП дооперационно составил 0,005 (0,003: 0,015) нг/мл и 0,006 (0,002: 0,018) нг/мл ($p=0,522$) соответственно (рисунок 6). При этом доля пациентов с превышением уровня 99 перцентиля hsTnI среди пациентов с ИБС и ДКМП не отличалась и составляли 15,6 % и 17,2 % соответственно ($p=0,34$).

Иная ситуация при оценке изменений уровня тропонина в послеоперационном периоде. Как уже отмечалось, рост детектируемого уровня hsTnI фиксируется у всех пациентов в первые 24 ч после операции. При этом у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде имеется значительное достоверное превышение

слабая достоверная обратная зависимость между исходной фракцией выброса ЛЖ и дооперационным уровнем NT-proBNP ($r=0,317$, $R=0,1$, $p<0,001$) и слабая положительная зависимость между исходным КДО ЛЖ уровнем NT-proBNP ($r=0,177$, $R=0,031$, $p=0,002$).

ни в послеоперационном периоде. Как уже отмечалось, рост детектируемого уровня hsTnI фиксируется у всех пациентов в первые 24 ч после операции. При этом у пациентов с ИБС в послеоперационном периоде имеется значительное достоверное превышение

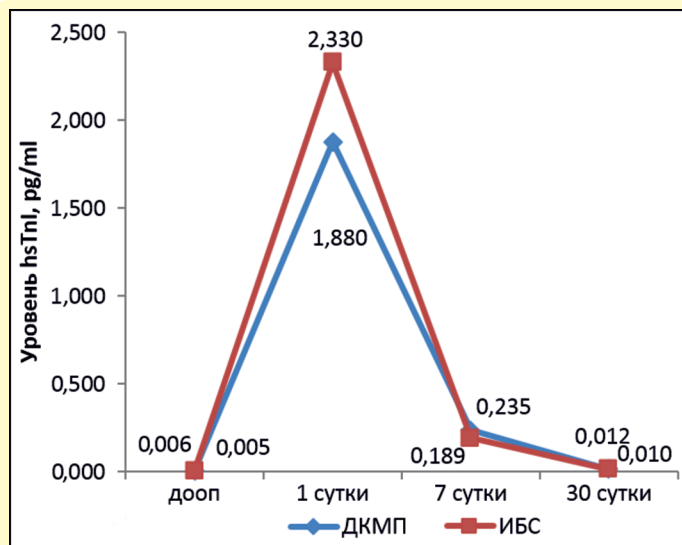


Рисунок 6 – Динамика hsTnI в зависимости от этиологии заболевания сердца.

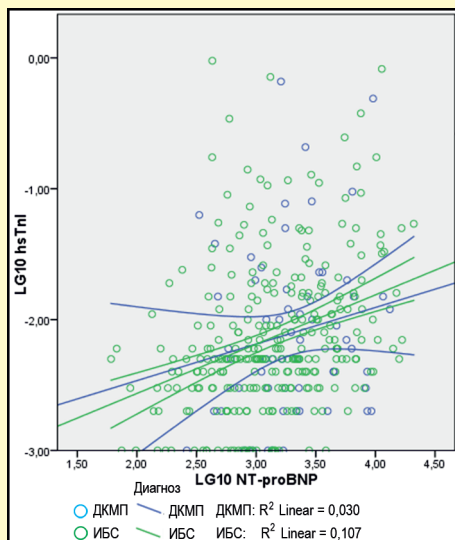


Рисунок 7 – Сила взаимосвязи уровней биомаркеров NT-proBNP и hsTnI до операции в зависимости от этиологии.

Таблица 3 – Значения NT-proBNP (пг/мл) в зависимости от исходного значения hsTnI и этиологии

Этиология	Уровень NT-proBNP у пациентов с:		p
	hsTnI <99 перцентиля	hsTnI > 99 перцентиля	
ИБС (n=301)	1220,5 (574,2 : 2752)	2350 (833 : 6891)	0,003
ДКМП (n=57)	1827 (1133,7 : 4468,2)	1754 (1006,5 : 3484,5)	0,916
Все пациенты	1362,5 (642,7 : 2830,5)	2297 (884:6188)	0,006

уровня hsTnI 2,33 (1,20;4,41) нг/мл по сравнению с исходным значением, однако этот уровень недостоверно несколько больше по сравнению с пациентами с неишемической этиологией кардиомиопатии 1,88 (1,26;3,91) нг/мл ($p=0,730$). Это еще раз подчеркивает важность периоперационного ишемического

повреждения миокарда вне зависимости от этиологии заболевания сердца.

В целом в первые 24 ч после операции изолированной коррекции на митральном клапане или в сочетании с аортокоронарным шунтированием только у 3,8 % пациентов детектируемый уровень hsTnI находится ниже порогового значения, в 10 раз превышающее 99 перцентиль. А именно этот уровень рекомендован экспертами [13] для диагностики периоперационного инфаркта миокарда.

Следует также отметить, что повышенные уровни детектируемого высокочувствительного тропонина сохраняются в сроки 7 суток после операции, с медианой значения 0,19 (0,105; 0,358) нг/мл и 95,2 % пациентов имеет превышение референтного значения 99 перцентиля вне зависимости от этиологии (рисунок 6).

При оценке дооперационных значений NT-proBNP и hsTnI после их логарифмического преобразования определяется их достоверная корреляционно-регрессионная связь ($r=0,30$, $p=0,001$). При проведении регрессионного анализа его формула выглядит следующим образом: $Lg\ hsTnI = -3,276 + 0,362 \times Lg\ NT\text{-}proBNP$ ($R=0,1$, $F=34,147$, $p=0,001$).

Графическое выражение этой связи представлено на рисунке 7. Следует отметить более выраженную зависимость параметров NT-proBNP и hsTnI на дооперационном этапе у пациентов с ишемической болезнью сердца.

При оценке различий значений NT-proBNP дооперационно выявлена достоверная разница в группах пациентов с повышенным более 99 перцентиля уровнем тропонина I или при нормальных его значениях. Так, только у пациентов с ИБС с исходно повышенным значением hsTnI также отмечаются достоверно более высокие значения NT-proBNP.

Как видно из нашего анализа, плазменные уровни NT-proBNP и hsTnI имеют синергичные изменения у пациентов с исходно сниженной сократительной способностью миокарда. И если NT-proBNP, как маркер миокардиального стресса в ответ на перегрузку объемом, выявляет пациентов со сниженной сократительной способностью сердечной мышцы, то повышенные уровни hsTnI у этих пациентов могут свидетельствовать об структурных повреждениях кардиомиоцитов в ответ на ишемические эпизоды на микроциркуляторном уровне, механическую травму миокарда или дефицит перфузии миокарда в условиях гемодинамической перегрузки. Таким образом, совместное применение

этих биомаркеров миокардиальной дисфункции и миокардиального повреждения может повысить прогностическую ценность разрабатываемой шкалы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после кардиохирургического вмешательства.



Заключение

- Исходный уровень NT-proBNP дооперационно был выше у пациентов с ДКМП, чем у пациентов с ИБС как следствие более выраженного ремоделирования левого желудочка и симптоматики ХСН, несмотря на достоверно больший средний возраст и большую частоту ХБП у пациентов с ИБС.
- В раннем послеоперационном периоде выявлена бифазная быстрая значительная достоверная динамика уровня NT-proBNP и hsTnl.
- В первые 24 ч после операции в условиях ИК происходит увеличение количества определяемого NT-proBNP от исходного уровня в среднем 2,57-3,53 раза в зависимости от этиологии.
- Дооперационно у 16,6 % кардиохирургических пациентов со сниженной сократительной способностью миокарда регистрируется уровень hsTnl выше

99 перцентиля допустимого порога, а в первые 24 ч после операции только у 3,8 % пациентов детектируемый уровень hsTnl находится ниже порогового значения, в 10 раз превышающее 99 перцентиль.

- Средние значения NT-proBNP и hsTnl в первые 24 ч после операции достоверно не отличаются при различной этиологии.
- У пациентов с ИБС с исходно повышенным значением hsTnl более 99 перцентиля допустимого порога также отмечаются достоверно более высокие значения NT-proBNP.
- Учитывая синергизм изменений NT-proBNP и hsTnl, совместное применение этих биомаркеров миокардиальной дисфункции и миокардиального повреждения может повысить прогностическую ценность разрабатываемой шкалы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после кардиохирургического вмешательства.

References:

- [1] Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A., Toller W., Longrois D., Ricksten S.E., Bobek I., De Hert S., Wieselthaler G., Schirmer U., von Segesser L.K., Sander M., Poldermans D., Ranucci M., Karpati P.C., Wouters P., Seeberger M., Schmid E.R., Weder W., Follath F. Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Critical Care*, 2010, vol. 14, № 2, pp. 201–215.
- [2] Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, vol. 41, № 4, pp. 734–744.
- [3] Lenz M., Krychtiuk K.A., Goliash G., Distelmaier K., Wojta J., Heinz G., Speidl W.S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T exhibit additive prognostic value for the outcome of critically ill. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, Apr 1:2048872618768088. doi: 10.1177/2048872618768088.
- [4] Braunwald E. Heart failure. *JACC: Heart Fail*, 2013, vol. 1, № 1, pp. 1–20. doi:10.1016/j.jchf.2012.10.002.
- [5] Taub P.R., Daniels L.B., Maisel L.S. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. *Heart Fail Clin*. 2009, vol. 5, № 2, pp. 169–175. doi: 10.1016/j.hfc.2008.11.009.
- [6] Januzzi J.L.Jr., Rehman S.U., Mohammed A.A., Bhardwaj A., Barajas L., Barajas J., Kim H.N., Baggish A.L., Weiner R.B., Chen-Tournoux A., Marshall J.E., Moore S.A., Carlson W.D., Lewis G.D., Shin J., Sullivan D., Parks K., Wang T.J., Gregory S.A., Uthamalingam S., Semigran M.J. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2011, vol. 58, № 18, pp. 1881–1889.
- [7] Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart. *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, № 27, pp. 2129–2200.
- [8] Maisel A., Mueller C., Adams K.Jr., Anker S.D., Aspromonte N., Cleland J.G., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., Di Somma S., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Jourdain P., Komajda M., Liu P.P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Nieminen M.S., Peacock W.F., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C.W., Zannad F., Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*, 2008, vol. 10, № 9, pp. 824–839.
- [9] Karthikeyan G., Moncur R.A., Levine O., Heels-Ansdell D., Chan M.T., Alonso-Coello P., Yusuf S., Sessler D., Villar J.C., Berwanger O., McQueen M., Mathew A., Hill S., Gibson S., Berry C., Yeh H.M., Devereaux P.J. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*, 2009, vol. 54, № 17, pp. 1599–1606.
- [10] Rodseth R.N., Biccari B.M., Le Manach Y., Sessler D.J., Lurati Buse G.A., Thabane L., Schutt R.C., Bolliger D., Cagini L., Cardinale D., Chong C.P., Chu R., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Manikandan R., Puma F., Pyun W.B., Radović M., Rajagopalan S., Suttie S., Vanniyasingam T., van Gaal W.J., Waliszek M., Devereaux P.J. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 63, № 2, pp.170–180.
- [11] Polineni S., Parker D.M., Alam S.S., Thiessen-Philbrook H., McArthur E., DiScipio A.W., Malenka D.J., Parikh C.R., Garg A.X., Brown J.R. Predictive Ability of Novel Cardiac Biomarkers ST2, Galectin-3, and NT-ProBNP Before Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*, 2018, vol. 7, № 4, pii: e008371. doi: 10.1161/JAHA.117.008371.
- [12] Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2018, Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- [13] Baron J.M., Lewandrowski E.L., Januzzi J.L., Bajwa E.K., Thompson B.T., Lewandrowski K.B. Measurement of high-sensitivity troponin T in noncardiac medical intensive care unit patients. Correlation to mortality and length of stay. *Am J Clin Pathol*, 2014, vol. 141, № 4, pp. 488–493.
- [14] Brown J.R., Jacobs J.P., Alam S.S., Thiessen-Philbrook H., Everett A., Likosky D.S., Lobdell K., Wyler von Ballmoos M.C., Parker D.M., Garg A.X., Mackenzie T., Jacobs M.L., Parikh C.R. Utility of Biomarkers to Improve Prediction of Readmission or Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*, 2018, Aug 4, pii: S0003-4975(18)31058-0. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.052.
- [15] Shen J.T., Xu M., Wu Y., Wen S.H., Li X., Zhao B.C., Huang W.Q. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, vol. 35, № 11, pp. 815–824.
- [16] Norusis M. *SPSS 13.0 Guide to Data Analysis*. Upper Saddle-River, N.J.: Prentice Hall, Inc, 2004, pp. 134.
- [17] Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New York [etc]: McGrawHill Medical, 1994. (Russ. ed.: Danilov Yu.A., Buzikashvili N.E., Samoylov D.V. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Moscow: Praktika 1999. 119 p).

Поступила 19.07.2018