

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Дорофейков В.В.

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ	
МИОКАРДА (обзор литературы)	13
1.1. История вопроса, международные рекомендации по диагностике инфаркта миокарда.....	13
1.2. Роль современных лабораторных показателей в диагностике повреждения миокарда	17
1.2.1. Миоглобин и изофермент креатинкиназа (МВ) по массе в диагностике интраоперационного повреждения миокарда	17
1.2.2. Тропонины - структура, причины повышения, аналитические проблемы.....	21
1.2.3. Мозговой натрийуретический пептид – лабораторный показатель функционального состояния сердца, клиническое значение при кардиохирургических вмешательствах.....	32
1.2.4. Миелопероксидаза – лабораторный маркер воспаления у кардиохирургических пациентов в оценке повреждения миокарда	39
1.3. Лабораторные показатели в оценке кардиопротективного эффекта ишемического прекондиционирования	41
Заключение по главе 1	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Общая характеристика групп больных.....	46
2.2. Материал исследования.....	51
2.3. Реактивы.....	51
2.4. Приборная база и расходные материалы.....	58
2.5. Методы статистической обработки результатов исследований.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	60
3.1. До и послеоперационная динамика кардиомаркеров у пациентов после проведения кардиохирургических операций и применения прекондиционирования	60
3.1.1. Оценка динамики концентрации тропонина I и лактата у пациентов до и после проведения кардиохирургических операций и применения ишемического прекондиционирования	60

3.1.2. Оценка динамики концентрации тропонина Т после проведения аортокоронарного шунтирования и применения ишемического прекондиционирования	79
3.1.3. Оценка динамики миоглобина и кретинкиназы (МВ) по массе после аортокоронарного шунтирования и ишемического прекондиционирования	82
3.1.4. Оценка динамики концентрации мозгового натрийуретического пептида у пациентов до и после проведения кардиохирургических операций и применения ишемического прекондиционирования	85
3.1.5 Оценка динамики концентрации миелопероксидазы и С – реактивного белка при проведении аортокоронарного шунтирования и применения ишемического прекондиционирования.....	88
3.2. Алгоритм оценки повреждения миокарда после проведения кардиохирургических операций и расчета риска развития осложнений.	92
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	97
ВЫВОДЫ.....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕМЫ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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. Особую методологическую проблему составляет определение пороговых значений повышения уровня лабораторных маркеров для оценки степени повреждения миокарда после операции, что вызывает затруднения у клиницистов. 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 перфузия и защита миокарда, неполная реваскуляризация, микроэмболизация, проблемы с трансплантантом, длительности аноксии [83, 49]. Повышенный уровень кардиомаркеров в крови у пациента в клинической практике в большинстве случаев говорит о развитии острого инфаркта миокарда (ОИМ), после операций на сердце не все так однозначно, а научных работ, посвященных изучению этой проблемы недостаточно [35, 19, 63]. Также, остается не до конца изученным вопрос взаимосвязи лабораторных маркеров повреждения и функционального состояния миокарда между собой после проведения разных видов кардиохирургических вмешательств. Разработка и использование лабораторных методов, как для прогноза, так и для диагностики интраоперационного повреждения миокарда представляется крайне актуальной.

Частота постановки диагноза острый инфаркт миокарда после аортокоронарного шунтирования (АКШ), составляет от 4% до 12% [79, 62]. 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 preconditionирования в клинической практике не всегда однозначно [38, 117]. 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 [64, 123]. 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

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. [134]. 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 не инвазивной диагностики повреждения миокарда, такие как ЭКГ, эхокардиография и др. могут носить неспецифический характер и отражать последствия перикардиотомии, а другие инструментальные исследования зависят от квалификации и опыта специалиста, проводящего исследование. Нерешенность проблемы подчеркивают, в частности, авторы крупного исследования «Academic Research Consortium-2» [59], 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/AHA/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 [88, 71] или при обширных поражениях и/или заболеваниях скелетных мышц [149, 122] 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 [29]. Эффективность связывания этих антител с участками молекулы

кардиомаркера может зависеть от наличия гетерофильных антител и аутоантител пациента к тропониновому комплексу, которые также могут образовывать макрокомплексы с молекулой тропонина [143, 65]. Кроме того, в кровотоке циркулирует смесь различных тропонинов и их комплексов, продуктов деградации, фосфорилирования и окисления [72, 144, 128]. 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 [24], 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 [132, 5, 139]. 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 preconditionирования 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 preconditionирования 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 preconditionирования «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

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.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Тропонин I является более чувствительным показателем повреждения сердечной мышцы после операции аортокоронарного шунтирования по сравнению с тропонином T, креатинкиназы (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 прекондиционирования 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, Санкт-Петербург, 2012; XVI, XVII Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России», Москва, 2012; 2013; 16й Европейском конгрессе Международной и Европейской федерацией клинической химии и лабораторной медицины, Милан, 2013; I, III, V Российском Конгрессе лабораторной медицины, Москва, 2016; 2018; 2020; XXVI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая лаборатория: от аналитики к диагнозу», Москва, 2021; XXVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией», Москва, 2022; XXV Ежегодная Сессия НМИЦ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2022.

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».

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, а также 1 статья в журналах,

цитируемых в международных базах данных, для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Личный вклад автора в выполненное исследование

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.

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 обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 156 источника, из них: 22 отечественных и 134 зарубежных публикаций.

ГЛАВА 1. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА (обзор литературы)

1.1. История вопроса, международные рекомендации по диагностике инфаркта миокарда

История поиска маркеров для диагностики повреждения сердечной мышцы начинается с середины прошлого века. Первыми стали определять ферменты, которые быстро попадают в кровоток из разрушенной клетки, такие как аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (СК). Впоследствии были изучены изоферменты креатинфосфокиназы. В 1979 году Всемирная организация здравоохранения включила определение ферментов таких как СК, изофермент СК(МВ), ЛДГ и АСТ в критерии для постановки диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ) [98]. В последующем был открыт ранний маркер повреждения миокарда – миоглобин, но он оказался менее специфичен для миокарда [90]. Следующим этапом развития лабораторных диагностических методов была разработка иммунохимического метода определения не активности, а концентрации изофермента СК(МВ). Было установлено, что определение массы фермента более чувствительно к повреждению миокарда, чем измерение активности [95]. В 80-90-ые годы XX века определение изофермента СК(МВ) по массе было основным лабораторным показателем в диагностике повреждения миокарда, пока не появились новые маркеры – кардиоспецифические тропонины. Для диагностики ОИМ используются только TnI и TnT. В 1987 году Cummins V. et al. разработал первый метод для измерения концентрации TnI в сыворотке крови с помощью радиоиммунного анализа, в течение следующих 20 лет определение концентрации TnI значительно оптимизировано [46]. Применение TnT в диагностике ОИМ начинается с 1989 года, когда Katus H.A. et al. (1989) разработали метод «ELISA» с применением двух видов антител, сразу были обнаружены ложноположительные результаты у больных с массивным повреждением

скелетных мышц вследствие перекрестной реакции антител [73]. Для исключения неспецифического связывания со скелетной формой TnT, в 1997 году введено «второе поколение» тестов на TnT [91]. В настоящее время в диагностике применяют «четвертое поколение» и «пятое поколение» тестов на TnT [60]. Последнее поколение тест-систем для определения тропонинов получило название «высокочувствительные». Термин «высокая чувствительность» отражает аналитические характеристики самого анализа, а не измеряемого аналита [29]. Эти тесты могут измерять более низкие концентрации тропонина и количественно определять тропонин более чем у 50% здоровых людей. Высокочувствительные тесты фиксируют ранний выход цитозольной фракции тропонинового комплекса в кровотоки [148] и определяются у пациентов с желудочковой тахикардией, легочной эмболией, сердечной недостаточностью, миокардитом, т.е. без ишемических симптомов или изменений на ЭКГ [111] и даже при тяжелой аллергической реакции [81]. Поэтому, если раньше повышение концентрации тропонина означало гибель клеток миокарда, то теперь механизм этого повышения неоднозначен.

В 2000 году Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов были приняты первые международные рекомендации по диагностике ОИМ с использованием сердечных тропонинов. Кардиоспецифичный тропонин был признан идеальным маркером повреждения сердечной мышцы [28]. В этом документе ОИМ был определен как гибель клеток миокарда из-за пролонгированной ишемии. В данных рекомендациях были выделены три основных кардиомаркера: тропонин Т или I, креатинфосфокиназа (МВ) по массе и миоглобин. Для тропонинов был введен диагностический уровень, превышающий 99-й перцентиль нормальной популяции. 99-й перцентиль — это уровень, при котором 99 из 100 здоровых лиц будут иметь отрицательный результат. Этот уровень должен быть определен для каждой лаборатории с коэффициентом вариации менее 10%. Также было указано, что для лучшей диагностики ОИМ следует определять концентрацию тропонина количественно, а не качественно.

В 2007 году и в 2012 году вышел второй и третий пересмотр международных правил диагностики ОИМ [137, 136]. В этих рекомендациях впервые были выделены типы ОИМ после кардиохирургических операций. Миоглобин, как кардиомаркер для диагностики ОИМ, был исключен из-за малой специфичности. Значения концентрации тропонина теперь должны выражаться в нг/л или пг/мл. В соответствии с международным консенсусом и предложением целевой группы в определении ОИМ, диагноз ОИМ базируется главным образом на признаках ишемии миокарда в сочетании с повышенным значением сердечных биомаркеров выше 99-й перцентили [136]. Данные по 99-й перцентили отображены в инструкции к тест-системе для определения тропонина производителем, можно также ориентироваться на данные по 99-й перцентили крупных научных исследований. Благодаря введению в широкую практику высокочувствительных тестов появилась возможность определить повышение тропонина в первые 3 часа после начала симптомов и диагностировать ОИМ. Тем не менее, у пациентов с нормальным уровнем тропонина в крови рекомендовано последующее измерение через 2 или 3 часа. Для постановки диагноза ОИМ после АКШ руководствуются уровнем тропонина, который должен превысить в 10 раз 99-й перцентиль в сочетании с клиническими признаками ишемии миокарда, или появлением новых ЭКГ признаков, таких как патологические волны Q или блокада левой ножки пучка Гиса, или ангиографически документированная окклюзия коронарной артерии, или визуализация сведений о новой потере жизнеспособности миокарда, или аномалии движения стенки. Но многочисленные исследования, указывают на то, что после оперативного вмешательства на сердце, происходит более значительное превышение концентрации тропонина, без развития инфаркта миокарда [105; 133]. При отсутствии ишемических проявлений, ангиографических данных и т.п., но при высоких уровнях тропонина, вводится термин «повреждение миокарда» во время оперативного вмешательства [133].

В августе 2018 года состоялся четвертый пересмотр правил диагностики ОИМ [134]. Типы ОИМ по рекомендациям ESC/ACCF/АНА/WHF 2018 (рисунок 1).

Тип 1	Инфаркт миокарда, связанный с дезинтеграцией атеросклеротической бляшки и атеротромбозом.
Тип 2	Инфаркт миокарда, возникшей из-за дисбаланса потребности и доставки кислорода, например, из-за спазма коронарной артерии, коронарной эмболии, анемии, гипертонии или гипотонии.
Тип 3	Внезапная неожиданная смерть, включая остановку сердца до того, как могло быть осуществлено взятие проб крови, или в период времени до появления сердечных биомаркеров в крови.
Тип 4a	Инфаркт миокарда, связанный (ассоциируемый) с чрескожным коронарным вмешательством.
Тип 4b	Инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента, что документировано ангиографией или аутопсией.
Тип 4с	Инфаркт миокарда, связанный с рестенозом стента.
Тип 5	Инфаркт миокарда, связанный (ассоциируемый) с операцией аортокоронарного шунтирования.

Рисунок 1. Типы инфаркта миокарда по рекомендациям ESC/ACCF/АНА/WHF 2018

В данном пересмотре рекомендаций, акцентировано внимание на том, что для диагностики ОИМ оптимально использовать тропонин I, а не тропонин T, т.к. доказано, что тропонин T повышается у пациентов с хронической почечной недостаточностью и обширным повреждением или заболеваниями скелетных мышц [121, 115, 149]. Результаты исследования крови на тропонин теперь следует выдавать только как целые числа в нанограммах на литр, чтобы избежать проблем, связанных с множеством нулей. Остается также не решенным аналитический вопрос касательно тропониновых тестов, так как при использовании реагентов разных производителей наблюдается несопоставимость лабораторных данных даже у одного и того же пациента, на

это обращается внимание клиницистов [134]. До сих пор нет экспертного заключения относительно конкретных критериев того, как должен быть определен 99-й перцентиль для всех производителей [24]. Для снижения аналитической вариации при определении T_n производители должны использовать одинаковые пары антител, а также одинаковые калибраторы и контрольные материалы. Применение высокочувствительных тестов на тропонин у кардиохирургических пациентов считается нецелесообразным. Остается нерешенным вопрос касательно интерпретации пороговых значений референтных интервалов для оценки результатов определения кардиомаркеров соизмеримо объему повреждения миокарда в зависимости от вида операции.

1.2. Роль современных лабораторных показателей в диагностике повреждения миокарда

1.2.1. Миоглобин и изофермент креатинкиназа (МВ) по массе в диагностике интраоперационного повреждения миокарда

Миоглобин — цитозольный гемсодержащий белок с молекулярной массой 17,2 kDa, который содержится в поперечнополосатых мышечных клетках. Он способен связывать переносимый гемоглобином кислород и создавать его запас в мышцах, который используется при мышечной работе. Так как все скелетные мышцы богаты миоглобином, то при их повреждении этот белок в большом количестве попадает в кровь. Миоглобин состоит из белковой части — одной полипептидной цепочки свернутой в глобулу, внутри которой фиксирована небелковая часть — молекула гема (рисунок 2). Благодаря низкой молекулярной массе этот белок быстро появляется в крови и также быстро в неизменном виде выводится почками [108]. Относится к группе ранних маркеров повреждения миокарда, при ОИМ повышается в сыворотке крови в первые два часа после возникновения симптомов и снижается через 24-36 часов.

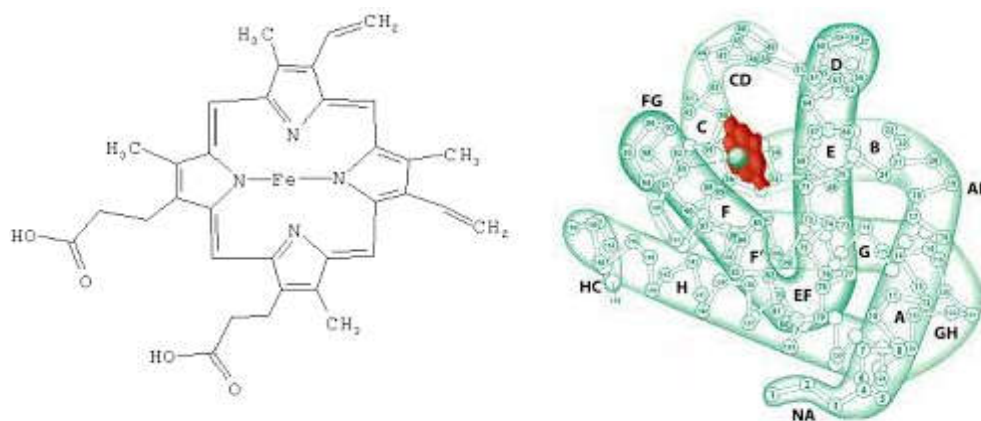


Рисунок 2. Строение миоглобина

Миоглобин широко представлен в скелетной мускулатуре, что делает его неспецифичным в отношении диагностики некроза миокарда. Причиной повышения миоглобина кроме ОИМ могут быть любые хирургические вмешательства, ранения мышц, шок, острая гипоксия тканей, чрезмерные физические нагрузки, мышечная дистрофия, почечная недостаточность, а также применение миорелаксантов [17]. Значительный подъем уровня миоглобина в сразу после проведения кардиохирургических операций в первую очередь обусловлен хирургической травмой, и оценить степень повреждения именно миокарда является затруднительным по концентрации лишь одного миоглобина [20, 90]. По некоторым литературным данным, при оценке миоглобина в совокупности с другими кардиомаркерами уровень показателя коррелирует с интраоперационными признаками ишемии миокарда при операциях АКШ и может быть интересен для послеоперационной диагностики ОИМ и выявления механизма его возникновения [42]. Также есть литературные данные, о том что определение концентрации миоглобина может применяться в отделении реанимации и в отделениях неотложной помощи [11], для выявления повторного ИМ, когда уровень Тп не вернулся к норме [138, 4].

Креатинфосфокиназа (СК) — фермент, широко представленный в мышечной ткани человека. Молекула СК - димер и состоит из двух субъединиц М - muscles и В - brain. Субъединицы образуют три возможные изоформы: СК(ММ), СК(ВВ) и СК(МВ). СК(МВ) - гетеродимер с молекулярной массой 86

кДа, именно этот изофермент в большом количестве представлен в сердечной мышце и менее 3% в скелетных мышцах [17]. СК является важнейшим ферментом, обеспечивающим ресинтез аденозинтрифосфата в реакции субстратного фосфорилирования в цитоплазме клетки. Наибольшая активность креатинкиназы характерна для скелетных мышц, миокарда и головного мозга.

Для диагностики повреждения миокарда используется изоформа СК(МВ). Повышение концентрации СК(МВ) можно наблюдать уже через 4 часа после появления клиники, а максимальный подъем через 12-24 часов. Повышенный ее уровень сохраняется 48—72 ч. Но многочисленные исследования показали относительную кардиоспецифичность СК(МВ) [17]. К повышению концентрации фермента в крови может привести длительный прием статинов, хроническая почечная недостаточность, обширные операции, гипотиреоз, инсульты, травмы скелетных мышц, миастения, интенсивные физические нагрузки, некоторые онкологические заболевания [17, 53]. Кроме того, аналитической проблемой определения СК и СК(МВ) является способность образовывать макрокомплексы размером более 200 kDa, циркулирующие длительное время в крови, которые могут давать ложноположительный результат исследования. Было обнаружено два вида макрокомплексов. Первый тип макрокомплексов возникает при соединении СК или СК(МВ) с иммуноглобулинами IgG, реже с IgA, и чаще встречается у здоровых у женщин после 60 лет. Также этот вид комплексов может образовываться при онкопатологии желудочно-кишечного тракта или предстательной железы [31]. Второй тип макрокомплексов СК или СК(МВ) образуется в результате агрегации олигомеров и наблюдается при циррозе печени, онкологических заболеваниях, а также у детей с тяжелой сердечной недостаточностью [17]. Высокое содержание в крови СК и/или СК(МВ), в отсутствии клинических признаков и повышение при динамическом наблюдении больного могут указывать на наличие в крови макрокомплексов. Для исключения ложноположительных результатов при определении изофермента СК(МВ) рекомендуют сочетать иммунологический и

электрофоретический метод диагностики. Электрофоретический способ выявления макрокомплексов СК является длительным, требует наличия оборудования для электрофореза и специально обученного персонала. В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2018 году был разработан способ оценки макрокомплексов СК, в котором макроформы СК осаждают добавлением к сыворотке полиэтиленгликоля с последующим центрифугированием. Затем в надосадочной жидкости определяют активность СК и СК(МВ) и рассчитывают активности макроформ в процентах от исходной активности СК и СК(МВ) [15]. Этот метод не требует специального оборудования и длительного времени для определения.

В настоящее время для диагностики инфаркта миокарда более чувствительным методом считается определение массы фермента СК(МВ) в крови [18]. При этом измеряют СК(МВ) с точки зрения концентрации белка (нг/мл) с использованием двухступенчатого иммуноанализа, основанного на реакции специфических антител к М-субъединице (анти-СК-М), В-субъединице (анти-СК-В) или МВ-субъединице (анти-СК-МВ). Эти методы автоматизированы, чувствительны (предел обнаружения менее 0,1 нг/мл) и быстры в исполнении. Степень увеличения концентрации СК(МВ) по массе в крови при ОИМ значительно выше по сравнению с активностью СК(МВ) [153]. Данные по динамике СК(МВ) в послеоперационном периоде противоречивы, одни авторы отмечают максимальное повышение биомаркера в первые сутки после АКШ, другие сразу после операции [22, 138]. Аналитической проблемой диагностики СК(МВ) по массе является, то что метод не стандартизирован, в лабораториях применяют наборы реактивов и модели анализаторов разных фирм производителей, что приводит к несопоставимости результатов. Применение данного лабораторного показателя во время проведения кардиохирургических операций требует уточнений.

1.2.2. Тропонины - структура, причины повышения, аналитические проблемы

Тропонины являются интегральными регуляторными белками, расположенными на тонких актиновых нитях поперечнополосатой мышечной клетки [8]. Тропоновый комплекс состоит из 3 различных субъединиц: тропонин С - кальцийсвязывающий компонент, тропонин Т - тропомиозинсвязывающий компонент и тропонин I - индуцирует конформационные изменения в комплексе (рисунок 3).

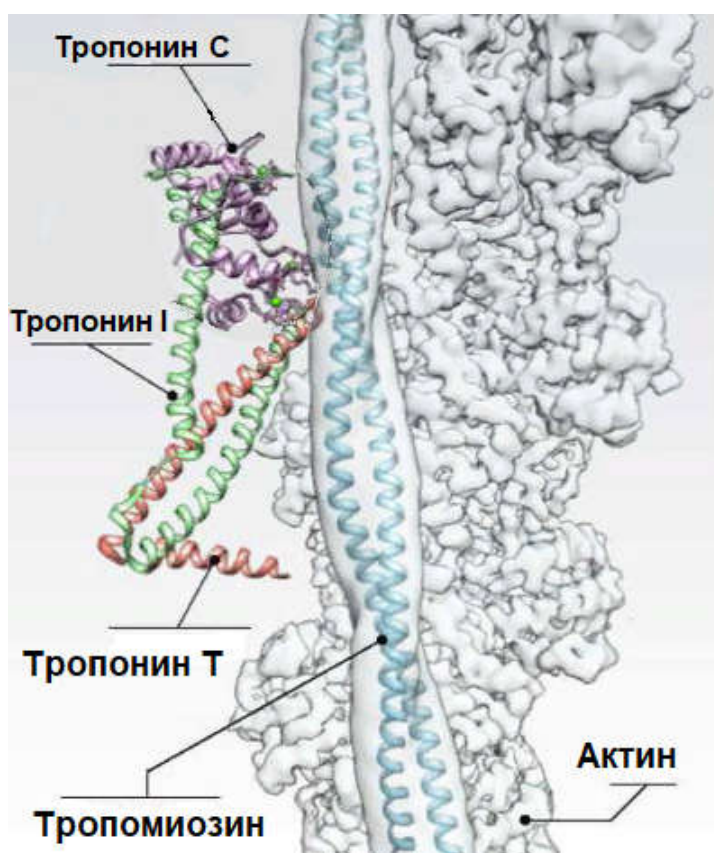


Рисунок 3. Строение тропонового комплекса в кардиомиоците

Тропоновый комплекс играет центральную роль в регуляции сокращения поперечнополосатых мышц. Однако многие аспекты функционирования тропонина до конца не изучены. TnI имеет молекулярную массу равную 24 kDa, TnT - 37 kDa [8]. Существование нескольких изоформ тропонина зависит от дифференциальной экспрессии генов в определенных тканях. Экспрессия TnC одинаково происходит во всех поперечно-полосатых мышцах, поэтому он не используется для диагностики повреждения

миокарда. TnT и TnI которые экспрессируются в ткани миокарда, имеют отличия в аминокислотной последовательности от тропонина скелетных мышц что делает их идеальными маркерами повреждения миокарда. Последние данные указывают на то, что кардиальная форма тропонин T может экспрессироваться в гладкомышечных клетках различных органов человека в аорте, трахее, кишечнике и мочевом пузыре [70].

Основные механизмы высвобождения тропонина из кардиомиоцитов без патологии до сих пор неясны. Очевидно, что существует возможность выхода молекул тропонинового комплекса в кровь при отсутствии сердечной патологии, что приводит к обнаружению тропонина в крови высокочувствительными методами у большинства людей. В кардиомиоцитах большая часть тропонина связана с тонкими актиновыми нитями, однако существует небольшое количество, слабо связанных пулов, «свободный» TnI и TnT примерно 3-8% от общего количества тропонина в цитозоле клетки, которые получают в результате деградации комплекса протеазами, такими как каспаза или μ -кальпаин в процессе жизни кардиомиоцита [66]. При повреждении клеток миокарда этот «свободный» тропонин попадает в кровеносное русло в первую очередь. При кратковременной ишемии или обратимом повреждении миокарда, клетка не гибнет, запускаются процессы протеолиза, в результате фрагментируется внутриклеточный тропонин, который попадает в мембранные пузырьки и таким образом выходит из клетки [8], поэтому концентрация «свободного» тропонина будет быстро расти и снижаться в течение нескольких часов из-за относительно короткого периода полураспада (2-4 часа) TnI и TnT [65]. Также «свободный» тропонин может попасть в кровь в результате увеличения клеточной проницаемости мембран без гибели клетки из-за ее перерастяжения или метаболического сдвига pH [103]. Физиологические процессы регенерации и обновления миокарда, тоже приводят к незначительному повышению тропонина [54, 83]. В исследование Weil B.R. et al. (2018) показал повышение уровня TnI при увеличении нагрузки на левый желудочек в отсутствии ишемии миокарда,

что обусловлено стимуляцией белковых молекул (интегринов), которые связывают внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом [148], такой подъем концентрации тропонина в крови обычно носит кратковременный характер. Следует отметить, что транзиторное повышение уровня тропонинов наблюдается при интенсивных физических нагрузках, после марафонских забегов и при стресс-тестах [87]. Однако если имеется значительное повреждение, вызывающее обширный и прогрессирующий некроз, продолжается высвобождение миофибрил-связанного пула тропонина, что приводит к дальнейшему повышению концентрации TnI и TnT [66]. При патологии сердца повышение уровня тропонина в крови может быть вызвано двумя основными причинами: повреждение миокарда вследствие ишемии и повреждение миокарда при отсутствии ишемии (воспаление, травмы, токсическое воздействие на миокард) [84]. Большинство ишемических повреждений миокарда вызвано обструктивной болезнью коронарных артерий или спазмом, которые приводят к ишемии коронарных сосудов. Ишемия вызывает снижение доступности кислорода из-за отсутствия кровотока и ряд биохимических и метаболических изменений в кардиомиоците, которые снижают скорость окислительного фосфорилирования в митохондриях, активируют процессы анаэробного окисления, истощают клеточный запас аденозинтрифосфата и накапливают продукт анаэробного окисления – лактат [85].

Долговременное повышение концентрации тропонина после ОИМ, вероятно, является комбинацией локального некроза миокарда и медленного вымывания маркера из кардиомиоцитов из-за спазма или обструкции сосудов. Повышенный уровень маркера имеет разную длительность детекции в крови: TnT обнаруживается до 14 дней, повышенный уровень TnI - до 7 дней [8].

При ОИМ в кровь попадает тропонин как в свободном виде, так и в виде комплексов: бинарные комплексы TnI-TnC, TnI-TnT, тройные комплексы TnI-TnT-TnC [8]. Степень и скорость деградации комплексов в

крови зависит от причины, вызвавшей гибель кардиомиоцитов, а также от времени с начала появления клинических проявлений [65]. Проблемы детекции тропонина заключаются в том, что в ранних образцах крови у пациентов при ОИМ соотношение комплексов TnI-TnT-TnC, TnI-TnC различно, а так как с прогрессированием заболевания в крови активнее работают ферменты протеазы, то соотношение комплексов продолжает изменяться [144]. TnT и TnI, являются белками и состоят из аминокислот, любая молекула белка имеет С- и N-концевые хвосты, которые больше подвержены протеолизу, поэтому не стабильны. В качестве мишеней в современных диагностических тест-системах, могут использоваться антитела к разным участкам белковой молекулы и конечно самым оптимальным является выбор аминокислотной последовательности в пептиде, которая наиболее стабильна [143]. Длина полипептидной цепи TnI составляет 210 аминокислот, из которых область с 30 - 110 взаимодействует с TnC поэтому является наиболее стабильной. В настоящее время обнаружение TnI в крови основано на внесении антител комплиментарных области связывания с TnC. Основной формой TnI в крови является бинарный комплекс TnI-TnC, свободный TnI определяется только в следовых количествах [8]. Концентрация комплекса TnI-TnC эквивалентна концентрации TnI [144]. Определение истинной концентрации TnI в крови недостаточно изучено. В настоящее время, многие авторы указывают на то, что при остром ИМ в крови в основном присутствует комплекс TnI-TnT-TnC, в меньшей степени комплекс TnI-TnC и TnT в свободной форме в небольшом количестве [143] (рисунок 4).

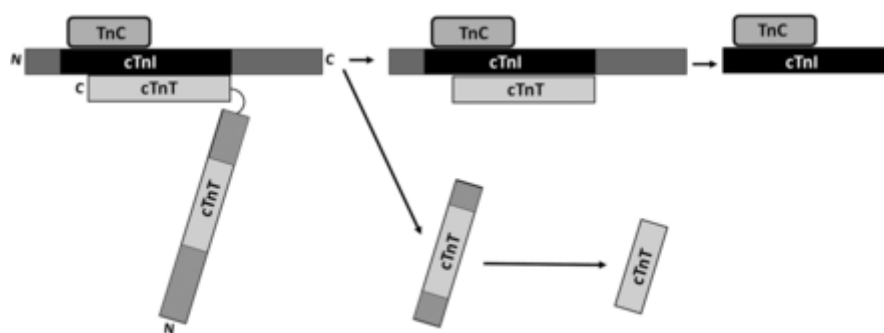


Рисунок 4. Циркуляция и деградация тропонинового комплекса в крови при ОИМ.

Кроме вышеперечисленных особенностей деградации в крови тропонинового комплекса, существует ряд аналитических проблем, связанных с детекцией тропонина в крови. Концентрация общего тропонина на ранней стадии ОИМ может быть снижена у 5% - 10% пациентов, в крови которых содержатся аутоантитела к тропонину, приводя к занижению реальной концентрации белка [143]. Эти аутоантитела занимают участки молекулы тропонина и блокируют связывание диагностических антител с тропонином, чем выше титр аутоантитела, тем ниже результат, что приводит к поздней диагностике ОИМ [144]. В крови небольшой доли пациентов могут присутствовать высокие титры гетерофильных антител, это эндогенные человеческие антитела, которые связываются с иммуноглобулинами других видов и могут мешать проведению иммунохимической реакции. Такой вид антител может быть удален добавлением дополнительных блокирующих антител. Кроме того, в крови пациента могут содержаться специфические человеческие анти-мышинные антитела, которые могут возникать, после лечения препаратами, содержащими мышинные моноклональные антитела или, предположительно, после контакта с мышами [143]. Этот вид антител может вызывать ложные результаты тестов в иммуноанализах, в которых используются мышинные моноклональные антитела.

По данным исследования Warner J. et al. (2016) повышение TnI без клинических признаков ишемии может быть вызвано присутствием макрокомплексов, которые состоят из тропонина связанного с тропонин-

специфическими аутоантителами, это приводит к образованию высокомолекулярных комплексов, которые длительно циркулируют в крови и медленнее, чем свободный тропонин выводятся из организма [146]. Макротропонин - это комплекс, образованный между эндогенными аутоантителами к сердечному тропонину и циркулирующим сердечным тропонином. Потенциальное влияние макротропонина на современные высокочувствительные анализы на тропонин не достаточно изучено. Присутствие в пробе макротропонина может приводить к несопоставимости результатов между разными коммерческими тест-системами для определения TnI [74].

На уровень тропонина в крови влияют и другие факторы, такие как активность процессов протеолиза и фосфорилирования в сосудистом русле, прием пациентом витаминов или лекарственных препаратов. В исследовании Speth M. et al. (2002) показано, что при терапии пациентов гепаринами происходит занижение концентрации TnT в результате прямого молекулярного взаимодействия между отрицательно заряженным гликозаминогликаном и кластерами основных остатков в последовательности сердечного белка [126]. По данным исследования Mumma B. et al. (2020) при приеме человеком пищевых добавок, содержащих биотин (витамин группы B), могут наблюдаться ложноотрицательные результаты на тропонин в тест-системах с использованием биотин–стрептавидиновой технологии, которая используется для детекции TnT [92]. В ряде исследований выявлены аналитические проблемы при определении уровня TnT, которая заключается в том, что многие пациенты с хроническим заболеванием почек или при обширных поражениях, и/или заболеваниях скелетных мышц [83, 149, 122] имеют повышенный уровень TnT. У пациентов с хроническими миопатиями скелетных мышц, поврежденная мышца воспроизводит эмбриональный миогенез с повторной экспрессией эмбриональных белков, включая изоформы тропонина T. Эти повторно экспрессируемые формы могут затем высвободиться из поврежденных скелетных мышц и попадать в кровоток. В

результате в рекомендациях ESC/ACCF/АНА/WHF 2018 года предложено использовать TnI, а не TnT в качестве диагностического маркера повреждения миокарда.

Для улучшения чувствительности теста и исключения вышеперечисленных проблем производители включают в тест все большее количество различных антител. Анализы оптимизируются с помощью так называемых химерных антител мыши и человека и добавления блокирующих гетерофильных антител к анализируемым реагентам. Это приводит к расхождению в измерениях из-за различий в эпитопной специфичности антител, используемых в различных анализах. В результате тесты различных производителей имеют разный диапазон значений, данные 99-го перцентиля и чувствительность [29]. Концентрация сердечного тропонина в крови выше 99-го перцентиля является ключевым критерием диагностики острого инфаркта миокарда, но с появлением высокочувствительных тестов не все так однозначно. В исследовании Aengevaeren V. L. et al. (2019), определяли концентрацию сердечного тропонина I у 725 участников (54-69 лет) до и сразу после ходьбы на дистанции от 30 до 55 км. Участники ходили по 8,3 (7,3-9,3) часов в день, при частоте сердечных сокращений $68 \pm 10\%$ от их максимальной, во время 4-х дневного марафона в г. Неймеген (Нидерланды). Концентрация тропонина I увеличилась после ходьбы ($p < 0,001$) у всех участников, причем у 63 (9%) выше 99-го перцентиля. Повышение уровня тропонина I независимо предсказало более высокую смертность и сердечно-сосудистые события в когорте пожилых людей в этом исследовании. Вызванное физической нагрузкой повышение уровня тропонина может быть не физиологической реакцией на физические нагрузки, а ранним маркером сердечно-сосудистых осложнений. До сих пор актуально то, что для всех тропониновых тестов нет регламентирующих документов относительно конкретных критериев того, как должен определяться 99-й перцентиль [24], таким образом, 99-й перцентиль различен для тропонинов разных производителей, что приводит к

несопоставимости полученных данных. Разница в концентрации TnI в сыворотке крови одного и того же человека при использовании разных тест-систем может отличаться в 10 и более раз [131]. В мультицентровом исследовании сравнили определение TnI у группы здоровых людей на трех моделях анализаторов разных фирм производителей «Architect TnI», «Access TnI» и «ADVIA Centaur XPT» в результате получен разброс в 30% в результатах лабораторного анализа [44]. В исследовании Kavsak P.A. et al. (2018) сопоставили данные измерения концентрации высокочувствительного TnI на двух приборах «Abbott TnI» и «Beckman Coulter TnI», в результате у 6,5% пациентов отмечены различия по уровню TnI в 3 и более раз [74]. В качестве примера несопоставимости результатов, полученных при измерении тропонина I на разных приборах, приведены данные по отчету контроля качества «Unity Worldwide Report» за февраль 2021 года среди иммунохимических анализаторов, которые отображены в таблице. В качестве контрольного материала использовали «Liquichek Cardiac Markers Plus LT» лот 67610 срок годности до 31.10.2021 (BIO-RAD, США). Исходя, из представленных в таблице данных виден разброс показателей контроля качества у разных производителей тест систем на TnI в десятки раз, это приводит к тому, что определение уровня тропонина у одного и того же пациента в разных лабораториях различны (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнение контроля качества на различных анализаторах при определении Тропонина I с использованием контрольных сывороток «Liquichek Cardiac Markers» лот 67610 срок годности до 31.10.2021 (BIO-RAD, США)

Модель анализатора	Уровень 1 нг/л	Уровень 2 нг/л	Уровень 3 нг/л
Abbott ARCHITECT iSystems (STAT) (Troponin hs)	63.08	1552	7087
Beckman Coulter Access	38.51	650,7	3799

Продолжение табл.1			
Beckman Coulter UniCel	43.50	604.9	3738
LSI PATHFAST (Mitsubishi)	68.58	-	12839
Mindray CL Series	67.45	908.6	6576
Siemens ADVIA Centaur Systems	87.34	2130	16060
VITROS Microwell Series	155.7	1561	12962
Roche cobas 6000/8000	300.0	382.2	3469

Также приведены результаты по контролю качества для тропонина Т. Представленные данные контроля качества по лабораторным тестам на тропонин Т свидетельствуют, о том, что проблема стандартизации также существует и для тропонина Т, отмечается разброс результатов по контролю качества даже для тест-систем, в которых используются похожие антитела у одного и того же производителя реагентов и оборудования (таблица 2).

Таблица 2.

Сравнение контроля качества на различных анализаторах при определении Тропонина Т с использованием контрольных сывороток «Liquichek Cardiac Markers» лот 67610 срок годности до 31.10.2021

(BIO-RAD, США)

Модель анализатора	Уровень 1 нг/л	Уровень 2 нг/л	Уровень 3 нг/л
Roche cobas 6000/8000	84.8	32.9	1878
Roche cobas e 801	138.1	420.5	2306
Roche Elecsys / cobas e 411	48.49	245.3	1676
Radiometer AQT90 FLEX	111.2	480.0	3108

При проведении операций на сердце повреждение миокарда может произойти в результате многочисленных факторов [129, 50], поэтому в

послеоперационном периоде часто отмечается повышенный уровень кардиомаркеров. Степень повышения зависит от вида и объема операции, от исходного состояния миокарда и наличия сопутствующей патологии у пациента [65, 84]. Причины повышения кардиомаркеров при кардиохирургических операциях:

- механическая травма (в результате стернотомии, прямой травмы миокарда вследствие разреза или ушивания хирургической иглой и других манипуляций на сердце руками хирурга) [66];
- ишемия миокарда (в результате пережатия аорты или неадекватной защиты миокарда, тромбообразования, спазма сосудов, недостаточности или перегиба трансплантата, атероэмболии коронарных артерий) [79];
- искусственное кровообращение (применение ИК приводит к активации системы комплемента и свертывающей системы крови, а применение инфузионных препаратов приводит к перерастяжению стенок миокарда объемом [129]);
- послеоперационный и оксидативный стресс у пациента (в результате происходит выброс в кровь большого количества катехоламинов [50], активация общего воспалительного ответа, метаболические изменения и нарушение кислотно-щелочного равновесия [67]).

Повышение тропонина Т или I наблюдается практически у всех пациентов после проведения оперативного вмешательства на сердце. Данные по динамике в послеоперационном периоде противоречивы. Интерпретация изменений концентрации тропонина в послеоперационном периоде, при отсутствии изменений на ЭКГ, ангиографии, компьютерной томографии вызывает затруднения из-за использования различных тестовых систем для определения тропонина и введения новых высокочувствительных тестов [34]. В ряде исследований показано, что повышение уровня тропонина отмечается через 24 - 48 ч после операции и рекомендуется использовать эти временные рамки для диагностики интраоперационного ОИМ [141, 79]. По данным клинического исследования Alam S.R. et al. (2017) показано, что для

постановки диагноза инфаркта миокарда 5 типа оптимальным является исследование уровня тропонина I в крови пациента дважды, через 6 часов и 24 часа после операции, в сочетании с ЭКГ-признаками инфаркта. Также в этом исследовании продемонстрировано, что значительное высвобождение TnI после операции не связано с ОИМ по данным магнитно-резонансной томографии, а вызвано в основном обратимой травмой миокарда [26]. Очевидно, что определение уровня тропонина только в какой-то определенный временной период, может быть недостаточным для диагноза ОИМ тип 5 и выбора тактики лечения. При применении рекомендаций ESC/ACCF/АНА/WHF в 2018 г, частота постановки диагноза ОИМ типа 5 составляет от 5% до 14%, в то время как использование магнитного резонанса для обнаружения новой потери жизнеспособности миокарда увеличивает частоту постановки диагноза ОИМ до 30% [26]. Таким образом, постановка диагноза ОИМ типа 5, по данным в рекомендациях уровню тропонина может вызывать затруднения у клиницистов. В 2018 году Европейское общество кардиологов с группой сердечно-сосудистых хирургов предложило новое определение интраоперационного ОИМ, которое учитывает изолированное повышение либо двух лабораторных маркеров - креатинкиназы-МВ, либо тропонина в течение 48 ч после АКШ [135]. Предлагается использовать в качестве порога не 99-й перцентиль, а ввести понятие верхнего референтного уровня. Таким образом, для постановки диагноза ОИМ типа 5 рекомендовано использовать изолированное 10-кратное превышение верхнего референтного уровня для СК(МВ) или 5-кратное превышение, но с подтверждением ишемии миокарда на ЭКГ (новые патологические Q-волны или новые проявления блокады левой ножки пучка Гиса). Для сердечных тропонинов рекомендовано 70-кратное превышение верхнего референтного уровня изолированно или 35-кратное и более превышение с подтверждением ишемии миокарда на ЭКГ. Изолированное повышение концентрации тропонина для TnT более 7 раз и для TnI более 20 раз верхнего референтного уровня в течение 48 часов после операции при

отсутствии ЭКГ или ангиографических, или визуализации данных подтверждающих ОИМ, может свидетельствовать о прогностически значимом интраоперационном повреждении миокарда, и требует дополнительной клинической оценки для постановки диагноза ОИМ типа 5. Данные пороговые уровни были выбраны произвольно, поэтому требуют дальнейшего исследования. Следует обратить внимание на то, что верхний референтный уровень зависит от тест-системы используемой для определения тропонина, поэтому в каждой лаборатории определяется свой референтный уровень. Также важно отметить, что изолированное повышение концентрации тропонина ниже установленного порога, может иметь клиническое значение, но меньше влияет на летальность после АКШ. Для поколения высокочувствительных тестов на тропонин, пороговый уровень повышения в послеоперационном периоде остается нерешенным [100]. Так как, в вышеперечисленных исследованиях использовались различные поколения наборов для определения тропонинов, но не применялись высокочувствительные, поэтому полученные данные не применимы для высокочувствительных тестов.

Известно, в международных рекомендациях не разработано практических нормативов для оценки динамики кардиомаркеров для всех видов кардиохирургических операций, кроме АКШ и ЧКВ. Поэтому нет единого мнения как лучше оценить динамику кардиомаркеров в послеоперационном периоде, в какое время оптимально проводить взятие крови, а также о том, как применить полученные лабораторные данные для ведения пациента и прогноза течения послеоперационного периода.

1.2.3. Мозговой натрийуретический пептид – лабораторный показатель функционального состояния сердца, клиническое значение при кардиохирургических вмешательствах

Проведение кардиохирургических операций вызывает не только повреждение сердца, но и влияет на его функцию. Одним из лабораторных

показателей, с помощью которого можно оценить функцию миокарда, является мозговой натрийуретический пептид (МНП). МНП - это пептидный гормон, а не структурный белок кардиомиоцитов [82]. Состоит из 32 аминокислот соединенных в кольцо, такое конформационное изменение формы молекулы возможно благодаря образованию дисульфидной связи между двумя остатками цистеина, связь хоть и является ковалентной, но из-за высокой скорости окислительно-восстановительных реакций в организме легко разрушается, поэтому пептид может изменять свою форму (рисунок 5).

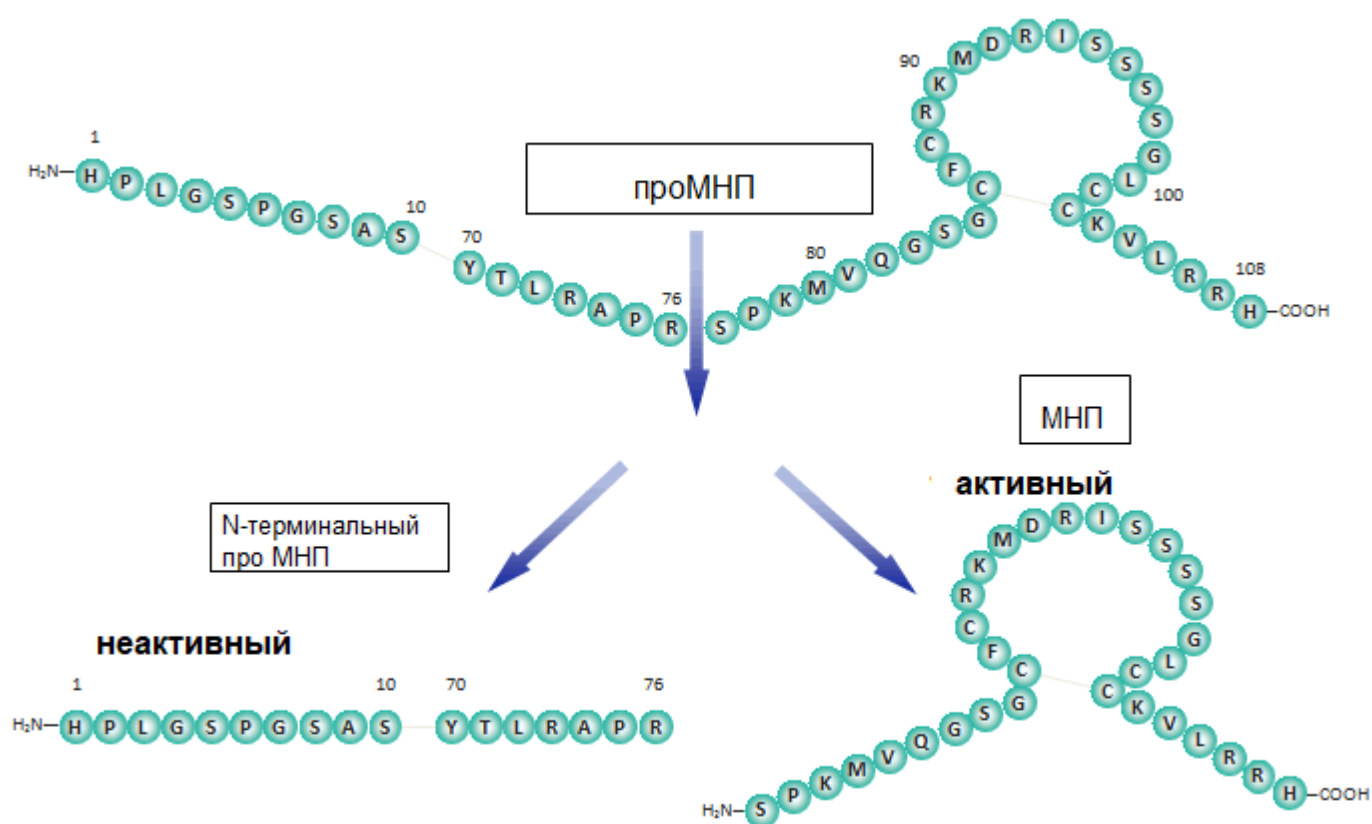


Рисунок 5. Расщепление молекулы проМНП на активный гормон МНП и неактивный N-терминальный проМНП.

Ген, отвечающий за синтез МНП, находится в гранулах желудочков, у человека расположен на первой хромосоме и кодирует синтез предшественника про-МНП из 108 аминокислот. МНП 1-32 и NT-проМНП 1-76 появляются в результате протеолитического расщепления проМНП в соотношении 1:1. Натрийуретические пептиды хранятся в гранулах в виде

прогормонов, которые перед поступлением в кровоток расщепляются на активный пептидный гормон и биологически неактивный N-терминальный пептидный фрагмент. Внутриклеточные механизмы синтеза, накопления и выведения проМНП до конца не изучены. Физиологически пусковым механизмом, вызывающим экспрессию гена, индуцирующего синтез пептида, является увеличение конечного диастолического внутрижелудочкового давления или перерастяжение стенок левого желудочка [154]. В миокардиальных клетках желудочков находятся гены, отвечающие за синтез МНП, которые активируются при нарушении подвижности, а также при повышении давления и напряжения стенки желудочков [124]. В кровотоке циркулирует как активная форма пептида, так и неактивная. Выполняет ли NT-проМНП какую-либо физиологическую функцию, остается неизвестным. В настоящее время этот фрагмент считают побочным продуктом, образующимся при созревании активного гормона МНП. Молярная концентрация NT-проМНП в плазме в несколько раз выше, чем концентрация МНП, это обусловлено более низким клиренсом NT-проМНП из кровотока.

Пептид выводится из организма двумя путями: первый связан с активацией рецепторов типа C, второй – посредством протеолиза с помощью фермента нейтральной эндопептидазы, а затем выводится почками из организма, время полужизни МНП около 20 минут [52]. Долгое время считалось, что МНП и NT-проМНП являются основными молекулярными формами, присутствующими в циркуляции. Однако было обнаружено, что лишь малая часть циркулирующего МНП состоит из МНП 1-32 аминокислотного фрагмента, который первоначально считался основной формой пептида. Показано, что в плазме больных сердечной недостаточностью в результате протеолиза в кровеносном русле МНП 1-32 присутствует совместно с различными N - и C-концевыми усеченными формами МНП, то есть МНП 3-32, МНП 4-32, МНП 5-32, МНП 5-31, МНП 1-26 и МНП 1-25 [56]. Все еще остается открытым вопрос о том, являются ли все эти формы МНП одинаково

биологически активными. Дополнительно в крови циркулирует интактный нерасщепленный проМНП, который тоже детектируется в современных лабораторных тест-системах как часть общего МНП, так как оба пептида имеют одинаковый аминокислотный участок полипептидной цепи. Современные иммунохимические методы определяют уровень МНП, который включает в себя как общий уровень проМНП, так и все формы МНП, в результате истинная концентрация гормона неизвестна. Наиболее распространенными коммерческими методами измерения МНП, используемыми в клинических лабораториях, являются иммунохимические анализы сэндвич-типа. Аналитической проблемой всех тест систем для определения МНП, является то, что производители используют разные антитела и калибраторы. Эти методы обычно используют два антитела, специфичные для двух отдаленно расположенных эпитопов пептидной цепи МНП. Одно из этих антител всегда специфично для интактного цистеинового кольца, а другое специфично либо для С-конца пептида (например, Abbott «ARCHITECT iSystems»), либо для N-конца (например, Beckman Coulter «Access»). Вероятно, что анализы с использованием антител, специфичных к самому С-концу молекулы, не должны измерять пептиды, которые деградируют в этой части молекулы. Аналогично, анализы с использованием антител, специфичных к N-концевой части, не должны измерять связанные с пептиды, усеченные в этой части молекулы [55]. Кроме этого концентрация МНП в крови изменяется в течении суток, так как это гормон, и он синтезируется в организме парциально. Образцы крови для анализа пептида требуют соблюдения правил преаналитики, забор проводят строго в пластиковых пробирках, поскольку МНП нестабилен в стеклянных пробирках из-за активации калликреина [142]. Плазма ЭДТА является единственным рекомендуемым образцом для анализа МНП, в плазме пептид стабилен при хранении при комнатной температуре в течение 24 часов. Для увеличения времени хранения можно добавить ингибиторы протеаз. NT-проМНП стабилен при хранении в сыворотке, гепаринизированной плазме или

ЭДТА-плазме при комнатной температуре или при 4°C в течение 72 ч или при -80°C в течение 1 года [51].

Физиологическое действие пептида включает регуляцию сосудистого тонуса путем активации гуанилатциклазы после связывания натрийуретического пептида с рецептором и продукцию прямого эндотелий-зависимого оксида азота [114]. По данным Jung J.H. et al. (2018), МНП активирует продукцию NO эндотелием сосудов, в результате чего происходит расслабление клеток гладкой мускулатуры и расширение сосудистого русла. МНП действуют также на скорость выведения воды почками, за счет влияния на синтез ренина и альдостерона [48]. Кроме эндокринного оказывает важное аутокринное действие на сердце и коронарное кровообращение: тормозит пролиферацию фибробластов, гипертрофию кардиомиоцитов, обладает цитопротекторным и противоишемическим эффектами. Было установлено, что уровень пептида в плазме повышается с возрастом и выше у женщин [142, 39, 43], кроме этого, повышение в крови МНП может спровоцировать проведение тредмил-теста даже у здоровых молодых людей [76]. В литературе также отмечено повышение уровня при почечной недостаточности, поскольку нарушение функции почек может быть причиной накопления в крови биологически неактивного пептида [7].

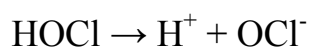
По данным исследований после операций на сердце происходит увеличение концентрации маркера [113], но механизм этого повышения до конца не изучен. В клинической практике мозговой натрийуретический пептид применяется для диагностики и оценки тяжести сердечной недостаточности [107], в дифференциальной диагностике одышки сердечного и легочного генеза [22]. Клинически значимый уровень пептида для диагностики сердечной недостаточности составляет 100 пг/мл [154]. Применение маркера у кардиохирургических пациентов активно изучается. В результате исследований показано, что незначительные повреждения миокарда во время операции, которые не ухудшают результаты самой

операции, могут быть пусковым механизмом для ремоделирования сердца, определяющего развитие сердечной недостаточности в послеоперационном периоде [52]. Причины повышения пептида после операции на сердце не совсем понятны. По данным исследований, одним из основных пусковых механизмов запускающим выработку маркера, является повышенное давление наполнения левого желудочка [119, 1]. Однако, по мнению других авторов, ключевым механизмом является ишемия миокарда, индуцированная пережатием аорты, которая приводит к повышению концентрации МНП [113, 36]. Результаты клинических исследований показывают, что на уровень маркера также возможно, влияет искусственное кровообращение и кардиopleгия [93, 112]. В литературе встречаются противоречивые данные о послеоперационной динамике маркера. Наиболее часто максимальное повышение МНП отмечено через 24 часа после операции [113, 16]. В исследовании Wang B. et al. (2015) пик повышения концентрации пептида наблюдали на 4-й день после операции АКШ [145]. В исследовании Avidan M.S. et al. (2001) было показано, что после снятия зажима с аорты, концентрация маркера сначала снижается, а после реперфузии миокарда увеличивается [30]. Можно предположить, что отсроченный подъем уровня пептида связан с механизмом синтеза, так как в отличие от предсердного натрийуретического пептида, он не хранится во внутриклеточных везикулах и этим объясняется отсроченный максимум повышения. Другими возможными механизмами, способствующими повышению послеоперационного уровня МНП, являются острые изменения систолической или диастолической функции после кардиохирургических операций и нейрогормональная компенсация сердечной дисфункции. Повышенный дооперационный уровень МНП прогнозирует сердечно-сосудистые осложнения в послеоперационном периоде, например нарушение ритма [93], увеличение длительности и дозировки инотропной поддержки [3, 9]. По данным Bruce G.J. et al. (2013), дооперационная концентрация МНП более 99,5 пг/мл является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, а

концентрация более 448 пг/мл - смерти у кардиохирургических пациентов [37]. Авторы клинического исследования Suttie S. et al. (2021) предположили, что уровень в первые сутки после операции более 171 пг/мл способствует раннему выявлению интраоперационного повреждения миокарда, чем изолированные уровни до операции [80]. У пациентов с ИБС после проведения АКШ уровень пептида до операции более 117 пг/мл прогнозирует развитие кардиальных осложнений в раннем послеоперационном периоде [12]. По данным Козлова И.А. и др. (2015), прогностически благоприятным для прогноза осложнений в послеоперационном периоде, является уровень пептида до операции менее 100 пг/мл, в среднем диапазоне от 30 до 70 пг/мл [9]. В исследовании Бахарева Ю.А и др. (2018), предлагается использовать не определенный уровень биомаркера, а кратность превышения в первые 24 часа после операции по отношению к дооперационному уровню для прогнозирования послеоперационных осложнений [3]. Из анализа литературы можно сделать вывод что, использование результатов единичного измерения уровня МНП только после операции не может дать точную информацию о причине этого повышения. Следует учитывать, что МНП является маркером повышения внутрисердечного давления, но не указывает на механизм развития этого повышения. Исследование послеоперационной динамики маркера поможет выяснить функциональное состояние миокарда после проведения кардиохирургических операций. МНП более чувствителен, специфичен и точен в выявлении дисфункции миокарда, чем эхокардиография [80]. Поэтому применение этого пептида для оценки влияния интраоперационного повреждения миокарда на функционирование сердечной мышцы после операции является очень актуальной задачей.

1.2.4. Миелопероксидаза – лабораторный маркер воспаления у кардиохирургических пациентов в оценке повреждения миокарда

В настоящее время значительное внимание уделяется поиску лабораторных показателей для оценки влияния воспаления на повреждение миокарда. По последним исследованиям, одним из таких маркеров является миелопероксидаза [132]. Миелопероксидаза представляет собой гемсодержащий гликопротеин с массой 146 kDa и является бактерицидным ферментом, вырабатываемый нейтрофилами и моноцитами [125]. МПО катализирует реакции окисления в присутствии перекиси водорода, образуя в большом количестве гипохлорную кислоту (HOCl) [99].



Кроме того, система МПО/HOCl может генерировать ряд вторичных продуктов окисления, таких как 3-хлортирозин, тирозильные радикалы, гидроксифенилацетальдегид, которые могут инициировать перекисное окисление липидов и запускать модификацию мембранных белков [104]. Поверхность миелопероксидазы содержит много катионов, что облегчает взаимодействие МПО с различными отрицательно заряженными поверхностями белков, включая поверхности как бактериальных, так и эндотелиальных клеток, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина А и церулоплазмينا [41]. Известно, что катализируемые МПО реакции участвуют во всех стадиях патогенеза ишемической болезни сердца, от начальной эндотелиальной дисфункции до развития зрелой атеросклеротической бляшки [132]. Резкое повышение концентрации МПО у пациента может быть вызвано дестабилизацией бляшки непосредственно перед ее разрывом [96]. Выявлено, что МПО приводит к дисфункции эндотелия и вазоконстрикции, нарушая метаболизм оксида азота [78]. Показано, что у пациентов с высокой концентрацией маркера в плазме чаще наблюдается эндотелиальная дисфункция. Фермент участвует в окислении липопротеидов низкой плотности, которые активно поглощаются

макрофагами в отличие от неокисленных. Вследствие чего формируются пенистые клетки, которые делают атеросклеротическую бляшку нестабильной и склонной к разрыву [132].

По литературным данным, отмечена корреляция уровня МПО и степени поражения сосудов у пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий [78, 33]. В исследовании Rebeiz A.G. et al. (2011) установлено, что концентрация МПО в плазме помогает выявить коронарный стеноз у пациентов с нормальным уровнем тропонина, поэтому повышенный уровень маркера может прогнозировать развитие ОИМ [110]. Поэтому также показано, что миелопероксидаза может использоваться в качестве диагностического маркера для стратификации риска у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с острым коронарным синдромом, для оценки тяжести ИБС и нестабильности атеросклеротической бляшки [101, 132, 109]. Прогностическая ценность МПО не зависит от системного воспаления, т.к. высокие уровни фермента определяются у больных со средними и низкими значениями С-реактивного белка [155]. Выявлено, что концентрация маркера выше у пациентов с длительным течением ИБС, чем у пациентов в начале заболевания и коррелирует с тяжестью заболевания [120]. В исследованиях показано, что концентрация МПО быстро увеличивается после появления ангиозных болей при ОИМ в первые часы и снижается в течение первых суток [61]. Отмечено, что уровень миелопероксидазы не зависит от возраста, наличия гиперхолестеринемии, курения, сахарного диабета, гипертонии [75]. Миелопероксидаза была использована для оценки ишемически-реперфузионного повреждения миокарда во время АКШ [27]. Исследование Буненкова Н.С. и др. (2017) показывает, что МПО в отличии от маркеров некроза миокарда имеет большую чувствительность для оценки ишемически-реперфузионного повреждения и повышается в течение нескольких минут в пробах крови, взятых из коронарного синуса [5]. По данным Stankovic S. et al. (2012) можно сделать вывод, что определение маркера возможно использовать совместно с определением тропонина для

прогноза летальности после реваскуляризации миокарда через 24 часа после операции [127]. Следует отметить, что в литературе недостаточно данных о использовании МПО у кардиохирургических пациентов для оценки влияния воспалительного ответа на повреждение миокарда, развитие осложнений в послеоперационном периоде. Поэтому требуется дальнейшее изучение возможности применения этого маркера в оценке интраоперационного повреждения миокарда.

Для определения концентрации МПО разработаны иммуноферментные методы. Фирмы производители коммерческих наборов, используют различные моноклональные антитела к разным антигенным участкам МПО [40]. Это приводит к аналитическим проблемам в диагностике и служит причиной расхождений в полученных данных, кроме того, очень важен преаналитический этап, правильное взятие материала для исследования и хранение. Выявлено, что концентрация МПО в плазме увеличивается со временем, если пробирка с кровью хранится при комнатной температуре [40]. Поэтому, рекомендуют производить взятие крови только в пробирки с ЭДТА, если невозможно сразу же произвести определение маркера, то кровь необходимо отцентрифугировать и аликвотировать для заморозки. Очевидно, что из-за того, что в исследованиях используют различные реагенты и методы определения фермента, интерпретация пороговых значений и референтных интервалов для данного маркера затруднена, также сложно сопоставить результаты измерений различных авторов.

1.3. Лабораторные показатели в оценке кардиопротективного эффекта ишемического preconditionирования

В настоящее время разработано много методов для дополнительной защиты сердца от повреждения во время операции [133], наиболее перспективным являются использование различных способов preconditionирования миокарда [64], а именно ишемического preconditionирования миокарда (ИПК). Впервые этот метод был описан

Murry С.Е. et al. (1986). Метод был практически реализован в лабораторных условиях на крысах, в результате получено достоверное снижение зоны повреждения миокарда, после предварительной кратковременной ишемической подготовки (четыре эпизода пережатия коронарной артерии, чередующиеся пятиминутными периодами реперфузии) перед длительным периодом ишемии [94]. Несмотря на выраженную кардиопротективную эффективность ИПК [58], до сих пор остается актуальным вопрос клинического применения этого метода на практике. В настоящее время выполнены много работ по изучению эффективности ИПК в кардиохирургии, но результаты неоднозначны. Одни авторы, отмечают улучшение функции миокарда [6], сердечного индекса после операции и снижение инотропной поддержки, уменьшение частоты послеоперационных осложнений [152], более низкие уровни лабораторных показателей в крови [68]. В других работах сообщается об отсутствии достоверных различий по уровню кардиомаркеров в экспериментальной и контрольной группе, а также достоверных различий в использовании инотропных препаратов у этих пациентов [152]. Отмечено, что ИПК может усиливать тканевую ишемию, приводя к более высокой концентрации лактата и повышению концентрации СК (МВ) в крови [106]. Этот факт сдерживает более широкое внедрение методики ИПК в хирургическую практику [152]. Большинство исследований применения ИПК проводили на лабораторных животных (крысы, кролики, свиньи). Для оценки повреждения миокарда в основном использовали тропонин Т или I, но строение молекулы тропонина животных отличается от человеческого, а для его измерения применяли наборы реагентов для определения человеческого тропонина. Кроме того, референтные диапазоны для лабораторных показателей рассчитаны с учетом мышечной массы сердца человека, которая намного больше, чем у лабораторных животных таких как крысы и мыши [6]. ИБС у человека всегда сопровождается воспалением, что трудно создать в экспериментальной модели и практически всегда ИБС у человека сопровождается сопутствующей патологией. Во многом

неоднозначность полученных результатов в исследованиях могут быть объяснены относительно небольшим количеством пациентов, отсутствием единого протокола прекондиционирования (так как применяются разные временные рамки пережатия и реперфузии, а также кратность), неправильным подбором пациентов для исследований и различиями в самом дизайне исследования.

В данный момент не разработано практических рекомендаций для оценки эффективности защиты миокарда с помощью лабораторных показателей. Таким образом, проведение дополнительных исследований по изучению потенциала ИПК у кардиохирургических больных, и практических рекомендаций по применению лабораторных показателей остается актуальной задачей.

Заключение по главе 1

В оценке интраоперационного повреждения миокарда можно выделить две группы лабораторных показателей. Первая группа — это непосредственно маркеры повреждения кардиомиоцитов, то есть попадающие в кровоток при разрушении клетки, такие как сердечные тропонины, креатинкиназа (МВ), миоглобин. Вторую группу лабораторных показателей, можно отнести к косвенным маркерам повреждения миокарда. Это мозговой натрийуретический пептид, который отражает влияние интраоперационного повреждения на функциональное состояние сердечной мышцы и концентрация миелопероксидазы, которая отражает влияние воспалительного ответа на степень повреждения миокарда во время операции. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, до сих пор нет единого мнения по использованию этих лабораторных показателей в клинической практике, а также работ, посвященных взаимосвязи между этими лабораторными показателями у кардиохирургических пациентов при разных видах операций на сердце.

Кардиомаркеры обладают разной специфичностью и чувствительностью. Нет единого мнения какой из лабораторных показателей

является оптимальным для определения степени интраоперационного повреждения миокарда. Тропонины являются «золотым стандартом» в диагностике ОИМ, но есть несколько проблем, а именно остается нерешенной аналитическая проблема тест-систем для определения тропонинов, вследствие использования различных антител к разным участкам молекулы тропонина у разных производителей, используются разные калибраторы и контрольные материалы, а также отличаются данные 99-го перцентиля. Это приводит к тому, что нет единого порогового значения для всех тропониновых тестов, а значит нет стандартизации методов как для научных исследований, так и для рутинной практики. Проблема чувствительности между тропонином Т и I остается также нерешенной, большинство работ, анализирующих вопросы поиска биомаркеров, используют разные тест-системы, что не дает возможности привести исследования к общим выводам.

Динамика кардиомаркеров при ОИМ, имеет отличия от таковой после проведения операций на сердце, поэтому остается открытым вопрос поиска наиболее оптимального маркера в оценке интраоперационного повреждения миокарда, а также правильная интерпретация данных полученных в результате лабораторного анализа. На основании последних рекомендаций по диагностике инфаркта миокарда ESC/ACCF/АНА/WHF 2018г., выделен ОИМ тип 5А после проведения аортокоронарного шунтирования, но для других видов кардиохирургических операций рекомендаций нет, также нет четких указаний по времени взятия крови у пациента в послеоперационном периоде.

Проведенный анализ литературных данных позволил сделать вывод, что мониторинг маркеров повреждения миокарда помогает оценить эффективность методов защиты миокарда во время операции. Но из-за аналитических проблем, а именно различные периоды времени для взятия крови, определение разных лабораторных показателей, использование разных тест-систем в научных

работах для получения достоверной информации необходимы дополнительные исследования и систематизация полученных данных.

Применение лабораторных методов повышает объективность постановки диагноза. Преимуществом использования кардиомаркеров для оценки повреждения миокарда во время операции является их доступность, малоинвазивность, нетрудоемкость, а также занимает малое количество времени. Рациональное использование и грамотная оценка лабораторных показателей позволит определить степень повреждения миокарда, скорректировать лечебную тактику и помочь в постановке правильного диагноза пациенту клиницистом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп больных

В исследование было включено 109 пациентов. Для решения поставленных задач сформировано 3 исследуемых группы. Пациентам выполняли реваскуляризацию миокарда или протезирование аортального клапана в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2012 г. по 2017 г. Клиническая часть была выполнена под руководством заведующего НИЛ биопротезирования и кардиопротекции к.м.н. Д.И. Курапеева. Все лабораторные исследования проводили в центральной клинικο-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Группа 1 (ИПК+АКШ) - проводили плановую операцию АКШ с применением метода ишемического preconditionирования. Группа 2 (АКШ) - только плановая операция АКШ. Количество сформированных дистальных анастомозов было сопоставимо. В группе 1: n=2 (7%) – 1 шунт; n=1 (3%) - 2 шунта; n=17 (59%) - 3 шунта; n=7 (24%) – 4 шунта; n=2 (7%) -5 шунтов. В группе 2: n=4 (6%) – 1 шунт; n=7 (11%)–2 шунта; n=33 (55%) – 3 шунта; n=16 (26%) – 4 шунта; n=1 (2%) – 5 шунтов. В группе 3 (ПАК) проводили плановое протезирование аортального клапана, статистически значимые различия между группами по возрасту отсутствовали ($p>0,05$). Недостаточность кровообращения определялась по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации (NYHA). Сократительная функция миокарда оценивалась по показателям фракции выброса левого желудочка (эхокардиография). Гемодинамически значимым считался стеноз более 70% по данным коронарографии (таблица 3).

Таблица 3

Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании
(n=109)

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 искусствен. кровообращ., мин.	91±32	90±28	139±31	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,001

Критерии включения пациентов в исследование. В группу 1 (ИПК+АКШ) и в группу 2 (АКШ) включено 89 пациентов, мужского пола с верифицированным диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III ф.к., гипертоническая болезнь III ст., ХСН, с доказанным трехсосудистым и более поражением коронарного русла. Все пациенты имели стенокардию не менее III функционального класса согласно классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS). В группах 1 и 2 отсутствовали статистически достоверные отличия по функциональному классу хронической сердечной недостаточности и сопутствующей патологии.

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. Для операции АКШ: фракция выброса менее 50%, нестабильная стенокардия. Для операции протезирования аортального клапана: ХСН IV ФК по NYHA, фракция выброса менее 40%, аневризма аорты.

В группе 1 (ИПК+АКШ) и в группе 2 (АКШ) проводили плановую операцию АКШ в соответствии с протоколом, утвержденным ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Операцию проводили с использованием аутоартериальных трансплантатов из внутренней грудной и лучевой артерии, аутовенозных шунтов в условиях искусственного кровообращения и кровяной изотермической кардиopleгии. В группе 1 (ИПК+АКШ) перед операцией АКШ проводили ишемическое preconditionирование 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) контрольная - стандартная подготовка к операции АКШ в условиях искусственного кровообращения и изотермической кровяной кардиopleгии. 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, гипертоническая болезнь II-III степени, проводили стандартную операцию по замене аортального клапана в соответствии

протоколом, утвержденным ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и кристаллоидной кардиopleгии в соответствии с протоколом. Дизайн исследования (Рисунок 6).

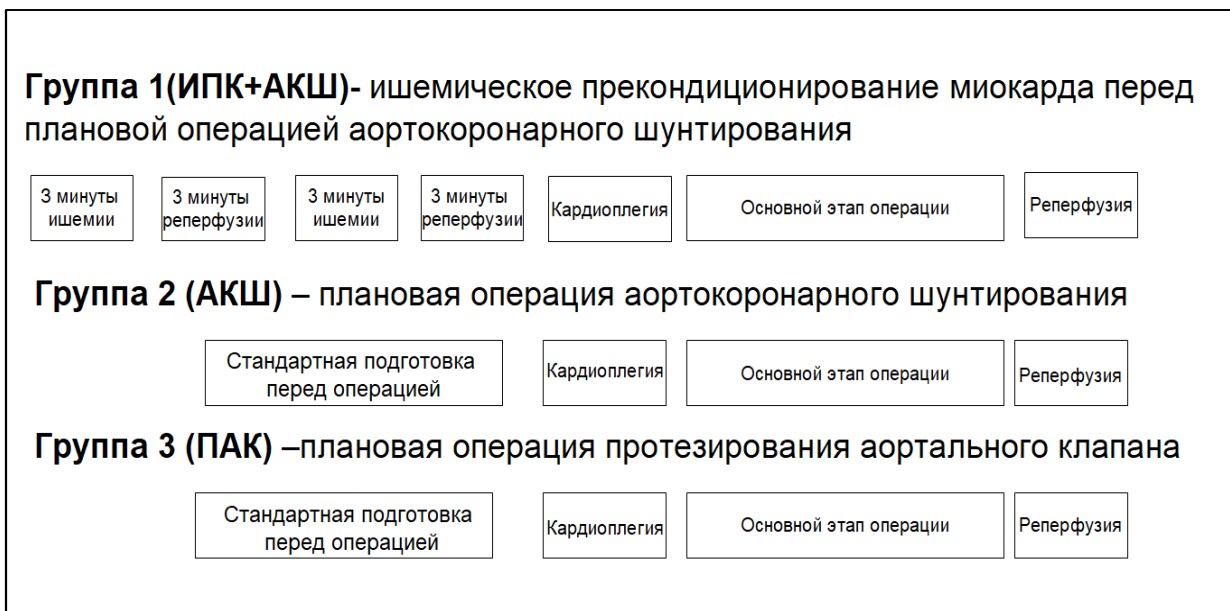


Рисунок 6. Дизайн исследования.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, как контролируемое, рандомизированное, одноцентровое исследование. Для распределения пациентов по группам применяли метод конвертов, таким образом, осуществляли случайное распределение пациентов по группам и контроль за процедурой рандомизации.

Всем пациентам проведены лабораторные исследования, на разных этапах операции и в послеоперационном периоде. Были измерены следующие лабораторные показатели (таблица 4).

Таблица 4.

Лабораторные показатели и время взятия крови у пациентов, принимавших участие в исследовании (n=109)

Взятие крови для определения тропонина I (сыворотка)		Взятие крови для определения тропонина T (сыворотка)		Взятие крови для определения СК(МВ) по массе (сыворотка)	
Номер точки	Время до/после операции	Номер точки	Время до/после операции	Номер точки	Время до/после операции
1 точка	до операции	1 точка*	до операции	1 точка*	до операции
2 точка	2 ч после/оп.	2 точка*	2 ч после/оп.	2 точка*	2 ч после/оп.
3 точка	6 ч после/оп.	3 точка*	12 ч после/оп.	3 точка*	6 ч после/оп.
4 точка	12 ч после/оп.	4 точка*	48 ч после/оп.	4 точка*	12 ч после/оп.
5 точка	24 ч после/оп.	5 точка*	7 дн. после/оп.	5 точка*	48 ч после/оп.
6 точка	48 ч после/оп.	-	-	-	-
7 точка*	7 дн. после/оп.	-	-	-	-
Взятие крови для определения миоглобина (сыворотка)		Взятие крови для определения МНП (плазма с ЭДТА)		Взятие крови для определения МПО (плазма с ЭДТА)	
1 точка*	до операции	1 точка	до операции	1 точка*	до операции
2 точка*	2 ч после снятия зажима аорты	2-3 точка	24 ч и 48 ч после операции	2 точка*	24 ч после операции
3 точка*	2 ч после/оп.	4 точка*	7 дн. после/оп.	-	-
Взятие крови для определения С-реактивного белка (сыворотка)		Взятие крови для определения лактата (цельная кровь)*			
1 точка*	до операции	перед поступлением в палату интенсивной терапии и каждые 3-6 часов в палате интенсивной терапии в первые сутки после операции			
2 точка*	24 ч после операции				

Примечание: *только для группы 1(ИПК+АКШ) и группы 2 (АКШ)

Методика оценки показателей клинического течения. Изучение клинического течения послеоперационного периода включало: продолжительность нахождения пациентов в отделении анестезиологии и

реанимации; наличие инотропной поддержки; продолжительность пребывания в стационаре; изучение осложнений после операции в период до 7 дней.

2.2. Материал исследования

В работе использовали цельную кровь, сыворотку и плазму крови. Для исследования уровня лактата забирали венозную кровь из периферического венозного катетера. Кровь для исследования на другие лабораторные показатели забирали из локтевой вены в пробирки типа «Vacutainer» с активатором свертывания для получения сыворотки или с ЭДТА для получения плазмы. Полученную пробу центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин, отделяли сыворотку или плазму. Во время всего исследования для сбора использовались пробирки одного типа.

2.3. Реактивы

Определение концентрации тропонина I. Использовали набор «STAT Troponin I» фирмы «Abbott Laboratories» (США) для проведения двухступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМIA) с использованием гибких протоколов анализа Chemiflex. На первом этапе смешивали образец и парамагнитные микрочастицы с сенсibilизированными антителами к сердечному TnI человека, TnI присутствующий в образце, связывается с микрочастицами сенсibilизированными антителами к TnI. На второй стадии после инкубации и промывки добавляли акридин-меченный конъюгат антител к TnI. Затем, после следующего цикла инкубации и промывки в реакционную смесь добавляли претриггерный и триггерный растворы. Получаемую в результате хемилюминесцентную реакцию измеряли в относительных световых единицах. Между количеством TnI, присутствующего в образце и относительными световыми единицами существует прямая зависимость. Концентрацию TnI определяли с использованием стандартной кривой, созданной по результатам анализа калибраторов с известными

концентрациями TnI. Реагент 1 с микрочастицами, сенсibilизированными мышинными моноклональными антителами к тропонину I, в TRIS-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 2 с акридин-меченым конъюгатом антител (мышинных моноклональных) к тропонину I в МЕС-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 3 «Specimen Diluent» разбавитель образцов, содержащий протеиновый стабилизатор в TRIS-буфере. Единицей измерения результатов были нг/л. Рекомендуемое значение 99-го перцентиля, по данным производителя, было определено как статистически эквивалентное для образцов сыворотки крови с учетом суммарного числа тестируемой популяции. Для мужчин – 33 нг/л. Воспроизводимость теста составила менее 10% общего коэффициента вариации для образцов более 200 нг/л. Аналитическая чувствительность анализа составляла более 100 нг/л при 95% доверительном интервале. Аналитическая специфичность составляла менее 0,1% перекрестной реактивности со скелетным TnI и менее 1% - с кардиальным TnC и TnT. Для калибровки набора использовали калибровочный набор «Troponin I Calibrators» («Abbott Laboratories», США), который состоит из шести лиофилизированных человеческих сывороток в шести диапазонах концентраций TnI (0 нг/л; 250 нг/л; 500 нг/л; 1500 нг/л; 10000 нг/л; 50000 нг/л). Для контроля качества тест-системы использовали контрольные материалы «Troponin I Controls» («Abbott Laboratories», США); которые изготовлены из человеческих лиофилизированных сывороток в трех диапазонах концентраций TnI (140 нг/л; 600 нг/л; 15500 нг/л).

Для измерения концентрации тропонина T в сыворотке крови использовали набор «ELECSYS Troponin T hs» фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария) двухступенчатый электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA", где применяли два вида моноклональных антител, специфичных по отношению к кардиальному TnT человека. Эти антитела распознают два эпитопа (аминокислотную последовательность в положении 125-131 и 136-147), распложенных в центральной части белка TnT, который состоит из 288 аминокислот. На первом этапе образец сыворотки инкубировали с

биотинилированными моноклональными антителами к TnT, меченные комплексом рутения, который взаимодействовал с образованием «сэндвич» комплекса. На втором этапе происходила инкубация с добавлением покрытых стрептавидином микрочастиц. Образованный комплекс связывается с твердой фазой путем взаимодействия биотина и стрептавидина. Реакционную смесь аспирировали в измерительную ячейку, где микрочастицы оседали на поверхности электрода вследствие магнитного взаимодействия. Затем несвязанные вещества удаляли с помощью промывочного раствора «Procell». После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем. Результаты определяли с помощью калибровочной кривой, получаемой специальным для данного прибора способом калибровки по двум точкам, и референсной калибровочной кривой (калибровка по 5 точкам), получаемой со штрихового кода реактива. Анализатор автоматически рассчитывал концентрацию тропонина T в каждом образце. Реагент 1 содержит микрочастицы, покрытые стрептавидином. Реагент 2 содержит биотинилированные моноклональные антикардиальные анти-тропонин T антитела в фосфатном буфере с ингибиторами протеаз. Реагент 3 содержит моноклональные антикардиальные антитропонин T мышечные антитела, меченные рутением в фосфатном буфере. Все реагенты содержат консервант. Единицы измерения в нг/л, значение 99-го перцентиля, по данным производителя - 14 нг/л. Воспроизводимость теста составила менее 10% общего коэффициента вариации для образцов более 13 нг/л. Аналитическая чувствительность анализа составила менее 3 нг/л при 95% доверительном интервале. Аналитическая специфичность составила 0,003 % перекрестной реактивности со скелетным TnT, с кардиальным TnI - 0,2 %, с TnC перекрестная реактивность составила менее 0,001%. Для калибровки набора использовали калибровочный набор «ELECSYS Troponin T» («Roche Diagnostics» Швейцария), который состоит из двух лиофилизированных человеческих сывороток в двух диапазонах концентраций TnT (18 нг/л; 4200

нг/л). Для контроля качества тест-системы использовали контрольную сыворотку «ELECSYS Troponin T hs» («Roche Diagnostics» Швейцария), которая изготовлена из человеческих лиофилизированных сывороток в двух диапазонах концентраций TnT (3 нг/л; 2500 нг/л).

Для измерения концентрации мозгового натрийуретического пептида в плазме крови использовали набор «BNP» фирмы «Abbott Laboratories» (США) для хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМIA) с гибкими протоколами анализа Chemiflex. Методика анализа идентична описанному выше определению Troponin I. Реагент 1 с микрочастицами, сенсibilизированными мышинными моноклональными антителами к МНП, в TRIS-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 2 с акридин-меченым конъюгатом антител (мышинных моноклональных) к МНП в МЕС-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 3 «Specimen Diluent» разбавитель образцов, содержащий протеиновый стабилизатор в TRIS-буфере. Единицей измерения результатов является пг/мл. Диагностический порог по данным производителя – 100 пг/мл. Воспроизводимость теста составила менее 12% при 95% доверительном интервале. Аналитическая чувствительность анализа составила менее 10 пг/мл. Аналитическая специфичность составила менее 10 пг/мл перекрестной реактивности с предсердным натрийуретическим пептидом при концентрации данного вещества 1000 пг/мл. Для калибровки набора использовали калибровочный набор «BNP Calibrators» («Abbott Laboratories», США), который состоит из шести лиофилизированных человеческих сывороток в шести диапазонах концентраций МНП (0 пг/мл; 75 пг/мл; 375 пг/мл; 750 пг/мл; 2500 пг/мл; 5000 пг/мл). Для контроля качества тест-системы использовали контрольную сыворотку «BNP Controls» («Abbott Laboratories», США), которая изготовлена из человеческих лиофилизированных сывороток в трех диапазонах концентраций МНП (90 пг/мл; 500 пг/мл; 3500 пг/мл).

Для измерения концентрации креатинкиназы (МВ) по массе в сыворотке крови использовали набор «STAT СК-МВ» фирмы «Abbott Laboratories» (США) для хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМІА) с гибкими протоколами анализа Chemiflex. Реагент 1 содержит микрочастицы с сенсibilизированными мышинными моноклональными антителами к СК(МВ), в TRIS-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 2 содержит акридин меченые конъюгатом мышинные моноклональные антитела к СК(МВ) в MES буфере с протеиновым стабилизатором. Единицы измерения нг/мл, 99-й процентиль для мужчин составил 7,2 нг/мл. Воспроизводимость теста составила менее 10% общего коэффициента вариации для образцов более 3,0 нг/мл. Аналитическая чувствительность анализа составила менее 0,1 нг/мл при 95% доверительном интервале. Аналитическая специфичность составила менее 0,01% перекрестной реактивности с СК(ММ) и СК(ВВ). Для калибровки набора использовали калибровочный набор и контрольные материалы фирмы изготовителя «Abbott Laboratories» (США). Калибратор «А» содержит MOPS буфер с протеиновым стабилизатором (0,0 нг/мл). Калибраторы «В-Е» содержат рекомбинантный СК(МВ) в MOPS буфере с протеиновым стабилизатором (3,8 нг/мл; 12,0 нг/мл; 60,0 нг/мл; 135,0 нг/мл; 300,0 нг/мл). Для контроля качества тест-системы использовали контрольные материалы фирмы изготовителя в трех диапазонах концентраций (5 нг/мл; 50 нг/мл; 500 нг/мл).

Для измерения концентрации миоглобина в сыворотке крови использовали набор «STAT Myoglobin» фирмы «Abbott Laboratories» (США) для хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМІА) с гибкими протоколами анализа Chemiflex. Методика анализа идентична описанному выше определению Troponin I. Реагент 1 с микрочастицами, сенсibilизированными мышинными моноклональными антителами к миоглобину, в TRIS-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 2 с акридин-меченым конъюгатом антител (мышинных моноклональных) к

миоглобину в МЕС-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 3 «Specimen Diluent» разбавитель образцов, содержащий протеиновый стабилизатор в TRIS-буфере. Единицы измерения нг/мл. Значение 99-го перцентиля, по данным производителя для мужчин 154,9 нг/мл. Воспроизводимость теста составила менее 10% общего коэффициента вариации для образцов более 40,0 нг/мл. Аналитическая чувствительность анализа составила менее 1,0 нг/мл при 95% доверительном интервале. Аналитическая специфичность составила менее 0,0001% перекрестной реактивности с гемоглобином. Для калибровки набора использовали калибровочный набор «Myoglobin Calibrator» в шести диапазонах концентраций (0,0 нг/мл; 30,0 нг/мл; 100,0 нг/мл; 300,0 нг/мл; 600,0 нг/мл) и контрольные материалы фирмы изготовителя в трех диапазонах концентраций (100 нг/мл; 500 нг/мл; 1000 нг/мл).

Для измерения концентрации миелопероксидазы в плазме крови использовали набор «МПО» фирмы «Abbott Laboratories» (США) для хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (СМІА) с гибкими протоколами анализа Chemiflex. Методика анализа идентична описанному выше определению Troponin I. Реагент 1 с микрочастицами, сенсibilизированными мышинными моноклональными антителами к МПО, в TRIS-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 2 - акридин-меченые конъюгатом антитела (мышинных моноклональных) к МПО в МЕС-буфере с протеиновым стабилизатором. Реагент 3 – «Specimen Diluent» разбавитель образцов, содержащий протеиновый стабилизатор в TRIS-буфере. Единицы измерения - пмоль/л, альтернативная единица измерения нг/мл. Наблюдаемое значение 95-го перцентиля, по данным производителя у мужчин 354,3 пмоль/л, 99-го перцентиля - 664,8 пмоль/л. Воспроизводимость теста составила менее 10% общего коэффициента вариации в диапазоне от 250,0 до 5000,0 пмоль/л. Аналитическая чувствительность менее 20 пмоль/л. Специфичность теста составила менее 1,8%. Для калибровки набора использовали калибровочный набор «МПО Calibrators» (Abbott Laboratories,

США), который состоит из шести лиофилизированных человеческих сывороток в шести диапазонах концентраций МПО (0 пмоль/л; 500 пмоль/л; 1500 пмоль/л; 3000 пмоль/л; 5000 пмоль/л; 10000 пмоль/л). Для контроля качества тест-системы использовали контрольную сыворотку «МРО Controls» (Abbott Laboratories, США), которая изготовлена из человеческих лиофилизированных сывороток в трех диапазонах концентраций МПО (400 пмоль/л; 1200 пмоль/л; 3600 пмоль/л).

Для измерения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови использовали набор «CRP Vario» фирмы «Abbott Laboratories» (США) для ультрачувствительного иммунотурбидиметрического метода. В основе метода - реакция специфических антител с антигеном в сыворотке крови с образованием в следствии агглютинации комплексов, измеряемых турбидиметрически. Реагент 1 содержит глицин буфер, реагент 2 содержит поликлональные кроличьи антитела к С-реактивному белку адсорбированные на микрочастицах. Единицей измерения результата анализа является мг/л. Референсное значение составило менее 5 мг/л. Воспроизводимость теста менее 6 % общего коэффициента вариации в диапазоне от 0,4 до 45,8 мг/л. Для калибровки набора использовали калибровочный набор «CRP Calibration Set» («Abbott Laboratories», США), который состоит из шести лиофилизированных человеческих сывороток в шести диапазонах концентраций СРБ (5 мг/л; 10 мг/л; 20 мг/л; 40 мг/л; 80 мг/л; 160 мг/л). Для контроля качества тест-системы использовали мультиконтрольную сыворотку фирмы «Bio-Rad» (США) в двух диапазонах (0,8 мг/л; 4,9 мг/л).

Концентрацию лактата в цельной крови измеряли с помощью автоматизированного стационарного анализатора газов крови «ABL 800 FLEX» («Radiometer», Дания). Измерение лактата проводили с помощью лактатного электрода фирмы «Radiometer». Для калибровки использовали калибровочные газы в баллонах и контрольные материалы «QUALICHECK» («Radiometer», Дания).

2.4. Приборная база и расходные материалы

Все лабораторные исследования проводили в центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, на автоматическом иммунохимическом анализаторе «ARCHИТЕКТ i2000», автоматическом биохимическом анализаторе «ARCHИТЕКТ c4000» («Abbott Laboratories», США), автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» («Roche Diagnostics», Швейцария), на анализаторе газов крови «ABL 800 FLEX» («Radiometer», Дания).

Центрифугирование крови производили с помощью центрифуги CM-6MT («ELMI», Латвия).

Для дозирования использовали набор автоматических пипеточных дозаторов переменного объёма («Biohit», Финляндия).

Правильность определений лабораторных показателей контролировали в системе контроля качества «EQAS» фирмы «Bio-Rad» (США) и в системе внешней оценки качества «ФСВОК» (Россия). Использовали контроли и калибраторы фирмы «Abbott Laboratories» (США), «Roche Diagnostics» (Швейцария), «Bio-Rad» (США).

2.5. Методы статистической обработки результатов исследований

Накопление, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов 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. Коэффициент корреляции r от 0,30 до 0,70 при $p < 0,05$ означал положительную умеренную достоверную корреляцию между признаками; при $r > 0,70$ и $p < 0,05$ достоверную сильную связь; при $r < 0,30$ при $p < 0,05$ слабую положительную достоверную связь; отрицательное значение r расценивалось как обратная корреляционная связь. 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 – $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. До и послеоперационная динамика кардиомаркеров у пациентов после проведения кардиохирургических операций и применения прекондиционирования

3.1.1. Оценка динамики концентрации тропонина I и лактата у пациентов до и после проведения кардиохирургических операций и применения ишемического прекондиционирования

Перед проведением кардиохирургической операции всем пациентам был определен уровень тропонина I в сыворотке крови. По данным производителя тест-системы («Abbott Laboratories», США) 99-й перцентиль для мужчин равен 33 нг/л. До операции уровень тропонина I значимо не отличался в исследуемых группах. В группе 1 (ИПК+АКШ) и в группе 2 (АКШ) не отмечено превышения 99-го перцентиля до операции, в группе 3 (ПАК) у двух пациентов концентрация тропонина выше 99-го перцентиля и составила 108 ± 12 нг/л ($p > 0,05$).

Острый инфаркт миокарда определяется как гибель кардиомиоцитов вследствие продолжительной ишемии [135]. При ОИМ типа 1 максимальный подъем концентрации тропонина наблюдается через 12-24 часа после появления болевого синдрома в области сердца [66]. Динамика тропонина после проведения кардиохирургических операций имеет отличия, из-за мультифакторности повреждения миокарда во время операции. Через два часа после операции отмечали резкий подъем концентрации тропонина I у всех пациентов, что свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов во время хирургических манипуляций на сердце. В исследуемых группах выявлены статистически значимые различия уровня тропонина I через 2 часа после операции, который составил: в группе 1 (ИПК+АКШ) - 1660 [1062; 2375] нг/л, в группе 2 (АКШ) – 1065 [870; 1714] нг/л ($p=0,038$), в группе 3 (ПАК) - 1931 [1611; 3811] нг/л ($p=0,0001$). В дальнейшем динамика уровня тропонина I имела тенденцию к снижению в группе 1 (ИПК+АКШ) - через 12

часов концентрация показателя составила - 1535 [989; 1891] нг/л, через 24 часа - 1195 [891; 1351] нг/л. В группе 2 (АКШ) отмечена тенденция к повышению уровня тропонина I - через 12 часов после операции составила 1292 [1027; 1875] нг/л, через 24 часа - 1351 [929; 2030] нг/л, статистически значимых различий между группами не выявлено. В группе 3 (ПАК) через 6 часов после операции отмечено повышение концентрации тропонина I до 2545 [1713; 3891] нг/л ($p=0,0001$), к концу первых суток отмечена тенденция к снижению концентрации тропонина I в этой группе и составила - 2299 [1606; 3088] нг/л. Через 48 часов после операции во всех группах уровень TnI снижается ($p=0,003$). Через неделю после операции отмечено значительное снижение концентрации тропонина I в крови у пациентов, но уровень остается выше 99-го перцентиля, в группе 1 (ИПК+АКШ) - 92 [72;165] нг/л в группе 2 - 139 [90;220] нг/л ($p=0,035$) (таблица 5).

Таблица 5.

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 2час	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 6час	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]	-	$p_{1,2}=0,035$

По рекомендациям ESC/ACCF/АНА/WHF 2018 года для постановки диагноза ОИМ тип 5А после проведения АКШ, концентрация тропонина в

крови должна превысить десятикратно 99-й перцентиль, что составляет для данного показателя 330 нг/л. Во всех группах наблюдали превышение диагностического уровня постановки диагноза ОИМ тип 5. Тропонинемия не сопровождалась клиническими признаками ишемии миокарда у пациентов, диагноза ОИМ тип 5 поставлено не было.

Повышенный уровень тропонина в клинической практике в большинстве случаев говорит об ОИМ, но при кардиохирургических операциях не все так однозначно. Большая часть тропонина внутри кардиомиоцита находится в связанном виде, однако примерно 3-8% находится в несвязанном состоянии в цитозоле [8]. 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 2 - 4 часа [129]. 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 соревнований. В крупном исследовании Mingels A. et al. (2009) изучена динамика сердечного тропонина у спортсменов-марафонцев. В группе бегунов проводили определение тропонина в крови до и сразу после окончания забега, а также через сутки после соревнований. Перед марафоном уровень тропонина у спортсменов не превышал 99-й перцентиль здоровой популяции. В пробах крови сразу по окончании бега значение тропонина было повышенным, почти у 50% спортсменов превышен уровень 99-го перцентилля [87]. Через сутки после соревнования происходит возвращение уровня тропонина ниже 99-го перцентилля, это указывает на то, что во время длительной физической нагрузки происходит значительное поступление «свободного» тропонина в кровь, но так как нет выраженного повреждения миокарда, то уровень маркера быстро снижается. При ОИМ 1

типа происходит нарушение кровообращения в коронарных сосудах сердца в небольшой зоне миокарда, в результате локальная ишемия приводит к значительному и длительному повреждению, вызывая необратимую гибель кардиомиоцитов и долговременному поступлению тропонина в кровь в течение нескольких дней. При кардиохирургических операциях происходит, как и незначительное повреждение, но воздействующие на весь миокард, в результате которого в кровь из множества кардиомиоцитов выходит «свободный» тропонин, так и повреждение, вызывающие разрушение и некроз клеток и приводящее к долговременному повышению уровня тропонина в крови (рисунок7).

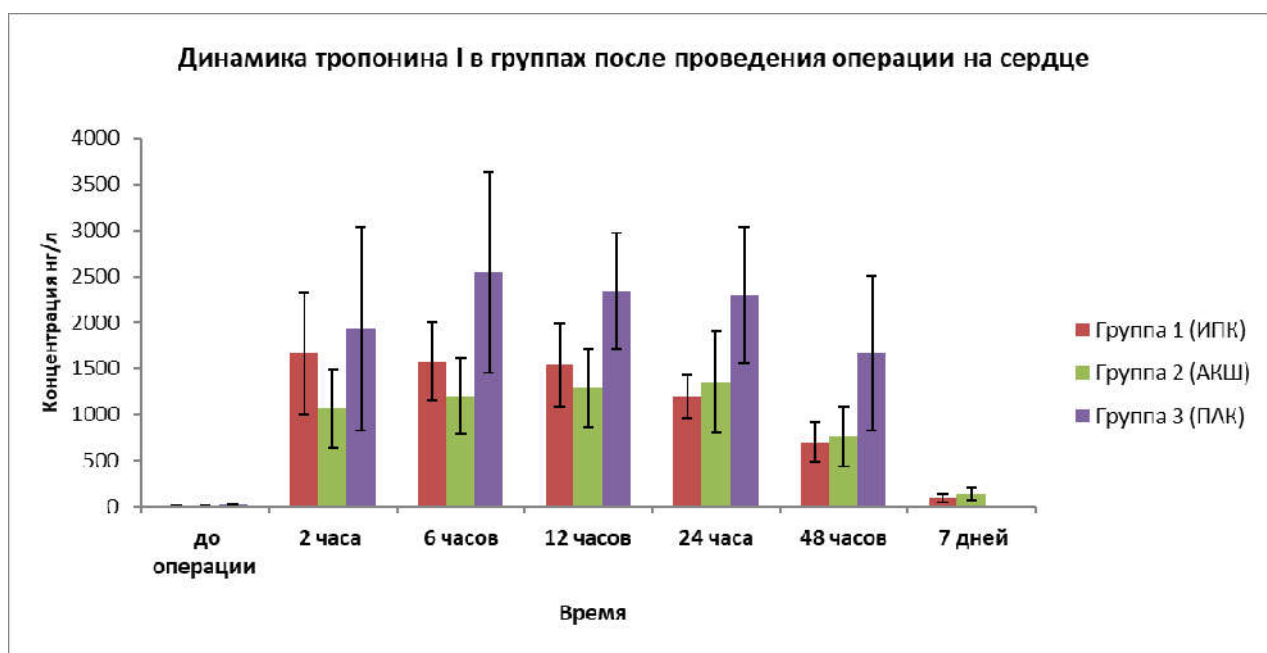


Рисунок 7. Динамика тропонина I в исследуемых группах после проведения операций на сердце в период до 7 суток.

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 характеризуется более ранним максимальным повышением уровня тропонина I в период от 2 до 6 часов после операции, второй вариант более поздним максимальным

повышением в период от 12 до 24 часов 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 с ранним повышением уровня тропонина I в период от 2 до 6 часов после операции вошли 22 пациента (n=22). В подгруппу В с поздним повышением уровня тропонина I в период от 12 до 24 часов после операции, вошли 38 пациентов (n=38) (таблица 6).

Таблица 6

Сравнительная динамика тропонина I 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]	р
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

Примечание: группа 2(АКШ) разделена на две подгруппы А и В, в зависимости от времени максимального повышения уровня TnI в крови после операции

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 маркера через 48 часов после операции и через 7 дней (p=0,0001). У всех пациентов в подгруппе А на 7 сутки после операции уровень тропонина I ниже диагностического уровня постановки диагноза ОИМ тип 5 (330 нг/л), а у 3 пациентов (13%) ниже 99-го перцентиля (33 нг/л). В подгруппе В у всех пациентов на 7 сутки после операции концентрация тропонина I выше 99-го перцентиля, а у 8 пациентов (21%) выше диагностического уровня постановки диагноза ОИМ тип 5. Отмечено, что в подгруппе А реже

наблюдали осложнения такие как сердечно-сосудистая недостаточность, фибриляция предсердий, неврологические нарушения у пациентов в подгруппе А - n=4 (18%), чем в подгруппе В - n=16 (42%) (p=0,028). В подгруппе А - время нахождения в реанимации составило $26,7 \pm 9,9$ часа, что достоверно меньше, чем в подгруппе В, в которой это время составило $53,04 \pm 28,2$ часа (p=0,001). Длительность госпитализации также достоверно меньше в подгруппе А - $8,62 \pm 4,05$ дней, чем в подгруппе В - $12,00 \pm 5,79$ дней (p=0,001). Таким образом, это свидетельствует о том, что у пациентов из подгруппы В происходит более значительное и продолжительное повреждение миокарда, чем в подгруппе А, что приводит к более длительному повышению уровня маркера (рисунок 8).

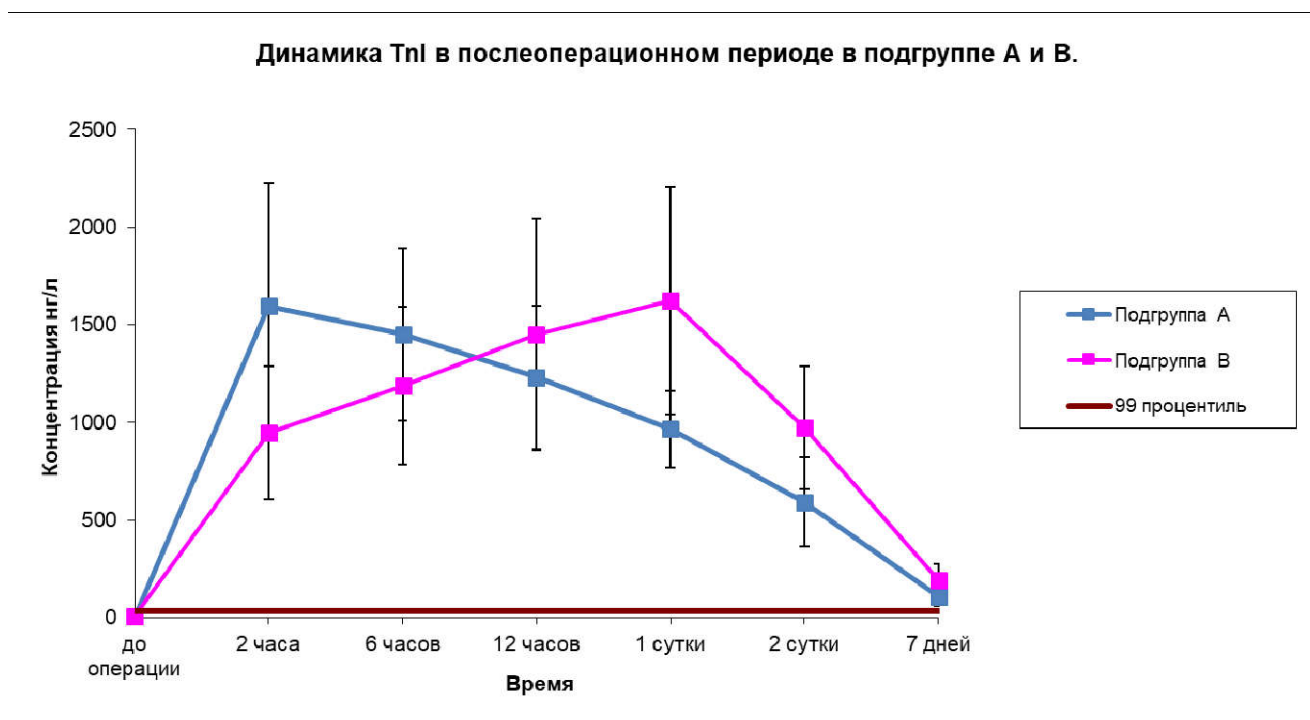


Рисунок 8. Динамика концентрации тропонина I после проведения аортокоронарного шунтирования в подгруппе А и В. Примечание: группа 2 (АКШ) разделена на две подгруппы А и В в зависимости от времени максимального повышения уровня TnI в крови после операции

Учитывая механизмы поступления тропонина в кровь, можно сделать вывод, что раннее повышение маркера в крови через 2-6 часов после операции происходит вследствие операционной травмы миокарда и недостаточной эффективности защиты сердца, и отображает как обратимое, так и необратимое повреждение клеток миокарда. Повышение концентрации тропонина в период от 12 до 24 часов после операции вызвано длительным поступлением маркера в кровь из-за продолжительного повреждения кардиомиоцитов. Поэтому при оценке уровня тропонина в крови в послеоперационном периоде, важным является не только степень повышения маркера, но и временные рамки этого повышения.

Для оценки связи тканевой гипоксии и концентрации тропонина I, определяли уровень лактата в крови. Ишемия приводит к недостатку кислорода и переключению энергетического метаболизма на анаэробный гликолиз с накоплением продукта окисления - лактата. В условиях ишемии миокард не только перестает утилизировать лактат из цикла Кори, но и сам становится продуцентом лактата, что приводит к изменению pH клетки, активирует протеолитические ферменты, увеличивает проницаемость мембран и приводит к высвобождению тропонина из кардиомиоцитов [48]. По данным производителя газового анализатора «ABL 800 FLEX» («Radiometer», Дания) норма концентрации лактата для венозной крови составила от 0,4 до 2,2 ммоль/л. Уровень лактата постепенно повышался после операции у всех пациентов, не было выявлено значимых различий концентрации показателя в группах. Отмечена тенденция к максимальному повышению концентрации лактата через 9 часов после операции в группе 1 (ИПК+АКШ) до 3,2 [1,8;4,0] ммоль/л, в группе 2 (АКШ) до 2,8 [1,6;4,7] ммоль/л ($p>0,05$). К концу первых суток отмечена тенденция к снижению уровня маркера. Установлена корреляционная связь между временем искусственного кровообращения и концентрацией лактата сразу после операции ($r=0,55$; $p=0,004$) и через 6 часов после операции ($r=0,41$; $p=0,049$); между временем пережатия аорты и уровнем маркера в крови сразу после

операции ($r=0,4$; $p=0,042$). Данные послеоперационной динамики лактата представлены в таблице 7. Достоверных различий между группами не выявлено.

Таблица 7.

Сравнительная динамика концентрации лактата в группе 1 (ИПК+АКШ) и 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
Лактат 0 час п/опер	1,3[1,0;1,7]	1,4[1,1;1,9]	$p>0,05$
Лактат 6 час п/опер	2,1[1,8;2,7]	2,2[1,7;2,7]	$p>0,05$
Лактат 9 час п/опер	3,2[1,8;4,0]	2,8[1,6;4,7]	$p>0,05$
Лактат 12 час п/опер	2,3[1,7;3,5]	2,3[1,7;4,2]	$p>0,05$
Лактат 18 час п/опер	2,1[1,8;2,7]	2,3[1,6;4,0]	$p>0,05$
Лактат 24 час п/опер	1,7[1,3;2,2]	1,9[1,5;2,5]	$p>0,05$

По мнению авторов [2, 32, 10], концентрация лактата более 4,0 ммоль/л расценивается как предиктор кардиальных осложнений в послеоперационном периоде и госпитальной смертности. Отмечено превышение концентрации лактата более 4,0 ммоль/л у 18 пациентов (30%) в группе 2 (АКШ) и у 5 пациентов (16%) в группе 1 (ИПК+АКШ), у этих пациентов уровень тропонина I через 24 часа после операции достоверно выше и составил в среднем 2449 ± 375 нг/л ($p=0,0012$) в сравнении с пациентами с уровнем лактата ниже 4,0 ммоль/л. Для этих пациентов 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. Это указывает на то, что повреждение миокарда во время операции связано с ишемией, которая приводит к тканевой гипоксии и лактатемии в период от 12-24 часов после операции, это временное окно является значимым в оценке ишемического повреждения

миокарда. Поэтому был проведен анализ уровня лактата в подгруппах А и В, которые отличаются по времени максимального повышения концентрации тропонина I в послеоперационном периоде (таблица 8).

Таблица 8.

Динамика концентрации лактата в подгруппах А и В после проведения аортокоронарного шунтирования

Показатель	Подгруппа А (n=22) Ме[Q ₁ ;Q ₃]	Подгруппа В (n=38)Ме[Q ₁ ;Q ₃]	p
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/опер	2,6[2,0;4,2]	4,1[1,7;5,9]	p >0,05
Лактат 18 час п/опер	2,1[1,6;3,9]	3,6[1,8;4,6]	p=0,038
Лактат 24 час п/опер	1,2[1,7;2,7]	2,1[1,5;2,8]	p >0,05

Примечание: группа 2(АКШ) разделена на две подгруппы А и В в зависимости от времени максимального повышения уровня TnI в крови после операции

В подгруппе В прослеживается тенденция к более значительному повышению концентрации лактата в крови через 12, 18 и 24 часа после операции. В исследуемых подгруппах получены статистически значимые различия по уровню лактата через 18 часов после операции (p=0,038). Таким образом можно сделать вывод, что у пациентов с поздним подъемом уровня тропонина I тканевая ишемия более выражена, чем в группе с ранним подъемом тропонина I. По литературным данным известно, что во время операции на сердце повреждение миокарда может быть вызвано различными причинами. Результаты исследования показали, что основным патогенетическим фактором в развитии интраоперационного повреждения миокарда является ишемия. 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. На рисунке представлена динамика лактата в первые сутки после аортокоронарного шунтирования в подгруппе А и В, визуально видны отличия динамики этого показателя, что

подтверждает более выраженную тканевую ишемию в подгруппе В (рисунок 9).

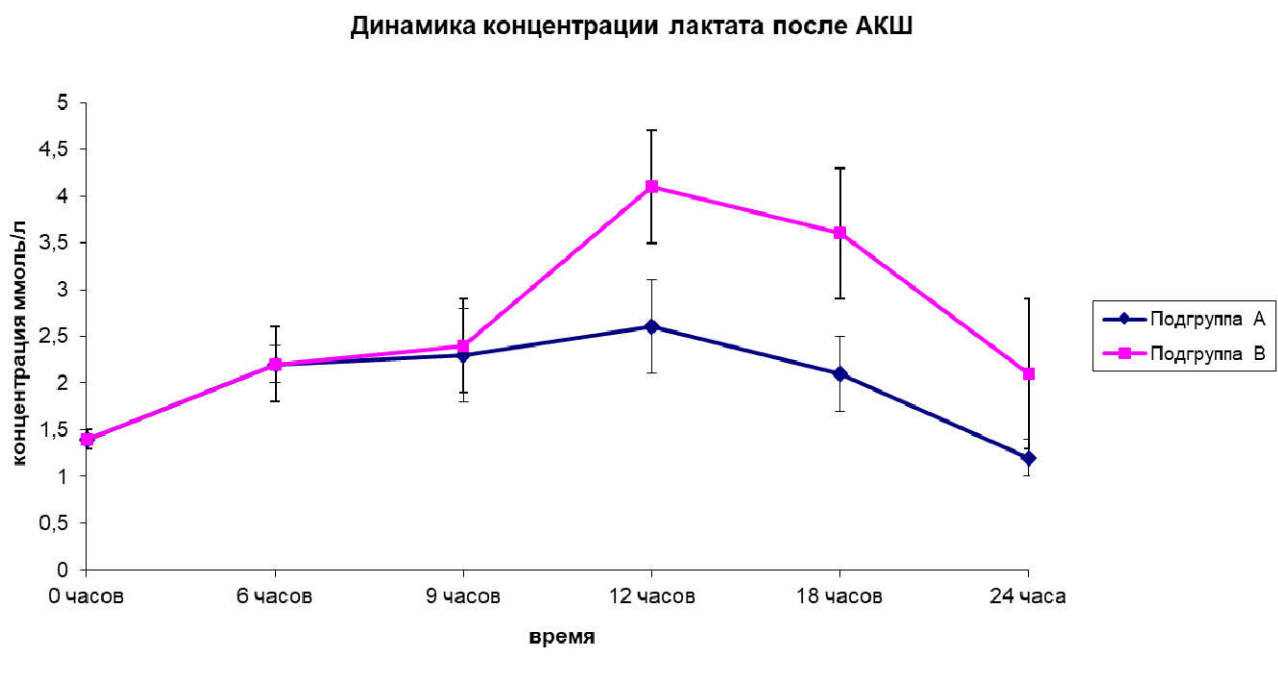


Рисунок 9. Динамика концентрации лактата в подгруппах А и В после проведения аортокоронарного шунтирования. Примечание: группа 2 (АКШ) разделена на две подгруппы А и В в зависимости от времени максимального повышения уровня ТnI в крови после операции.

Объем и характер операции также существенно влияют на степень повышения концентрации тропонина в крови, значение которого пропорционально обширности вмешательства. В группе 3 (ПАК), в которой проводили другой вид оперативного вмешательства, а именно - протезирование аортального клапана, в период наблюдения отмечено более значимое повышение концентрации тропонина I, по сравнению с группами где проводили операцию - АКШ во все дискретные моменты наблюдения ($p=0,001$). 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

[86]. По данным автора Pegg T.J. et al. (2011) между объемом повреждения миокарда, выявляемого с помощью ядерного магнитного резонанса и площадью под кривой концентрации тропонина I существует прямая зависимость [105]. 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 [116] (рисунок 10).

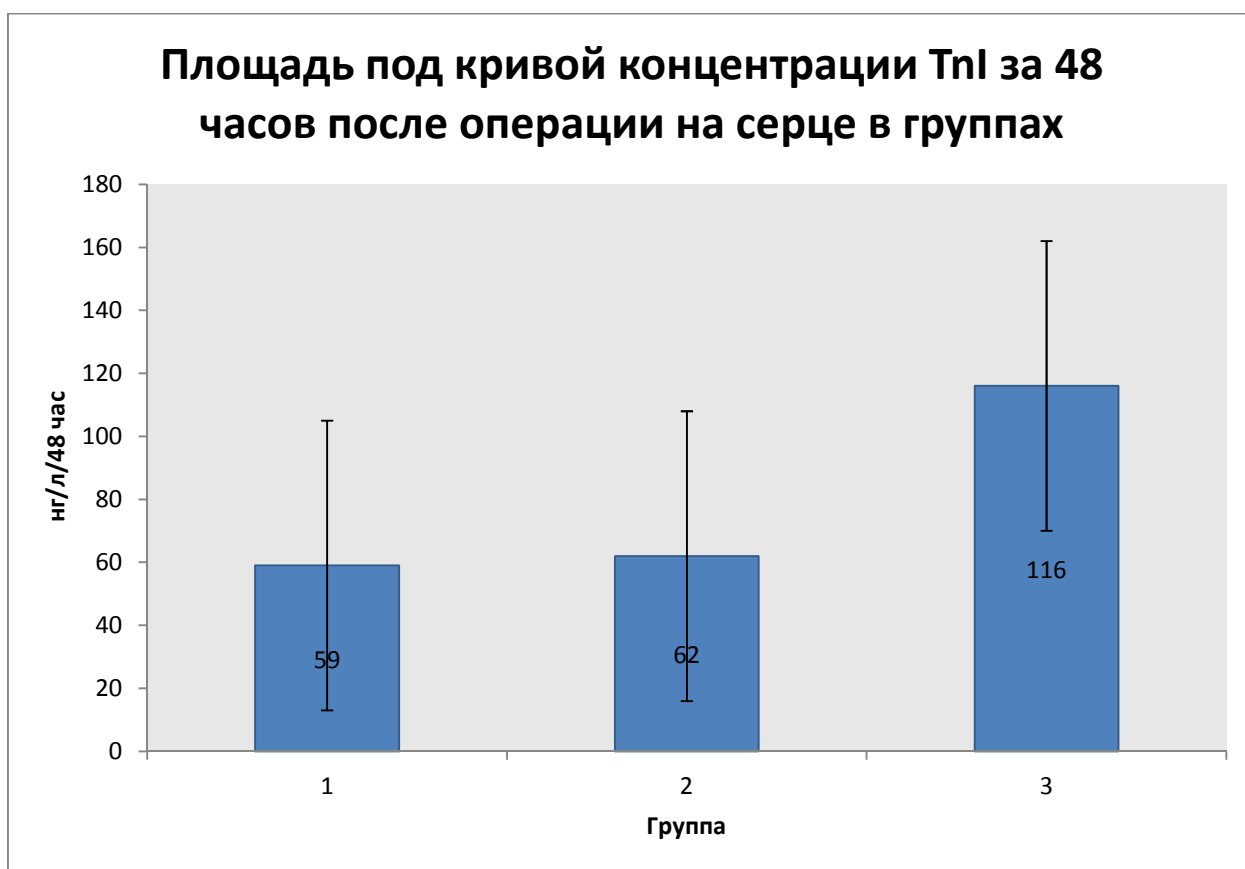


Рисунок 10. Площадь под кривой концентрации TnI за 48 часов в группе 1 (ИПК+АКШ), в группе 2 (АКШ) и в группе 3 (ПАК).

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. Группа 1 (ИПК+АКШ) и 2 (АКШ) статистически значимо не различались по данному показателю ($p=0,057$), а между группой 2 (АКШ) и 3(ПАК) выявлено статистически значимое различие ($p=0,0001$).

Площадь под кривой концентрации тропонина I за 48 часов в подгруппе А составила 57 ± 24 нг/л/48час, в подгруппе В - 75 ± 63 нг/л/48час ($p=0,158$), достоверных отличий между этими подгруппами не было выявлено. Проанализировав полученные результаты, можно сделать вывод, что площадь под кривой концентрации тропонина I отображает объем повреждения миокарда и зависит от вида оперативного вмешательства, но не указывает механизм этого повреждения.

В рекомендациях ESC/ACCF/AHA/WHF 2018 г. нет указаний, как интерпретировать данные, полученные при определении концентрации тропонина в крови для оценки повреждения миокарда или постановки диагноза 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, это сопоставимо с результатами других исследователей [77, 130]. Превышение относительно нормы 99-го перцентиля уровня тропонина I в группах представлено на рисунке (рисунок 11).

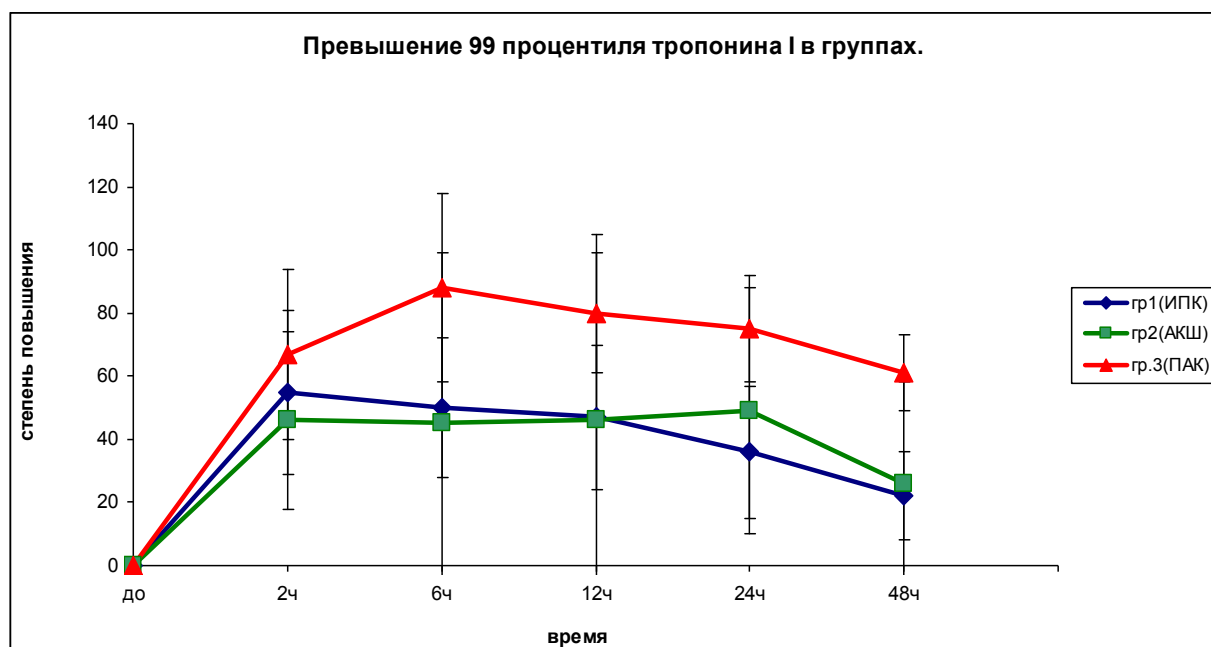


Рисунок 11. Степень повышения концентрации TnI относительно 99-го перцентиля в группах после кардиохирургических вмешательств.

Максимально зафиксированное превышение 99-го перцентиля в группах составило, в группе 1 (ИПК+АКШ) до 55 ± 27 раз, в группе 2 (АКШ) до 49 ± 21 раз, в группе 3 (ПАК) до 67 ± 28 раз ($p_{2,3}=0,003$). Проанализировав, полученные данные можно сделать вывод, что трудно определить универсальный единый диагностический порог для уровня тропонина в постановке диагноза послеоперационный ОИМ. Результаты исследования указывают на то, что при интерпретации лабораторных тестов у пациента на тропонин, важно оценивать не только степень повышения маркера, но и время этого повышения, полученные данные могут помочь клиницистам в своевременной диагностике повреждения миокарда после операции.

Среди результатов послеоперационного периода 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 (таблица 9).

Таблица 9.

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%)	$p>0,05$
Фибр.предсердий	n=2 (7%)	n=8 (13%)	n=2 (10%)	$p>0,05$

Продолжение табл.9				
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

В исследовании у пациентов не было выявлено значимых различий по количеству осложнений в группах ($p>0,05$). Для оценки риска развития осложнений, таких как нарушения ритма, сердечно-сосудистая недостаточность, неврологические нарушения предложено использовать индекс повреждения миокарда (ИПМ), рассчитанный по формуле: $ИПМ = TnI_{\text{поздний}}/TnI_{\text{ранний}}$. $TnI_{\text{ранний}}$ – концентрация тропонина определенная у пациента в период от 2 до 6 часов после операции, для расчета индекса мы рекомендуем использовать время для взятия крови через 2 часа, но так как в практических условиях не всегда есть возможность у медицинского персонала выполнить исследование, мы предлагаем интервал для взятия крови от 2 до 6 часов, так как в этот период у пациентов не наблюдали статистически значимой разницы в концентрации маркера ($p>0,05$). $TnI_{\text{поздний}}$ – максимальная концентрация показателя в период от 12 до 24 часов после операции. В этот дискретный период если у пациента имеется тенденция к повышению уровня тропонина, то не наблюдается статистически значимых различий при расчете с использованием концентрации показателя в 12 часов или в 24 часа ($p>0,05$). Чем выше значение индекса, тем больше риск развития осложнений в послеоперационном периоде, но при этом нужно

учитывать абсолютное значение концентрации тропонина I. Для получения значения клинической значимости разработанного способа, использовали показатель AUC – значение площади под характеристической ROC-кривой. При оценке данного способа AUC составила 0,824, что характеризует качество модели как отличное. С помощью данной модели анализа, был определен оптимальный порог ИПМ для прогноза осложнений равный 1,8 и более, чувствительность составила 78%, специфичность 73%. Не выявлено корреляционной связи ИПМ с другими лабораторными показателями, такими как миоглобин, СК(МВ) по массе, МНП, МПО, СРБ (рисунок 12).

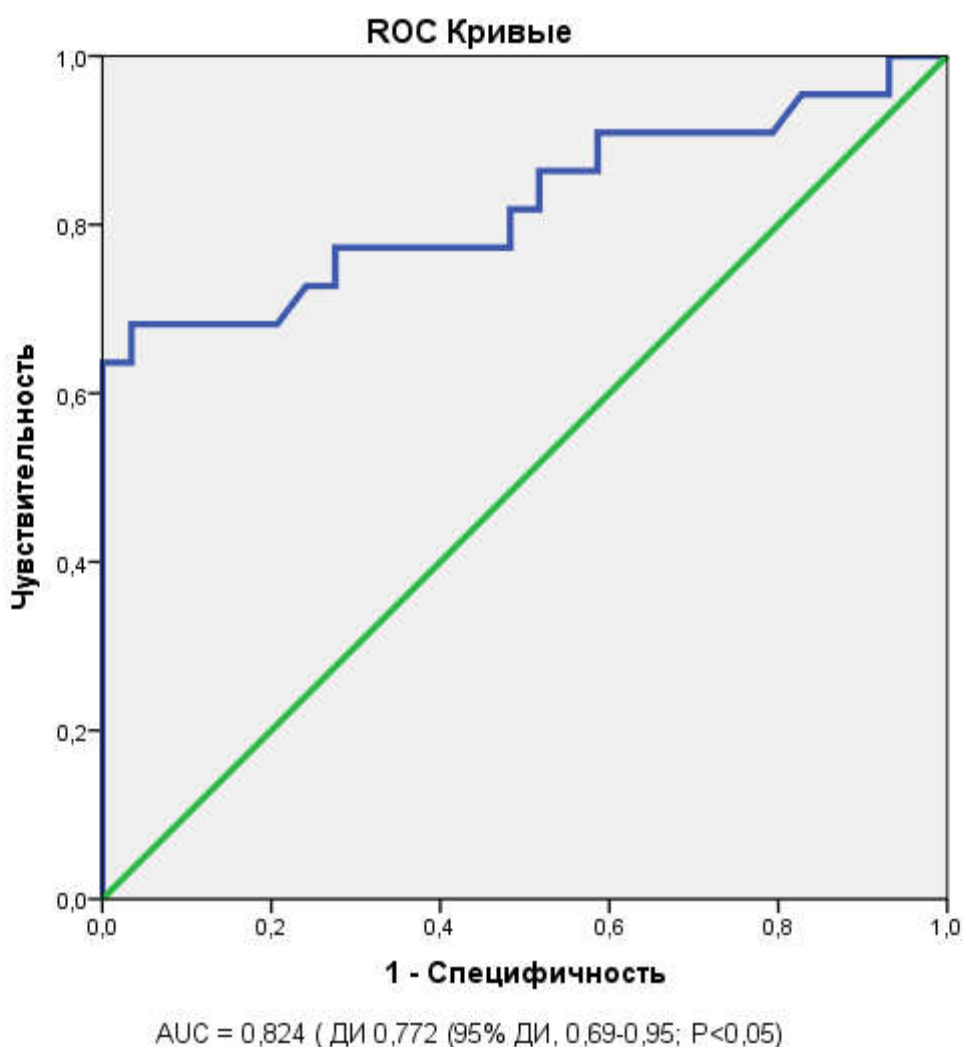


Рисунок 12. Анализ клинической значимости ИПМ в развитии осложнений после операции с помощью ROC-кривой

Выявлена положительная корреляция ИПМ с наличием осложнений ($r=0,38$; $p=0,012$), с длительностью госпитализации на отделении кардиохирургии ($r=0,78$; $p=0,003$). Пример расчета индекса у пациентов в группе 2 (АКШ) (таблица 10).

Таблица 10.

Расчет «индекса повреждения миокарда» в группе 2 (АКШ)

Пациент	ИПМ	TnI 2час	Max TnI 12ч~24ч	Осложнения в период до 7 суток
1.	1,65	544	902	нет
2.	1,45	671	977	нет
3.	0,94	1600	1505	нет
4.	1,54	855	1320	нет
5.	1,41	1588	2237	Фибриляция предсердий
6.	1,39	946	1324	нет
7.	1,18	858	1015	нет
8.	0,61	1713	1059	нет
9.	0,96	1905	1843	нет
10.	0,97	2706	2644	нет
11.	0,62	3134	1974	нет
12.	1,05	1158	1216	Фибриляция предсердий
13.	1,52	1012	1540	нет
14.	0,42	2855	1212	нет
15.	0,87	1065	927	нет
16.	1,08	2040	2210	Энцефалопатия
17.	0,52	2090	1102	нет
18.	3,39	870	2950	Сердечно-сосудистая недостаточность
19.	4,28	420	1800	Фибриляция предсердий
20.	0,87	1206	1050	нет
21.	0,70	4194	2953	нет
22.	2,26	410	930	Сердечно-сосудистая недостаточность
23.	1,84	880	1623	Приступ ангиозных болей
24.	2,72	402	1095	Сердечно-сосудистая недостаточность
25.	1,39	616	861	нет
26.	4,58	977	4476	Сердечно-сосудистая недостаточность
27.	1,55	861	1340	нет
28.	1,00	1432	1446	нет
29.	0,77	1273	989	нет
30.	0,73	2369	1747	нет
31.	1,22	880	1079	нет
32.	1,15	966	1120	нет
33.	0,56	1580	890	нет
34.	1,23	780	967	Фибриляция предсердий
35.	0,54	1851	1015	нет

Продолжение табл. 10				
36.	0,69	2203	1525	нет
37.	5,16	480	2477	Полиорганная недостаточность
38.	1,26	1250	1586	Рестернотомия
39.	1,18	1338	1583	нет
40.	1,92	1035	1993	Фибриляция предсердий
41.	1,96	1041	2049	Сердечно-сосудистая недостаточность
42.	0,89	1780	1600	нет
43.	4,25	580	2470	Сердечно-сосудистая недостаточность
44.	0,44	2200	968	нет
45.	4,38	680	2980	Энцефалопатия + Фибриляция предсердий
46.	0,98	1260	1240	нет
47.	0,77	2234	1722	нет
48.	0,90	2508	2262	нет
49.	1,02	943	968	нет
50.	0,89	2690	2400	нет
51.	1,31	1010	1330	нет
52.	1,28	1200	1540	нет
53.	0,74	777	577	Сердечно-сосудистая недостаточность
54.	7,10	531	3775	Сердечно-сосудистая недостаточность
55.	5,53	405	2241	Фибриляция предсердий
56.	1,15	2010	2320	нет
57.	1,72	1032	1785	нет
58.	4,61	1102	5091	Сердечно-сосудистая недостаточность
59.	5,16	1109	5731	Фибриляция предсердий
60.	20,7	615	12770	Сердечно-сосудистая недостаточность +острое нарушение мозгового кровообращения

Применение расчета индекса на клиническом примере у двух пациентов с разными вариантами послеоперационной динамики тропонина I. Представлены два варианта послеоперационной динамики уровня тропонина I у двух пациентов. 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 прекондиционирования, 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 Тн 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 (рисунок 13).

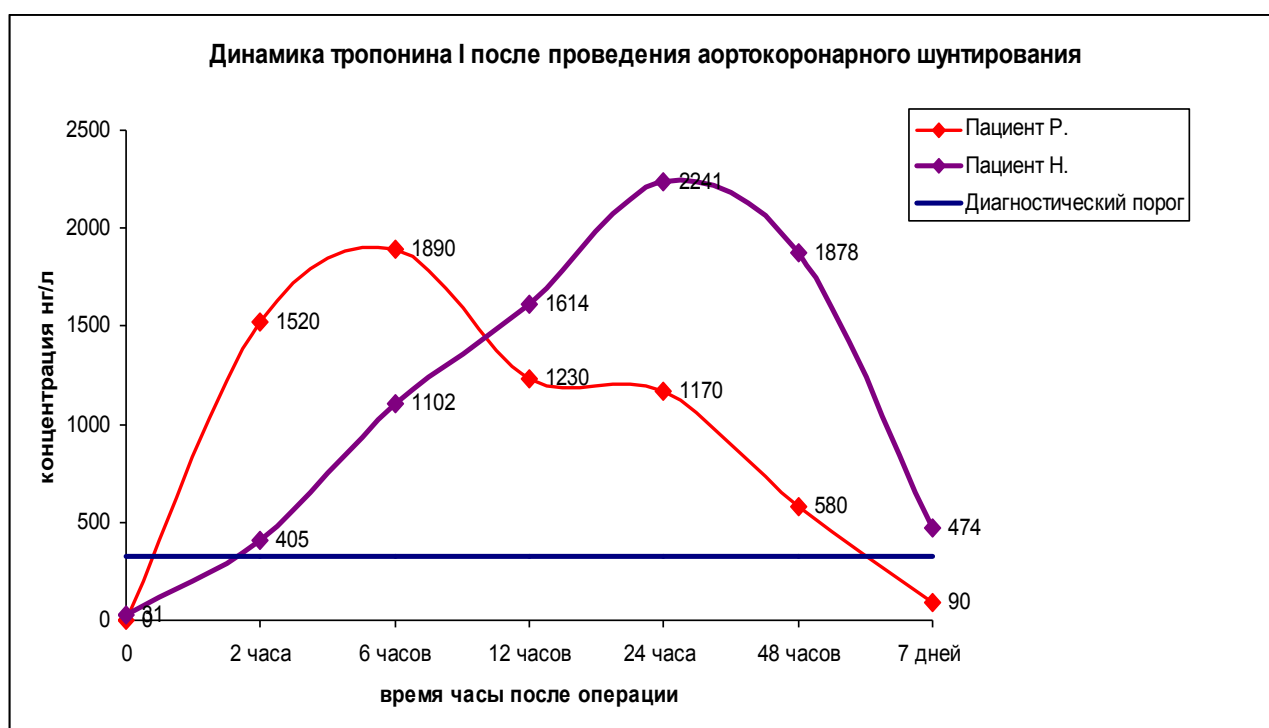


Рисунок 13. Динамика тропонина I у двух пациентов после проведения аортокоронарного шунтирования. Примечание: диагностический порог = 99-й перцентиль*10 раз = 330 нг/л.

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 (Рисунок 13).

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 достоверные 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 ИМП. Если индекс ниже 1,8, защита миокарда от ишемического повреждения прошла успешно. В группе 1(ИПК+АКШ) где проводилось ишемическое прекодиционирование миокарда в среднем ИМП равен 0,66 (от 0,19 до 1,8), в группе 2 (АКШ) ИМП 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.

3.1.2. Оценка динамики концентрации тропонина Т после проведения аортокоронарного шунтирования и применения ишемического прекодиционирования

Тропониновый комплекс связан с тропомиозином через тропонин Т. Скорость клиренса тропонина Т и I различна, из-за отличия в молекулярной массе и времени деградации в кровяном русле. При повреждении кардиомиоцитов в кровь попадает как свободный TnT, так и в виде комплекса с другими субъединицами тропонинового комплекса [128]. Для выявления чувствительности тестов на тропонин произведена оценка уровня тропонина Т. Отмечено, что при заболевании почек, таких как нефропатии, тубулопатии возможно ложноположительное повышение уровня тропонина Т. Поврежденные скелетные мышцы экспрессируют белки, которые обнаруживают тест-системы на тропонин Т, что также приводит к ложноположительным ответам [150]. Согласно данным производителя («Roche Diagnostics», Швейцария) 99-й перцентиль для мужчин равен 14 нг/л. По рекомендациям ESC/ACCF/AHA/WHF 2018 года, за диагностический уровень постановки диагноза ОИМ тип 5, принято десятикратное превышение 99 перцентилья и составило 140 нг/л. Послеоперационная динамика концентрации тропонина Т в крови

аналогична динамике тропонина I. Через 2 часа после операции выявлен резкий подъем уровня маркера в крови (таблица 11).

Таблица 11.

Сравнительная динамика концентрации тропонина Т в группе 1 (АКШ+ИПК) и группе 2 (АКШ) после 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
TnT до операции	0[0;1,5]	0[0;2]	p>0,05
TnT через 2 часа после операции	326 [143;375]	219 [183;361]	p>0,05
TnT через 12 час после операции	215 [115;270]	223 [181;227]	p>0,05
TnT через 48час после операции	130 [89;193]	172 [123;305]	p>0,05
TnT через 7 дней	18 [15;31]	28 [20;33]	p>0,05

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что тропонин I обладает большей кардиоспецифичностью для диагностики повреждения миокарда, чем тропонин Т (рисунок 14).

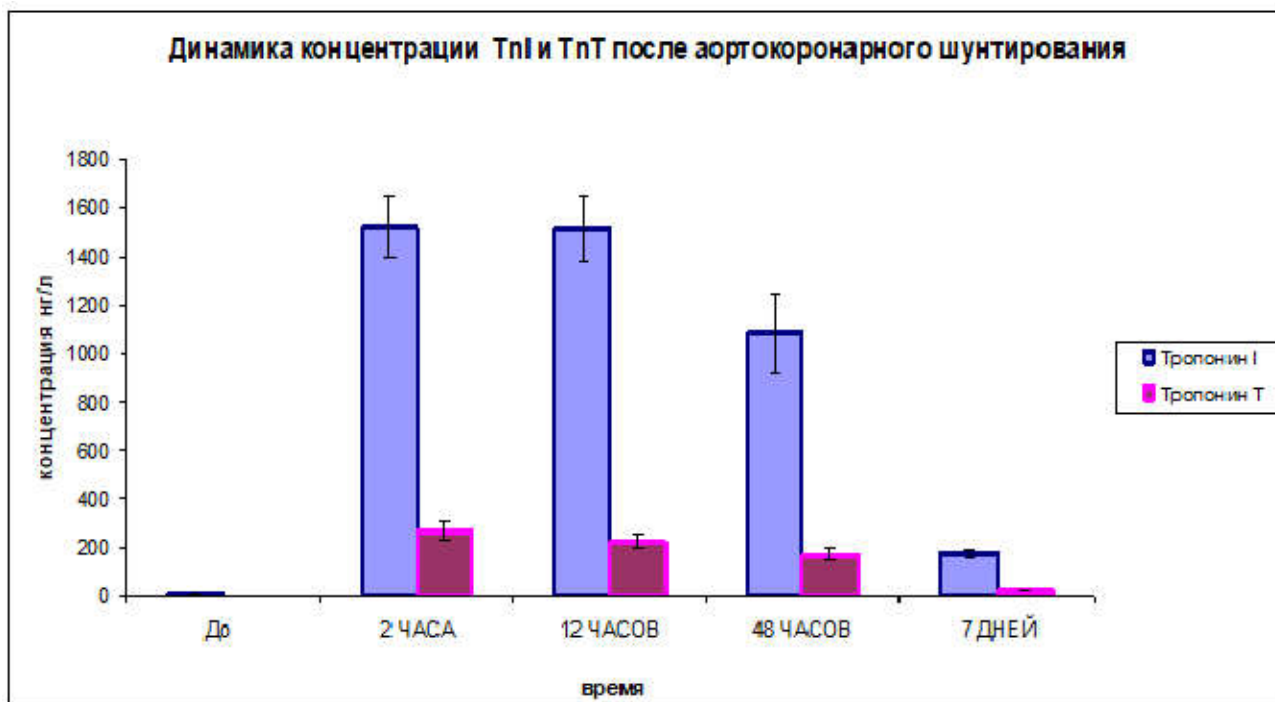


Рисунок 14. Динамика концентрации тропонина Т и I после проведения операции аортокоронарного шунтирования.

Отмечено превышение концентрации TnT и TnI относительно диагностического уровня постановки диагноза ОИМ тип 5 (десятикратного превышения 99-го перцентиля) во всех группах в период 48 часов после операции без клинических признаков ишемии. Отмечено, что степень превышения уровня 99-го перцентиля у тропонина I достоверно выше, чем у тропонина T ($p=0,0001$) (таблица 12).

Таблица 12.

Сравнительная динамика уровня тропонина T, I в группе 1 (ИПК+АКШ), группе 2 (АКШ) после проведения 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	326 [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

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 ($r=0,73$; $p=0,029$). Это связано с тем, что оба тропонина являются регуляторными белками мышечного комплекса кардиомиоцитов, поэтому кинетика выхода их в кровь из поврежденных

клеток схожа. В лабораторных 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.

В группе 2 (АКШ) проведено сравнение площади под кривой 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 достоверно больше, чем площадь под кривой TnT ($p=0,0001$). Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что тропонин I обладает большей чувствительностью для диагностики повреждения миокарда по сравнению с тропонином T.

Пороги принятия решения по интерпретации результатов лабораторных маркеров в схожих клинических ситуациях часто не гармонизированы в клинических протоколах и стандартах. В рекомендациях ESC/ACCF/АНА/WHF 2018 г., диагностический уровень постановки ОИМ как превышение 99-го перцентиля указан для всех тропонинов, но как можно увидеть на примере собственных данных превышение 99-го перцентиля для тропонина T и тропонина I существенно различаются в десятки раз, что подтверждают и другие исследования [59, 26]. Практическое применение указанного уровня TnI для диагностики повреждения миокарда после кардиохирургических операций в рекомендациях ESC/ACCF/АНА/WHF 2018 г. требует уточнений.

3.1.3. Оценка динамики миоглобина и кретинкиназы (МВ) по массе после аортокоронарного шунтирования и ишемического прекондиционирования

Проведена оценка концентрации миоглобина, до и после операции аортокоронарного шунтирования в группе 1 (ИПК+АКШ) и в группе 2 (АКШ). Верхний референтный уровень для мужчин равен $154,9$ нг/мл по данным производителя («Abbott Laboratories», США). До операции концентрация миоглобина в группе 1 (ИПК+АКШ) составила 88 [55;99]

нг/мл, в группе 2 (АКШ) 75 [41;84] нг/мл ($p>0,05$). Через 2 часа после снятия зажима с аорты отмечено резкое повышение концентрации миоглобина в исследуемых группах, через 2 часа после окончания операции отмечена тенденция к снижению концентрации миоглобина в исследуемых группах, данные представлены в таблице (таблица 13).

Таблица 13.

Сравнительная динамика уровня миоглобина нг/мл 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]	$p>0,05$

Миоглобин относится к ранним маркерам повреждения миокарда [90]. Это цитозольный белок, поэтому быстро повышается в крови после повреждения кардиомиоцитов, но обладает низкой специфичностью, так как содержится и в миоцитах скелетной мускулатуры. В исследуемых группах не получено достоверных различий по уровню маркера. Проведение ишемическое прекодиционирование не оказывает влияния на степень повышения миоглобина в крови. Данный лабораторный показатель не информативен в отношении оценки эффективности защиты миокарда. Отмечено, что миоглобин действительно быстро повышается и снижается в послеоперационном периоде, поэтому допустимо использовать этот маркер в ранней диагностике повреждения миокарда в динамике (каждые 2 часа) у пациентов в спорных случаях.

В настоящей работе проведена оценка концентрации креатинкиназы (МВ) по массе в группе 1 (ИПК+АКШ) и в группе 2 (АКШ). Верхний

референтный уровень для мужчин составил 7,2 нг/мл по данным производителя («Abbott Laboratories», США). До операции концентрация маркера составила в группе 1 (ИПК+АКШ) 1,3 [0,9;1,7] нг/мл, в группе 2 (АКШ) 0,9 [0,5;1,1] нг/мл ($p>0,05$). СК(МВ) является цитозольным ферментом, поэтому быстро попадает в кровоток при разрушении или повреждении клетки. Динамика уровня маркера после операции отличается от таковой при ОИМ тип 1. Отмечено резкое повышение концентрации СК(МВ) по массе уже через 2 часа после операции в группе 1 (ИПК+АКШ) до 14,9 [13,7;18] нг/мл, в группе 2 (АКШ) до 12,9 [8,5;15,9] нг/мл ($p>0,05$). В дальнейшем наблюдали тенденцию к снижению уровня маркера и через 12 часов после операции в группе 1 (ИПК+АКШ) значение СК(МВ) по массе составило 8,9 [5,4;13,8] нг/мл, в группе 2 (АКШ) - 7,3 [5,6;9,8] нг/мл ($p>0,05$). На вторые сутки после операции концентрация маркера возвращается к нормальным значениям у всех пациентов. Достоверных различий между группами не выявлено (таблица 14).

Таблица 14.

Сравнительная динамика концентрации СК(МВ) по массе нг/мл в группе 1 (ИПК+АКШ) и в 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
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]	$p>0,05$
СК(МВ) по массе через 12 час после операции	8,9 [5,4;13,8]	7,3 [5,6;9,8]	$p>0,05$
СК(МВ) по массе через 48 час после операции	3,0 [2,2;6,3]	2,5 [1,3;4,1]	$p>0,05$

Повышенный уровень маркера через 2 часа после операции указывает на повреждение кардиомиоцитов во время операции, но не дает информации

о степени этого повреждения. Креатинкиназа (МВ) по массе не обладает такой кардиоспецифичностью и чувствительностью как тропонин I, но за счет того, что концентрация этого показателя быстро возвращается в норму, этот маркер может применяться на отделении кардиохирургии уже в конце первых суток и повторное значительное повышение этого маркера может свидетельствовать о новом повреждении или инфаркте миокарда. Использование этого показателя через 48 часов после операции позволяет диагностировать поздний или повторный ОИМ в раннем послеоперационном периоде, при появлении признаков ишемии миокарда и/или отсутствии изменений в динамике тропонина на вторые сутки после операции.

3.1.4. Оценка динамики концентрации мозгового натрийуретического пептида у пациентов до и после проведения кардиохирургических операций и применения ишемического прекондиционирования

Проведена оценка концентрации мозгового натрийуретического пептида до и после операций на сердце в динамике. МНП является маркером функционального состояния миокарда. По данным производителя тест-системы («Abbott Laboratories», США) диагностический порог для постановки диагноза сердечной недостаточности составляет 100 пг/мл. Уровень выше 100 пг/мл до операции, отмечен в группе 1 (ИПК+АКШ) у 4 пациентов (14%) и составил $117,9 \pm 14,9$ пг/мл, в группе 2 (АКШ) у 4 пациентов (7%) составил 118 ± 11 пг/мл, в группе 3 (ИПК) у 7 человек (35%) составил 209 ± 182 пг/мл ($p_{1,2} = 0,003$). Через 24 часа после операции наблюдали значительное повышение уровня МНП во всех группах в группе 1 (ИПК+АКШ) до 322 [218;468] пг/мл, в группе 2 (АКШ) до 278 [194;416] пг/мл, в группе 3 (ПАК) до 301 [212;439] пг/мл ($p > 0,05$). Через 7 дней после операции тенденция к снижению концентрации пептида во всех группах, но уровень остается выше дооперационных значений, в группе 1 (ИПК+АКШ) концентрация МНП составила 130 [96;169] пг/мл, в группе 2 (АКШ) – 148 [118;284] пг/мл ($p > 0,05$). Установлено превышение диагностического порога

для постановки диагноза сердечной недостаточности более чем в 3 раза во всех группах через сутки после операции. Установлено, что уровень МНП в послеоперационном периоде не коррелирует с маркерами повреждения миокарда, такими как тропонины Т и I, миоглобин и СК(МВ) по массе. Статистически значимых различий между группами не выявлено, таким образом, вид оперативного вмешательства и применение ишемического прекондиционирования не влияет на степень повышения маркера в крови (таблица 15).

Таблица 15.

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 через 24 часа после операции	322[218;468]	278[194;416]	301[212;439]	p>0,05
МНП через 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

Выявлена положительная корреляция между временем реперфузии и уровнем пептида через 24 часа после операции АКШ (r=0,43; p=0,041). При реперфузии происходит перегрузка объемом желудочков сердца, что приводит к увеличению секреции МНП. В нашем исследовании не отмечено связи между уровнем лактата и концентрацией МНП, таким образом можно сделать вывод, что ключевым механизмом, запускающим секрецию МНП во время операции, является перегрузка объемом в период операционной реперфузии.

По результатам исследования было установлено, что степень повышения биомаркера у пациента в первые сутки после операции зависит от концентрации пептида до операции. Для подтверждения данной гипотезы, в группе 2 (АКШ) произведено разделение пациентов в зависимости от изначальной концентрации пептида на 4 группы: пациенты с концентрацией МНП до 30 пг/мл; с концентрацией МНП от 30 до 70 пг/мл; с концентрацией МНП от 70-100 пг/мл; с концентрацией МНП более 100 пг/мл, данные представлены на рисунке (рисунок 15).

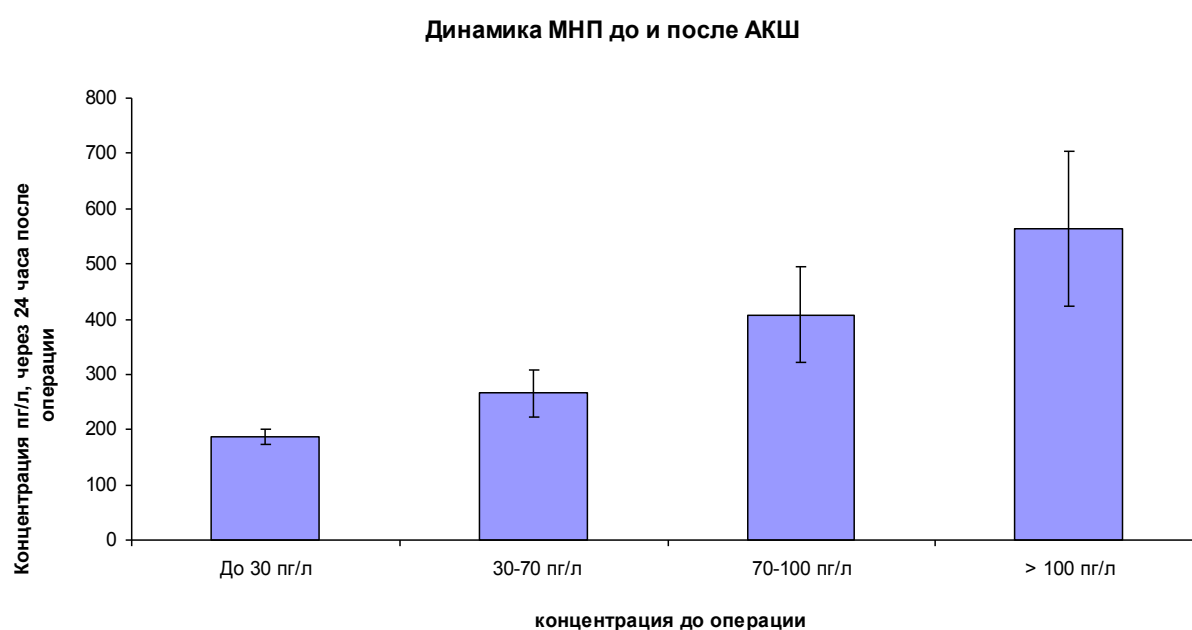


Рисунок 15. Концентрация МНП через сутки после операции аортокоронарного шунтирования в зависимости от уровня маркера до операции.

При уровне маркера в крови у пациентов перед операцией до 30 пг/мл (n=22; 37%), отмечена достоверно более низкая концентрация 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 549 ± 140 пг/мл ($p=0,003$). 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 [82], что пептид является лабораторным маркером функционального состояния миокарда и синтезируется в желудочках сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку. Таким образом, степень повышения концентрации МНП в послеоперационном периоде зависит от дооперационного уровня пептида. Уровень маркера через 7 дней после оперативного вмешательства коррелирует с продолжительностью госпитализации пациента ($r=0,48$; $p=0,004$) и отражает время восстановления функции миокарда после операции.

3.1.5 Оценка динамики концентрации миелопероксидазы и С – реактивного белка при проведении аортокоронарного шунтирования и применения ишемического прекондиционирования

Воспаление играет ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и развитии осложнений. При повреждении или гибели кардиомиоцитов, в результате ишемии происходит выброс эндогенных индукторов воспалительного ответа, которые активируют тромбоциты и лейкоциты. В результате активации из гранул нейтрофилов в кровь и в ткани, окружающие место воспаления выделяются цитозольные ферменты и активные формы кислорода [118]. Таким образом, одним из механизмов повреждения миокарда во время оперативного вмешательства является воспаление. 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 (таблица 16).

Динамика концентрации МПО 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, через 24 ч после операции	351 [202;461]	415 [303;520]	p> 0,05

По данным производителя («Abbott Laboratories», США) 95-й перцентиль МПО для мужчин равен 354,3 пмоль/л, 99-й перцентиль равен 664,8 пмоль/л. До операции концентрация МПО в группе 1 (ИПК+АКШ) составила 142 [77;155] пмоль/л, в группе 2 (АКШ) – 145 [115;206] пмоль/л (p>0,05). Возрастание уровня МПО в плазме крови отмечено у всех пациентов в первые сутки после операции. Через 24 часа после операции отмечена тенденция к повышению уровня МПО во всех группах более чем в 2 раза по отношению к дооперационному уровню. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. До оперативного вмешательства в исследуемых группах концентрация МПО выше 99-го перцентилля (664,8 пмоль/л) не наблюдалось. Уровень миелопероксидазы более 95-го перцентилля (354,3 пмоль/л) до операции отмечен у 6 пациентов и составил в среднем 357,9±66,1 пмоль/л. Из анамнеза известно, что эти пациенты длительно болеют ишемической болезнью сердца. Перед операцией у этих пациентов уровень СРБ менее 5 мг/л, таким образом можно сделать вывод, что миелопероксидаза у пациентов с длительным течением ИБС, лучше отражает общий воспалительный фон, чем уровень С-реактивного белка до операции. В реанимационном отделении все пациенты с уровнем МПО выше 95-го перцентилля 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 ($p=0,002$).

Объем повреждения миокарда и воспалительный ответ при аортокоронарном шунтировании имеет прямую корреляционную связь. 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 корреляционная 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 ($r=0,72$; $p=0,029$). Оперативное вмешательство вызывает воспалительный ответ в организме пациента, который частично связан с использованием искусственного кровообращения, вследствие активации лейкоцитов и тромбоцитов из-за контакта клеток крови с поверхностью контура аппарата ИК, что приводит к повышению концентрации миелопероксидазы в плазме крови после операции на сердце.

В клинической практике распространенным является определение высокочувствительного С-реактивного белка, как прогностического маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но белок не обладает кардиоспецифичностью и повышается в острой фазе любого воспалительного процесса [125]. У всех пациентов до операции, уровень С-реактивного белка менее 5 мг/л, в группе 1 (ИПК+АКШ) составил 3,3 [1,8;4,4] мг/л, в группе 2 (АКШ) - 2,8 [1,9;3,8] мг/л ($p>0,05$). Через 24 часа после операции отмечена тенденция к повышению концентрации маркера во всех группах (таблица 17).

Динамика концентрации С-реактивного белка в группе 1 (ИПК+АКШ),
группе 2 (АКШ) после операции 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
СРБ мг/л до операции	3,3[1,8;4,4]	2,8[1,9;3,8]	p> 0,05
СРБ мг/л через 24 ч после операции	48[34;76]	49[38;77]	p> 0,05

По данным производителя («Abbott Laboratories», США) нормальным считается уровень С-реактивного пептида менее 5 мг/л. При оценке рисков сердечно-сосудистых осложнений уровень СРБ менее 1,0 мг/л расценивают как низкий, от 1 до 3 мг/л – как средний, более 3 мг/л указывает на повышенный риск в будущем [118]. Оперативное вмешательство стимулирует воспалительный ответ организма, что вызывает повышение концентрации С-реактивного пептида в крови у всех пациентов после операции. Статистически значимых различий между группами выявлено не было. 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.

Между группой 1 (ИПК+АКШ) и группой 2 (АКШ) отсутствуют статистически значимые различия по уровню воспалительных маркеров, таким образом можно сделать вывод, что процедура ишемического preconditionирования миокарда не приводит к усилению воспалительного ответа во время операции и является безопасной.

3.2. Алгоритм оценки повреждения миокарда после проведения кардиохирургических операций и расчета риска развития осложнений.

В ходе исследования определены наиболее информативные лабораторные показатели для оценки повреждения миокарда, а также выбраны оптимальные временные рамки для взятия крови. Разработан алгоритм оценки уровня тропонина I после операции (рисунок 16).



Рисунок 16. Алгоритм оценки уровня тропонина I в послеоперационном периоде. Примечание: ИПМ - индекс повреждения миокарда; TnI- тропонин I

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 оборотов, отделяют сыворотку и проводят количественный анализ на высокочувствительный 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 продолжающееся повреждение миокарда вследствие ишемии, что приводит к высокому риску осложнений и требует активного наблюдения за пациентом. Для оценки риска развития кардиальных осложнений, предложен расчет индекса повреждения миокарда ИПМ рассчитанный по формуле: $ИПМ = TnI_{\text{поздний}}/TnI_{\text{ранний}}$. По величине ИПМ определяем степень повреждения миокарда во время операции и прогнозируем течение послеоперационного периода. При значении индекса более 1,8 возрастает риск возникновения таких осложнений как сердечно-сосудистая недостаточность с синдромом низкого сердечного выброса, нарушение ритма и удлинение времени нахождения пациента в отделении интенсивной терапии. При отсутствии динамики уровня тропонина, рекомендовано использовать определение концентрации креатинкиназы (МВ) по массе.

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 ИМП равен 0,6 [0,4;0,8]; в группе 2 (АКШ) ИМП был равен 1,6 [1,4;2,6] ($p=0,0001$).

Клинический пример применения алгоритма.

1. Пациент Д., 60 лет, проведена плановая операция АКШ, концентрация TnI до операции составила 5 нг/л. В послеоперационной динамике ранний подъем уровня TnI: через 2 часа после операции - 2855 нг/л, через 6 часов - 1995 нг/л, через 12 часов 850 нг/л, через 24 часа - 522 нг/л, через 48 часов - 348 нг/л, а через 7 дней - 62 нг/л. Для расчёта индекса берем

концентрацию Tn через 2 часа и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов. ИПМ = $850/2855 = 0,29$. Максимальное повышение уровня лактата в первые сутки до 2,2 ммоль/л. СК(МВ) по массе через 2 часа после операции - 10,5 нг/мл, через 12 часов после операции 4,3 нг/мл, через 48 часов дальнейшее снижение. Полученные результаты свидетельствуют, что интраоперационное повреждение миокарда имелось, но в большей степени обратимое, защита миокарда была эффективной, выраженной тканевой ишемии не наблюдали. На вторые сутки после операции - значительное снижение концентрации TnI, на 7 сутки еще сохранялось незначительное повышение показателя. У пациента наблюдали благоприятное течение послеоперационного периода без осложнений, он был выписан на реабилитацию на 7 день.

2. Пациент С., 58 лет, проведена плановая операция АКШ, концентрация TnI до операции составила 7 нг/л. В послеоперационной динамике поздний подъем уровня TnI: через 2 часа после операции - 1109 нг/л, через 12 часов - 2963 нг/л, максимально через 24 часа - 5731 нг/л, через 48 часов - 4421 нг/л, а через 7 дней - 558 нг/л. СК(МВ) по массе через 2 часа после операции – 18,4 нг/мл, через 12 часов после операции 19,2 нг/мл, через 48 часов - 9,8 нг/мл. Для расчёта индекса берем концентрацию Tn через 2 часа и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов. ИПМ = $5713/1109 = 5,15$. По полученным данным видно, что индекс повреждения миокарда высокий, что свидетельствует о значительном повреждении сердца, что привело к долговременному повышению маркера. Через 7 дней после операции уровень TnI находился выше 10-кратного превышения 99-го перцентиля. В раннем послеоперационном периоде наблюдали пароксизм фибрилляции предсердий, потребовалась дополнительная инотропная поддержка. На 5 сутки жалобы на ангинозные боли, на ЭКГ сглаженный зубец T, признаков ОИМ не обнаружено. В результате увеличилось время госпитализации, выписан на 10 сутки на отделение реабилитации.

3. Пациент М., 62 года, проводили плановое протезирование аортального клапана, диагноз врожденный порок сердца, концентрация TnI до операции составила 38 нг/л. В послеоперационной динамике поздний подъем уровня TnI: через 2 часа после операции – 2200 нг/л, максимально через 24 часа- 5100 нг/л, через 48 часов - 4120 нг/л. Для расчёта индекса берем концентрацию Tn через 2 часа и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов $ИПМ = 5100/2200 = 2,3$. По полученным данным видно, что ИПМ повышен, что свидетельствует о продолжительном, значимом повреждении миокарда, вызванным возможно недостаточной защитой сердца во время операции, длительностью ишемии во время проведения вмешательства. В раннем послеоперационном периоде наблюдали следующие осложнения: острая сердечная недостаточность, синдром малого сердечного выброса, что потребовало комбинированной инотропной поддержки. В результате увеличилось время нахождения в отделении интенсивной терапии до 4-х суток, в дальнейшем более длительный восстановительный период, пациент выписан на 21 день.

4. Пациент С., 64 года, диагноз хроническая ревматическая болезнь сердца, проводили плановое протезирование аортального клапана, концентрация TnI до операции составила 17 нг/л. В послеоперационной динамике ранний подъем уровня TnI: точка 2 часа отсутствует, через 6 часов после операции – 4101 нг/л, через 24 часа - 1880 нг/л, через 48 часов - 1090 нг/л. Для расчёта индекса берем концентрацию Tn через 6 часа (так как отсутствуют более ранние данные у пациента по динамике тропонина) и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов. $ИПМ = 1880/4101 = 0,46$. У пациента наблюдали благоприятное течение послеоперационного периода без осложнений, он был выписан из клиники на 14 сутки.

5. Пациент Р., проведена плановая операция АКШ, концентрация TnI до операции составила 10 нг/л. В послеоперационной динамике поздний подъем уровня TnI: через 2 часа после операции - 615 нг/л, через 6 часов - 1386 нг/л, через 12 часов 3232 - нг/л, максимально через 24 часа - 12770 нг/л,

через 48 часов - 9217 нг/л, а через 7 дней - 515 нг/л. Для расчёта индекса берем концентрацию Tn через 2 часа и максимальную концентрацию в период с 12-24 часов $ИПМ = 12770/615 = 19,9$. СК(МВ) по массе через 2 часа после операции – 9,4 нг/мл, через 12 часов после операции 18,1 нг/мл, через 48 часов - 7,8 нг/мл. Полученные данные свидетельствуют, что индекс повреждения миокарда высокий, что также говорит о существенном повреждении сердца. 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, пациенту произведена ЭХО-кардиография, обнаружен выпот в перикарде. На третьи сутки развитие острого нарушения мозгового кровообращения. В результате увеличилось время госпитализации, переведен на 14 день в отделение реабилитации.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Степень повреждения сердечной мышцы после проведения операции на сердце можно определить с помощью методов визуализации, таких как радионуклидная сцинтиграфия или магнитно-резонансная томография, но эти методы труднодоступны и дорогостоящи. Применение лабораторных показателей для оценки повреждения миокарда является оптимальным инструментом в рутинной практике кардиохирургического отделения. Для правильной интерпретации результатов лабораторного анализа не хватает обобщенных данных по послеоперационной динамике маркеров повреждения миокарда. Поэтому целью настоящего исследования было оценить динамику кардиомаркеров до и после проведения кардиохирургических операций, а также при применении нового метода защиты сердца ишемического preconditionирования, выявить оптимальные временные рамки для взятия крови в раннем послеоперационном периоде для оценки степени повреждения миокарда и эффективности защиты сердца.

В международных рекомендациях ESC/ACCF/AHA/WHF 2018 года инфаркта миокарда определяется как повышение концентрации тропонина в крови выше 99-го перцентиля [134]. Для постановки диагноза ОИМ тип 5 (после проведения АКШ) за диагностический уровень принято десятикратное превышение 99-го перцентиля и наличие клинических признаков или инструментально подтвержденной ишемии миокарда. Как правило, определение сердечного тропонина проводят перед плановой операцией и в сроки до 48 часов после операции, но точных рекомендаций по времени взятия крови нет [133]. Механизм повреждения миокарда при ОИМ 1 типа отличается от повреждения миокарда во время кардиохирургических операций. Во время проведения операции на сердце происходит как незначительное повреждение, но воздействующие на весь миокард, в результате которого в кровь из множества кардиомиоцитов выходит «свободный» тропонин, так и повреждение, вызывающее некроз клеток, приводящий к длительному повышению уровня тропонина в крови. Таким

образом, хотя тропонин является высокочувствительным маркером для выявления интраоперационного повреждения миокарда, конкретное пороговое значение для всех видов операций на сердце определить затруднительно.

В исследовании выполнена оценка повреждения сердечной мышцы в зависимости от концентрации биохимических маркеров повреждения миокарда после проведения кардиохирургических операций с применением искусственного кровообращения в трех группах наблюдения: группа 1 (ИПК+АКШ) - операция АКШ с применением метода защиты миокарда ишемического preconditionирования; группа 2 (АКШ) – плановая операция АКШ с использованием аутовенозных шунтов в условиях искусственного кровообращения и кровяной изотермической кардиopleгии; группа 3 (ПАК) – стандартная операция по протезированию аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и кристаллоидной кардиopleгии. По результатам исследования установлено, что самым чувствительным лабораторным показателем повреждения миокарда является тропонин I. Преимуществом измерения тропонина в качестве маркера является его абсолютная специфичность для миокарда и высокая чувствительность. Недостатком метода является то, что пороговый уровень сердечного тропонина и его прогностическое значение до сих пор вызывает затруднения, а степень подъема его концентрации варьирует в широких пределах. Тропонин I определяли в крови у пациентов до операции, через 2, 6, 12, 24, 48 часов и 7 дней после оперативного вмешательства. Через два часа после операции отмечен резкий подъем концентрации тропонина у всех пациентов, что свидетельствует о повреждении кардиомиоцитов во время хирургических манипуляций на сердце. Во всех группах наблюдали превышение диагностического уровня постановки диагноза ОИМ тип 5. В среднем превышение уровня 99-го перцентиля в группах составило в группе 1 - в 55 раз, в группе 2 – в 46 раз, в группе 3 – в 67 раз. Тропонинемия не сопровождалась клиническими признаками ишемии миокарда, диагноза ИМ

тип 5 поставлено не было. Максимальное повышение уровня тропонина наблюдали в группе 1 (АКШ+ИПК) до 1660 [1062; 2375] нг/л через 2 часа после операции, в группе 2 (АКШ) до 1351 [929;2030] нг/л через 24 часа после операции ($p_{1,2}>0,05$), в группе 3 (ПАК) до 2545 [1713;3891] нг/л через 6 часов после операции ($p_{1,3}=0,0009$; $p_{2,3}=0,0001$). К 7 суткам после операции отмечено снижение концентрации тропонина I, но уровень оставался выше 99-го перцентиля ($p_{1,2}=0,035$). В результате мониторинга тропонина I впервые было обнаружено, что в послеоперационном периоде у пациентов отмечено два варианта повышения концентрации тропонина I: первый вариант характеризуется ранним максимальным повышением концентрации тропонина I в первые 6 часов после кардиохирургического вмешательства и второй вариант с более поздним максимальным повышением уровня тропонина I через 12-24 часа после операции. Учитывая механизмы поступления тропонина в кровь, обнаружено, что раннее повышение маркера в крови после операции происходит вследствие операционной травмы миокарда, отображает как обратимое, так и необратимое повреждение клеток миокарда. Повышение концентрации тропонина через 12-24 часа после операции вызвано длительным поступлением маркера в кровь из-за ишемического повреждения кардиомиоцитов при недостаточной эффективности защиты сердца. Установлено, что у пациентов с ранним повышением концентрации тропонина I, уровень маркера через 48 часов и через 7 дней после операции достоверно ниже ($p=0,0001$). Также у этих пациентов достоверно меньше время нахождения в реанимации ($p=0,001$) и длительность госпитализации ($p=0,001$). В результате ишемии миокарда в крови повышается уровень лактата, у пациентов с поздним подъемом уровня тропонина I концентрация лактата в послеоперационном периоде выше, чем в группе с ранним подъемом тропонина I ($p=0,038$). Таким образом, определение уровня тропонина только в одной временной точке не дает возможности полностью оценить объём повреждения сердца. Для оценки степени повреждения миокарда во время операции значимым является не

только степень повышения тропонина I, но и время повышения концентрации маркера в крови. Поэтому, трудно рекомендовать универсальный единый диагностический порог уровня тропонина I для постановки диагноза ОИМ после проведения операции на сердце.

Объем и характер операции также существенно влияют на степень повышения концентрации тропонина I, значение которого пропорционально обширности кардиохирургического вмешательства. 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 [86], по сравнению со стандартной операцией АКШ. Между группой 2 (АКШ) и группой 3 (ПАК) в период наблюдения после операции отмечено статистически значимое различие концентрации тропонина I в крови в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$).

При любом виде кардиохирургического вмешательства существует риск развития осложнений, таких как нарушение сердечного ритма, сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, неврологические нарушения или воспаление [16, 89]. Известен способ оценки повреждения миокарда при проведении операции на открытом сердце пациента при помощи биоимпедансометрии [13]. В качестве основного показателя ишемических и реперфузионных повреждений миокарда оценивают состояние внеклеточного пространства миокарда и наличие внутриклеточного отека кардиомиоцитов во время оперативного вмешательства. Для этого проводят измерение электрического импеданса. Недостатком способа является необходимость специального оборудования, недоступного для рутинной работы кардиохирургической клиники и инвазивный характер установки электродов. Так же известен способ прогнозирования осложнений в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования, основанный на анализе показателей гомеостаза

и гемодинамики пациента [14]. Способ включает измерение показателей центральной гемодинамики, гомеостаза, концентрацию лактата в крови, парциальное давление кислорода, уровень гематокрита. Дополнительно определяют показатели длительности искусственного кровообращения, время пережатия аорты и возраст пациента. После чего определяют значение дискриминантной функции по формуле. Недостатком способа является отсутствие кардиоспецифичных маркеров, поскольку измерение лактата позволяет оценить только скорость анаэробного гликолиза во всех клетках организма пациента, но показатель не является специфичным для кардиомиоцитов. Осложнения, наблюдаемые в настоящем исследовании после проведения кардиохирургических операций в раннем послеоперационном периоде в группе 1(ИПК+АКШ): сердечно-сосудистая недостаточность у n=1 (3%), фибрилляция предсердий n=5 (17%), неврологические нарушения у n=3 (10%) пациентов; в группе 2 (АКШ) сердечно-сосудистая недостаточность у n=9 (15%), фибрилляция предсердий у n=5 (8%), неврологические нарушения у n=3 (5%), рестернотомия (гемостаз) у n=2 (3%), полиорганная недостаточность у n=2 (3%) пациентов, в группе 3 (ПАК) сердечно-сосудистая недостаточность у n=5 (25%), фибрилляция предсердий у n=2 (10%) пациентов. Пациенты с поздним подъемом уровня тропонина I имеют больший риск развития осложнений, таких как нарушения ритма и сердечно-сосудистая недостаточность в послеоперационном периоде, чем пациенты с ранним подъемом уровня тропонина I ($p=0,028$). Для оценки риска развития осложнений, в настоящем исследовании разработан новый показатель, отражающий степень гибели кардиомиоцитов - индекс повреждения миокарда, который рассчитывали по формуле $ИПМ = TnI \text{ поздний} / TnI \text{ ранний}$. $Tn I$ ранний – концентрация тропонина определенная в период от 2 до 6 часов после операции, $Tn I$ поздний - концентрация тропонина определенная в период от 12 до 24 часов после операции. Чем выше значение индекса, тем больше риск развития осложнений в послеоперационном периоде, но при этом важным также

является оценка абсолютных значений концентрации тропонина I. С помощью ROC-кривой был определен оптимальный порог ИПМ для прогноза осложнений равный 1,8 и более, чувствительность составила 78%, специфичность - 73%. Было показано, что ИПМ коррелирует с наличием послеоперационных осложнений ($r=0,38$; $p=0,012$), с длительностью госпитализации на отделении кардиохирургии ($r=0,78$; $p=0,003$).

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. При изучении динамики уровня тропонина I в крови выявлены статистически значимые различия между группой 1 и группой 2 через 2 часа после операции ($p=0,038$) и через 7 дней после операции ($p=0,035$). Таким образом, это доказывает, что ишемическое прекодиционирование снижает влияние интраоперационной ишемии на миокард и приводит к более быстрому восстановлению миокарда после операции. В группе 1 (ИПК+АКШ) с ишемическим прекодиционированием в среднем индекс повреждения миокарда меньше и составил 0,66 (от 0,19 до 1,8), чем в группе 2 (АКШ) ИПМ = 2,1 (от 0,38 до 20,7) ($p=0,0001$). Таким образом, индекс повреждения миокарда можно применять как метод оценки эффективности новых методов кардиопротекции.

В исследовании оценивали уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови в динамике. После операции независимо от вида оперативного вмешательства в первые сутки наблюдали значительное увеличение концентрации маркера, который постепенно снижался, но оставался повышенным длительное время, более недели после операции. По полученным данным, отмечено, что степень повышения МНП в первые сутки зависит от дооперационного уровня пептида, т.е. от функционального состояния миокарда перед операцией. Во время операции происходит увеличение нагрузки на сердце объемом во время этапа реперфузии, что и

запускает секрецию МНП. Определение концентрации мозгового натрийуретического пептида до операции позволяет выявить пациентов с высоким риском осложнений в послеоперационном периоде, так как отражает состояние миокарда до операции. Мониторирование маркера в послеоперационном периоде показывает скорость восстановления сердца после оперативного вмешательства.

В исследовании произведен анализ динамики воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и миелопероксидаза до и после аортокоронарного шунтирования. Показано повышение показателей у всех пациентов в первые сутки после операции, отмечена корреляционная связь уровня МПО с площадью под кривой концентрации тропонина I ($r=0,45$; $p=0,008$), а также с длительностью искусственного кровообращения ($r=0,74$; $p=0,002$). Дооперационный уровень миелопероксидазы может быть полезен у пациентов с длительным течением ИБС в анамнезе и низким уровнем СРБ, как дополнительный параметр в оценке риска развития осложнений.

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 тропонин I в динамике дважды в первые сутки после операции с расчетом «индекса повреждения миокарда».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕМЫ

Представляется необходимым исследование динамики кардиомаркеров при различных видах кардиохирургических операций. Таких как комбинированные операции аортокоронарного шунтирования и аневризмы аорты, сочетание АКШ с пластикой клапанов, пластикой межжелудочковой перегородки, при трансплантации сердца. Разработка алгоритмов оценки уровня сердечных тропонинов и оптимальное использование этих биомаркеров для диагностики послеоперационных осложнений.

Перспективным является применение «индекса повреждения миокарда» для оценки эффективности различных методов кондиционирования миокарда, а также исследование этого параметра при операциях с различными видами кардиopleгии как на работающем, так и остановленном сердце. Использование «индекса повреждения миокарда» является объективным лабораторным маркером и для разработки и оценки новых методов защиты миокарда во время операций.

Особый интерес представляет количественное изучение соотношения тропониновых комплексов и единичных молекул сердечных тропонинов (TnI- TnT- TnC; TnI- TnC; TnI; TnT) в первые сутки после операции на сердце в крови пациента, для более четкого понимания механизмов повреждения миокарда во время операции, выявление различий между соотношением этих комплексов при ОИМ, при различных видах кардиохирургических операций, при некардинальных операциях у пациентов. Разработка лабораторных методов количественного определения соотношения различных комплексов сердечных тропонинов, позволит определить степень повреждения и понять механизм этого повреждения, что позволит клиницистам сократить время для выбора тактики ведения пациентов и улучшить качество оказания медицинской помощи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ - аспартатаминотрансфераза
АКШ - аортокоронарное шунтирование
ВРУ – верхний референтный уровень
ИПМ – индекс повреждения миокарда
ИПК - ишемическое прекондиционирование миокарда
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – инфаркт миокарда
МНП – мозговой натрийуретический пептид
МПО - миелопероксидаза
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ПАК – пластика аортального клапана
ФК - функциональный класс
ХСН- хроническая сердечная недостаточность
ЭДТА -этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКК –экстракорпоральное кровообращение
ЭКГ – электрокардиография
СК- креатинфосфокиназа
AUC –площадь под кривой
СК(МВ) - (МВ) фракция креатинфосфокиназы
СРБ – С- реактивный белок
ESC/ACCF/АНА/WHF - Европейское и Американское общество кардиологов
NYHA - Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
ROC-рабочая характеристика, производительность модели
TnT- тропонин T
TnI - Тропонин I

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева, А.М. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. - 2018. - Т. 8, № 5. - С. 333-345.
2. Ашихмина, Е.А. Гиперлактатацидемия в ближайшем послеоперационном периоде после операций на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения: предиктор осложнений или артефакт? / Е.А. Ашихмина, М.М. Рыбка, Г.В. Лобачева, С.Л. Гордеев, Л.В. Чегрина, // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 3, № 38. – С. 108-113.
3. Бахарева, Ю.А. Уровень мозгового натрийуретического пептида как предиктор течения послеоперационного периода при операциях с искусственным кровообращением / Ю.А. Бахарева, З.З. Надирадзе, А.В. Муравская // Acta biomedica scientifica. – 2018. - Т. 3, № 6. - С. 114-120.
4. Белов Ю.В. Биомаркеры в дифференциальной диагностике острых коронарного и аортального синдромов / Ю.В. Белов, И.А. Винокуров, О.М. Богопольская, Р.Н. Комаров // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2012. – Т. 5, № 3. - С. 44-47.
5. Буненков, Н.С. Новые возможности оценки интраоперационного повреждения миокарда при операциях реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения / Н.С. Буненков, В.В. Комок, А.В. Соколов, А.С. Немков // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2017. - Т. 5, № 2. - С. 40-48.
6. Галагудза, М. М. Устойчивость миокарда к ишемии и эффективность ишемического прекондиционирования при экспериментальном сахарном диабете / М. М. Галагудза [и др.] // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. –2006. – Т. 92, № 3. – С. 284–291.
7. Гямджян, К.А. Клиническая ценность определения галектина-3 у больных с хронической сердечной недостаточностью - сравнение с мозговым

натрийуретическим пептидом / К.А. Гямджян, М.Л. Максимов, Л.И. Павлова // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. - №. 2. - С. 31-36.

8. Катруха И.А. Сердечный тропониновый комплекс человека. Строение и функции / И.А. Катруха // Успехи биологической химии. - 2013. - Т. 53. - С.149-194.

9. Козлов, И.А. Клиническое значение повышения кардиальных биомаркеров и их взаимосвязи при операциях с искусственным кровообращением / И. А. Козлов, В. Х. Тимербаев, М. В. Чумаков // Анестезиология и реаниматология. - 2016. - Т. 61, № 5. - С. 339-344.

10. Ленькин, П.И. Непрерывный мониторинг лактата и глюкозы при комплексной хирургической коррекции приобретённых комбинированных пороков сердца и ишемической болезни сердца / П.И. Ленькин, А.А. Смёткин, А. Хуссейн А. [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. – Т. 12, № 6. – С. 4-15.

11. Миц, Н.М. Особенности использования ранних кардиомаркеров в диагностике инфаркта миокарда / Н.М. Миц, Ю.М. Зырянова, Д.С. Сташкевич // Вестник Челябинского государственного университета. - 2015. - № 21 (376). - Биология. - Вып. 3. - С. 123-127.

12. Никитина, Т.Г. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике развития осложнений после операции коррекции клапанных пороков сердца и реваскуляризации миокарда / Т.Г. Никитина, К.С. Гулян, И.Б. Нежданова [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. - 2011. - № 2. - С. 50-55.

13. Патент 2444285 Российская Федерация, МПК А61В 5/0402, А61В 17/00. Способ оценки состояния миокарда при проведении операции на открытом сердце: № 2010118280/14: заявл. 20.11.11: опубл. 10.03.2012: / Бокерия Л.А., Муратов Р.М., Мовсесян Р.Р., Бледжянц Г.А.; заявитель Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. - 6 с.

14. Патент 2536278 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ прогнозирования осложнений в раннем периоде после операций

шунтирования коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения: № 2013152203/14: заявл. 25.11.13: опубл. 20.12.14. / Семенова А.С., Шигаев М.Ю., Агапов В.В. - 14 с.

15. Патент 2679656 Российская Федерация, МПК G01N 33/49(2006.01). Способ определения макроформ креатинкиназы и макроформ МВ-изофермента в сыворотке крови человека: № 2018115406: заявл. 24.04.2018: опубл. 12.02.2019 : / Дорофейков В. В., Бакулев С. Е., Ашкинази С. М., Таймазов В. А., Вавилова Т. В., Демченко Е. А., Кайстрия И. В.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург". - 7 с.

16. Пушкин, А.С. Опыт определения сывороточных кардиомаркеров после планового аортокоронарного шунтирования/ А.С. Пушкин, А.А. Яковлев, А.О. Нестерко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - Т. 60, № 5. - Р. 14-16.

17. Руженцова, Т.А. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии / Т.А. Руженцова, Е.И. Милейкова, А.В. Моженкова [и др.] // Лечащий врач. - 2018. - № 10. - С. 80-83.

18. Трифонов, И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций / И. Р. Трифонов // Кардиология. - 2001. – № 1. - С. 93-95.

19. Учасова, Е.Г. Клинико-диагностическое значение биохимических маркёров повреждения миокарда после плановых коронарных вмешательств / Е.Г. Учасова, А.А. Шилов, О.В. Груздева [и др.] // Клин. мед. - 2017. – Т. 95, № 8. – Р. 700—704.

20. Чарная, М.А. Динамика концентраций тропонина Т и миоглобина при различных видах операций коронарного шунтирования / М.А. Чарная, Ю.А. Морозов, В.В. Урюжников, А.В. Гончарова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2009. - №. 3. - С. 54-56.

21. Чарная, М.А. Маркеры повреждения миокарда в кардиологии и кардиохирургии. Часть 2. / М.А. Чарная, И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2010. - № 4. - С. 10-16.

22. Шляхто, Е.В. Ведение пациентов с сочетанной патологией: хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких (принципы диагностики и лечения): пособие для кардиологов, пульмонологов, терапевтов, семейных врачей / Е.В. Шляхто, М.Ю. Ситникова, Н.Л. Шапорова, П.А. Федотов. - СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2009. – 33 с.

23. Aengevaeren, V.L. Exercise-Induced Cardiac Troponin I Increase and Incident Mortality and Cardiovascular Events / V.L. Aengevaeren, M.T.E. Hoopman, P.D. Thompson [et al.] // Circulation. - 2019. – Vol. 140, № 10. – P. 804–814.

24. Agirbasli, M. Universal definition of MI: Above 99 percentile of upper reference limit (URL) for hs-cTn: Yes, but which URL? / M. Agirbasli // Am J Emerg Med. – 2019. – Vol. 37, № 3. – P. 510.

25. Airaksinen, K.E.J. Cardiac troponin release after endurance exercise: still much to learn / K.E.J. Airaksinen // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 912.

26. Alam, S.R. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery / S.R. Alam, C. Stirrat, N. Spath [et al.] // J Cardiothorac Surg, - 2017. - Vol. 12, № 1. - P. 115.

27. Alam, S.R. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial / S R Alam, S C Lewis, V Zamvar // Heart. – 2015. – Vol. 101, № 20. – P. 1639–1645.

28. Alpert, J.S. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman, J.P. Bassand // J Am Coll Cardiol. – 2000. - Vol. 36, № 3. - P. 959-969.

29. Apple, F.S. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care / F.S. Apple, Y. Sandoval, A.S. Jaffe [et al.] // Clin Chem. - 2017. - Vol. 63, № 1. - P. 73-81.

30. Avidan, M.S. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest / M.S. Avidan, N. Meehan, J. Ponte [et al.] // Clin Chim Acta. - 2001. – Vol. 303, № 1-2. – P. 127–132.

31. Axinte, C.I. Macro-creatin kinase syndrome as an underdiagnosed cause of ck-mb increase in the absence of myocardial infarction: two case reports / C.I. Axinte, T. Alexa, I. Cracana, I.D. Alexa // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. - 2012. - Vol. 116, № 4. - P. 1033-1038.

32. Badreldin A., Mortality prediction after cardiac surgery: blood lactate is indispensable / Badreldin A., F. Doerr, B. Brehm [et al.] // Thorac Cardiovasc Surg. -2013. – Vol. 61, № 8. – P. 708–717.

33. Baseri, M. Myeloperoxidase levels predicts angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina / M. Baseri, R. Heidari, B. Mahaki [et al.] // Adv Biomed Res. - 2014. - Vol. 3. - P. 137.

34. Besch, G. Impact of intravenous exenatide infusion for perioperative blood glucose control on myocardial ischemia-reperfusion injuries after coronary artery bypass graft surgery: sub study of the phase II/III ExSTRESS randomized trial / G. Besch, A. Perrotti, L. Salomon du Mont [et al.] // Cardiovasc Diabetol. - 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 140.

35. Biaz, A. Seuil de positivité de la troponine i cardiaque dans le diagnostic de l’IDM péri-opératoire après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle chez l’adulte [Positivity threshold value for cardiac troponin lc in the

diagnosis of perioperative myocardial infarction after on-pump cardiac surgery in adult patients]/ A. Biaz, M. Drissi, A.E. Maataoui [et al.] // Pan Afr Med J. – 2018. – Vol. 29, № 40.

36. Braunwald, E. Heart Failure / E. Braunwald // JACC Heart Fail. - 2013. - Vol. 1, № 1. - P.1-20.

37. Bryce, G.J. B-type natriuretic peptide predicts postoperative cardiac events and mortality after elective open abdominal aortic aneurysm repair / G.J. Bryce, C.J. Payne, S.C. Gibson [et al.] // J Vasc Surg. – 2013. – Vol. 57, № 2. – P. 345-353.

38. Cadenas, S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection / S. Cadenas // Free Radic Biol Med. – 2018. – Vol. 117. – P. 76-89.

39. Cediël, G. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers / G. Cediël, P. Codina, G. Spitaleri [et al.] // Front Cardiovasc Med. - 2021. – Vol. 7.

40. Chang, P.Y. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation / P.Y. Chang, T.L. Wu, C.C. Hung, K.C. Tsao [et al.] // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 373, № 1-2. – P. 158–163.

41. Chapman, A.L. Ceruloplasmin is an endogenous inhibitor of myeloperoxidase / A.L. Chapman, T.J. Mocatta, S. Shiva [et al.] // J Biol Chem. - 2013. - Vol. 288, № 9. - P. 6465-6477.

42. Chowdhury, U.K. Myocardial injury in coronary artery bypassgrafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatinekinase-MB, and myoglobin release / U.K. Chowdhury, V. Malik, R. Yadav [et al.] // J.Thorac.Cardiovasc. Surg. - 2008. - Vol. 135, № 5. - P. 1110-1119.

43. Clerico, A. Head-to-head comparison of plasma cTnI concentration values measured with three high-sensitivity methods in a large Italian population of healthy volunteers and patients admitted to emergency department with acute

coronary syndrome: A multi-center study / A. Clerico, A. Ripoli, M. Zaninotto [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2019. - Vol. 496. – P. 25-34.

44. Clerico, A. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins / A. Clerico, S. Masotti, V. Musetti, C. Passino // *J Lab Precis Med*. - 2019. – Vol. 4. – P. 1-15.

45. Consolini, A.E. Mitochondrial bioenergetics during ischemia and reperfusion / A.E. Consolini, M.I. Ragone, P. Bonazzola, G.A. Colareda // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – Vol. 982. – P. 141–167.

46. Cummins, B. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction / B. Cummins, M.L. Auckland, P. Cummins // *Am Heart J*. – 1987. – Vol. 113, № 6. – P. 1333-1344.

47. De Freitas, S. Effects of ischemic preconditioning on abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review and meta-analysis / S. De Freitas, C.W. Hicks, R. Mouton [et al.] // *J Surg Res*. – 2019. – Vol. 235. – P. 340-349.

48. Del Ry, S. Recent advances on natriuretic peptide system: New promising therapeutic targets for the treatment of heart failure / S. Del Ry, M. Cabiati, A. Clerico // *Pharmacol Res*. - 2013. - Vol. 76. - P. 190-198.

49. Deneer, R. Detecting patients with PMI post-CABG based on cardiac troponin-T profiles: A latent class mixed modeling approach / R. Deneer, A.G.M. van Boxtel, A.K. Boer [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. - 2020. – Vol. 504. – P. 23–29.

50. Domanski, M.J. Prognostic significance of post-CABG enzyme elevations / M.J. Domanski, M.E. Farkouh // *Anesth Analg*. - 2017. – Vol. 125, № 4. – P. 1102–1103.

51. Dong, L. Localization of corin and atrial natriuretic peptide expression in human renal segments / L. Dong, H. Wang, N. Dong [et al.] // *Clin. Sci*. – 2016. – Vol. 130. – P. 1655–1664.

52. Edvinsson, M. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo / M. Edvinsson, H.

Ahnstedt, L. Edvinsson, S.E. Andersson // *Microcirculation*. - 2016. - Vol. 23, № 6. - P. 438-446.

53. Enooku, K. Increased serum mitochondrial creatine kinase activity as a risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients / K. Enooku, H. Nakagawa, Y. Soroida [et al.] // *Int J Cancer*. - 2014. - Vol. 135. - P. 871-879.

54. Eschenhagen, T. Cardiomyocyte Regeneration: A Consensus Statement / T. Eschenhagen, R. Bolli, T. Braun [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, № 7. – P. 680-686.

55. Franzini, M. Systematic differences between BNP immunoassays: comparison of methods using standard protocols and quality control materials / M. Franzini, S. Masotti, C. Prontera [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 201. – Vol. 424. – P. 287–291.

56. Fu, S. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review / S. Fu, P. Ping, Q. Zhu [et al.] // *Front Physiol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 692.

57. Gahl, B. Prognostic Value of Early Postoperative Troponin T in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting /B. Gahl, V. Göber, A. Odutayo [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7, № 5, - P. e007743.

58. Galagudza, M. M. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets / M. M. Galagudza [et al.] // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. – 2008. –Vol. 8, № 1. – P.47–65.

59. Garcia-Garcia, H.M. Standardized endpoint definitions for coronary intervention trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document / H.M. Garcia-Garcia, E.P. McFadden, A. Farb [et al.] // *Circulation*. - 2018. – Vol. 137, № 24. – P. 2635–2650.

60. Giannitsis, E. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay / E. Giannitsis, K. Kurz, K. Hallermayer K [et al.] // *Clin Chem*. – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 254-261.

61. Goldmann, B.U. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction / B.U. Goldmann, V. Rudolph, T.K. Rudolph [et al.] // *Free Radic Biol Med.* - 2009. - Vol. 47, № 1. - P. 79-83.
62. Gregson, J. Implications of Alternative Definitions of Peri-Procedural Myocardial Infarction After Coronary Revascularization / J. Gregson, G.W. Stone, O. Ben-Yehuda [et al.] // *Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, № 14. – P. 1609-1621.
63. Gu, Y. Release profile of cardiac troponin T and risk factors of postoperative myocardial injury in patients undergoing CABG / Y. Gu, L. Shan, B. Liu [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2021. – Vol. 14. – P. 2541-2551.
64. Heusch, G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic / Gerd Heusch // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381, № 9861. – P. 166-175.
65. Huang, B. Establishment and Application of a Dual-Labeling Time-Resolved Fluorescence Immunoassay Method for Simultaneous Detection of the Troponin I-C Complex and Full-Size-Troponin I / B. Huang, J. Wu, H. Chen [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 7. – 8 c.
66. Jaffe, A.S. Troponin release—reversible or irreversible injury? Should we care? / A.S. Jaffe, A.H. Wu // *Clin Chem.* - 2012. - Vol. 58, № 1. - P. 148-150.
67. Jeremias, A. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures / A. Jeremias, D.S. Baim, K.K. L. Ho [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2004. - Vol. 44, № 6. - P. 1210 -1214.
68. Ji, B. Evaluation by cardiac troponin I: the effect of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent blood cardioplegia on coronary artery bypass grafting / B. Ji [et al.] // *Card Surg.* –2007. – Vol. 22. – P.394–400.
69. Jung, J.H. Serum nitric oxide level correlates with serum brain natriuretic peptide and whole blood viscosity in hemodialysis patients / J.H. Jung, D.H. Lee, Y.I. Cho [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2018. – Vol. 77. – P. 1-5.

70. Kajioka, S. Endogenous cardiac troponin T modulates Ca²⁺-mediated smooth muscle contraction / S. Kajioka, F. Takahashi-Yanaga, N. Shahab [et al.] // *Sci Rep.* – 2012. – Vol. 2, - P. 979.
71. Kang, E. Association between high-sensitivity cardiac troponin T and echocardiographic parameters in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD cohort study / E. Kang, H. Ryu, J. Kim [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, № 18. – P. e013357.
72. Katrukha, I.A. Myocardial injury and the release of troponins I and T in the blood of patients / I.A. Katrukha, A.G. Katrukha // *Clinical Chemistry.* – 2021. - Vol. 67, № 1. - P. 124–130.
73. Katus, H.A. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients / H.A. Katus, A. Remppis, S. Looser [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 1989. – Vol. 21, № 12. – P. 1349—1353.
74. Kavsak, P.A. Macrocomplexes and discordant high-sensitivity cardiac troponin concentrations / P.A. Kavsak, C. Roy, P. Malinowski [et al.] // *Ann Clin Biochem.* – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 500-504.
75. Khan, D.A. Diagnostic performance of high-sensitivity troponin T, myeloperoxidase, and pregnancy-associated plasma protein A assays for triage of patients with acute myocardial infarction / D.A. Khan, M. S. Sharif, F. A. Khan // *Korean J Lab Med.* - 2011. - Vol. 31, № 3. - P. 172-178.
76. Kim, H.L. The impact of acute bout of exercise on circulating cardiac natriuretic peptide and left ventricular function in untrained healthy young subjects / H.L. Kim, Y.N. Kim, S.K. Lee [et al.] // *Sports Med Phys Fitness.* - 2016. - Vol. 56, №12. - P. 1574-1582.
77. Kobayashi, Y. Utility of High-Sensitivity and Conventional Troponin in Patients Undergoing Transcatheter Aortic ValveReplacement: Incremental Prognostic Value to B-type Natriuretic Peptide / Y. Kobayashi, J.B. Kim, K.J. Moneghetti [et al.] // *Sci Rep.* - 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 14936.

78. Koeth, R.A. Chapter one - myeloperoxidase in cardiovascular disease / R.A. Koeth, V. Haselden, W.H. Tang // *Adv Clin Chem.* - 2013. - Vol. 62. - P. 1-32.
79. Li, Y. Association of early elevated cardiac troponin I concentration and longitudinal change after off-pump coronary artery bypass grafting and adverse events: a prospective cohort study // Y. Li, Y. Li, Q. Hu, S. Zheng [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2020. - Vol. 12, № 11. – P. 6542-6551.
80. Lim, J.Y. B-type natriuretic peptide as a surrogate marker for survival in patients undergoing cardiac surgery / J.Y. Lim, S.H. Jung, S.J. Choo [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 955-967.
81. Lippi, G. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. / G. Lippi, R. Buonocore, F. Schirosa, G. Cervellin // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 194, september 01. - P. 68-69.
82. Lugnier, C. The Endocrine Function of the Heart: Physiology and Involvements of Natriuretic Peptides and Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Heart Failure / C. Lugnier, A. Meyer, A. Charloux [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 1746.
83. Mair, J. How is cardiac troponin released from injured myocardium? / J. Mair, B. Lindahl, O. Hammarsten [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* - 2018. - Vol. 7, № 6. - P. 553 –560.
84. Marjot, J. Quantifying the release of biomarkers of myocardial necrosis from cardiac myocytes and intact myocardium / J. Marjot, T.E. Kaier, E.D. Martin [et al.] // *Clin Chem.* - 2017. – Vol. 63, № 5. – P. 990-996.
85. McDougal, A.D. Modeling oxygen requirements in ischemic cardiomyocytes / A.D. McDougal, C.F. Dewey Jr / *J Biol Chem.* – 2017. – Vol. 292, № 28. – P. 11760–11776.
86. Michail, M. Periprocedural Myocardial Injury Predicts Short- and Long-Term Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic ValveReplacement /

M. Michail, J.N. Cameron, N. Nerlekar [et al.]// *Circ Cardiovasc Interv.* – 2018. - Vol. 11, № 11. – P. e007106.

87. Mingels, A. Reference Population and Marathon Runner Sera Assessed by Highly Sensitive Cardiac Troponin T and Commercial Cardiac Troponin T and I Assays / A. Mingels, L. Jacobs, E. Michielsen [et al.] // *Clin. Chem.* January, - 2009. - Vol. 55, №.1. - P. 101-108.

88. Mingels, A.M. Cardiac troponin T: smaller molecules in patients with end-stage renal disease than after onset of acute myocardial infarction / A.M. Mingels, E.P. Cardinaels, N.J. Broers [et al.] // *Clin Chem.* – 2017. - Vol. 63, № 3. – P. 683-690.

89. Montrief, T. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians / T. Montrief, A. Koyfman, B. Long // *J Emerg Med.* – 2018. – Vol. 36, № 12. – P. 2289-2297.

90. Morrow, D.A. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes / D.A. Morrow, C.P. Cannon, R.L. Jessa [et al.] // *Clin Chem.* - 2007. - Vol. 53, № 4. - P. 552-574.

91. Muller-Bardorff, M. Improved Troponin T ELISA specific for cardiac Troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation / M. Muller-Bardorff, K. Hallermeyer, A. Schroder [et al.] // *Clin Chem.* – 1997. – Vol. 43, № 3. – P. 458-466.

92. Mumma, B. Clinical risk assessment of biotin interference with a high-sensitivity cardiac troponin T assay / B. Mumma, D. Diercks, R. Twerenbold [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58, № 11. – P. 1931-1940. doi: 10.1515/cclm-2019-0962. PMID: 32804676.

93. Murad Junior, J.A. Predictors of mortality in cardiac surgery: brain natriuretic peptide type B / J. A. Murad Junior, M. A. Nakazone, N. Machado Mde, M. F. Godoy // *Rev Bras Cir Cardiovasc.* - 2015. - Vol. 30, № 2. – P. 182-187.

94. Murry, C. E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. E. Murry, R. B. Jennings, K. A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74. – P. 1124-1136.
95. Mythili, S. Diagnostic markers of acute myocardial infarction / S. Mythili, N. Malathi // *Biomed Rep*. – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 743–748.
96. Narula, J. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques / J. Narula, M. Nakano, R. Virmani [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. - 2013. - Vol. 61, № 10. - P. 1041-1051.
97. Naz, S. Effect of collection tube type and freeze–thaw cycles on myeloperoxidase concentrations in blood samples of acute coronary syndrome patients / S. Naz, F. Ghafoor, I.A. Iqbal // *Ann Clin Biochem*. – 2017. – Vol. 54. – P. 348–354.
98. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology / World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature // *Circulation*. – 1979. – Vol. 59, № 3. – P. 607-609.
99. Nussbaum, C. Myeloperoxidase: a leukocyte-derived protagonist of inflammation and cardiovascular disease / C. Nussbaum, A. Klinke, M. Adam [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. - 2013. - Vol. 18, № 6. - P. 692-713.
100. Oikawa, F.T.C. Abnormal elevation of myocardial necrosis biomarkers after coronary artery bypass grafting without established myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance / F.T.C. Oikawa, W. Hueb, C.H. Nomura [et al.] // *J Cardiothorac Surg*. - 2017, - Vol. 12, № 1. - P. 122.
101. Oyenuga, A.O. Association of monocyte myeloperoxidase with incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / A.O. Oyenuga, D. Couper, K. Matsushita K. [et al.] // *PLoS ONE*. - 2018. - Vol. 13, № 10. - P. 1-9.

102. Parolari, A. Biomarkers in Coronary Artery Bypass Surgery: Ready for Prime Time and Outcome Prediction? / A. Parolari, P. Poggio, V. Myasoedova, P. Songia [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 39.

103. Passino, C. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease / C. Passino, A. Aimo, S. Masotti [et al.] // *Biomark Med.* - 2019. – Vol. 13, № 5. – P. 325-330.

104. Patel, A.A. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation / A.A. Patel, Y. Zhang, J.N. Fullerton, L. Boelen [et al.] // *J Exp Med.* - 2017. - Vol. 214. - P. 1913-1923.

105. Pegg, T.J. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: Insights from serial cardiac MRI / T.J. Pegg, Z. Maunsell, T.D. Karamitsos [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97, № 10. – P. 810–816.

106. Perrault, L. P. Ischemic preconditioning in cardiac surgery: a word of caution / L.P. Perrault [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1996. – Vol. 112. – P. 1378–1386.

107. Ponikowski, P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Российский кардиологический журнал.* - 2017. - № 1. - С. 7-81.

108. Prabani, M. Diagnostic strategies in myocardial infarction using myoglobin measurement / M. Prabani, M. Zanninotto // *EurHeanJ.* - 1998. - Vol. 19, Suppl N. – P. 12-15.

109. Rashid, I. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque / I. Rashid, G.J. Maghzal [et al.] // *European Heart Journal.* - 2018. - Vol. 39, № 35. - P. 3301-3310.

110. Rebeiz, A.G. Plasma myeloperoxidase concentration predicts the presence and severity of coronary disease in patients with chest pain and negative

troponin-T / A.G. Rebeiz, H.M. Tamim, R.M. Sleiman [et al.] // Coron Artery Dis. - 2011. - Vol. 22, № 8. - P. 553-558.

111. Redfearn, D.P. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries / D.P. Redfearn, K. Ratib, H.J. Marshall, M.J. Griffith // Int J Cardiol. - 2005. - Vol. 102, № 3. - P. 521-522.

112. Redfors, B. B-type natriuretic peptide assessment in patients undergoing revascularization for left main coronary artery disease: analysis from the EXCEL trial / B. Redfors, S. Chen, A. Crowley [et al.] // Circulation. - 2018. - Vol.138, № 5. - P. 469-478.

113. Reibis, R. Management and outcomes of patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction in cardiac rehabilitation centers / R. Reibis, C. Jannowitz, M. Halle [et al.] // Curr Med Res Opin. - 2015. - Vol. 31, № 2. - P. 211-219.

114. Richards, A.M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure / A.M. Richards // JACC Heart Fail. - 2016. - Vol. 4, № 9. - P. 746-748.

115. Rittoo, D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: Implications for the diagnosis of myocardial infarction / D. Rittoo, A. Jones, B. Lecky, D. Neithercut // J Am Coll Cardiol. – 2014. - Vol. 63, № 22. – P. 2411–2420.

116. Roberts, R. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size / R. Roberts, P.D. Henry, B.E. Sobel // Circulation. – 1975. – Vol. 52. – P. 743–754.

117. Rossello, X. Cardioprotection: The Disconnect Between Bench and Bedside / X. Rossello, D.M. Yellon // Cardiovasc Drugs Ther. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 127–133.

118. Ruparelia N. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies / N. Ruparelia, J.T. Chai, E.A. Fisher, R.P. Choudhury // Nat Rev Cardiol. - 2017. – Vol. 14, № 3. - P. 133-144.

119. Salustri, A. Relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic indices of left ventricular filling pressures in post-cardiac

surgery patients / A. Salustri, E. Cerquetani, M. Piccoli [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 49.

120. Samsamshariat, S.Z. Elevated plasma myeloperoxidase levels in relation to circulating inflammatory markers in coronary artery disease / S.Z. Samsamshariat, G. Basati, A. Movahedian [et al.] // Biomark Med. - 2011. - Vol. 5. - P. 377-385.

121. Saran, R. US Renal Data System 2015 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States / R. Saran, Y. Li, B. Robinson [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2016. – Vol. 67, № 3. – P. A7–A8.

122. Schmid, J. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies / J. Schmid, L. Liesinger, R. Birner-Gruenberger [et al.] // J Am Cardiol Coll. - 2018. - Vol. 71, № 14. - P. 1540-1549.

123. Scholl, K. The impact of sex and myocardial ischemic preconditioning on immunohistochemical markers of acute myocardial infarction / K. Scholl, R. Huhn, S. Ritz-Timme, E. Mayer // Int J Legal Med. – 2019. – Vol. 133, № 2. – P. 529-538.

124. Shah, A.S.V. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial / A.S.V. Shah, A. Anand, F. E. Strachan FE [et al.] // Lancet. - 2018. - Vol. 392, № 10151. - P. 919-928.

125. Singh, U. C-Reactive Protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: Implications for acute coronary syndromes / U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal // Clin Chem. - 2009. - Vol. 55, № 2. - P. 361- 364.

126. Speth, M. Interaction between heparin and cardiac troponin T and troponin I from patients after coronary bypass surgery / M. Speth, K. Seibold, N. Katz // Clin Biochem. – 2002. – Vol. 35, № 5. – P. 355-362.

127. Stankovic, S. The usefulness of myeloperoxidase in prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

treated by primary percutaneous coronary intervention / S. Stankovic, M. Asanin, N. Majkic-Singh [et al.] // Clin Lab. - 2012. - Vol. 58, № 1-2. - P. 125-131.

128. Starnberg, K.A Possible Mechanism behind Faster Clearance and Higher Peak Concentrations of Cardiac Troponin I Compared with Troponin T in Acute Myocardial Infarction / K.A. Starnberg, V. Fridén, A. Muslimovic [et al.] // Clin Chem. - 2020. - Vol. 66, № 2. - P. 333-341.

129. Sternberg, M. Elevated Cardiac Troponin in Clinical Scenarios Beyond Obstructive Coronary Artery Disease / M. Sternberg, E. Pasini, C. Chen-Scarabelli [et al.] // Med Sci Monit. – 2019. – Vol. 25. – P. 7115-7125.

130. Stundl, A. Periprocedural Myocardial Injury Depends on Transcatheter Heart Valve Type But Does Not Predict Mortality in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement / A. Stundl, R. Schulte, H. Lucht // JACC Cardiovasc Interv. – 2017. – Vol. 10, № 15. – P. 1550-1560.

131. Tate, J.R. Evaluation of standardization capability of current cardiac troponin I assays by a correlation study: results of an IFCC pilot project / J.R. Tate, D.M. Bunk, R.H. Christenson [et al.] // Clin Chem Lab Med. - 2015. - Vol. 53, № 5. - P. 677-690.

132. Teng, N. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture / N. Teng, G. J. Maghzal, J. Talib, I. Rashid [et al.] // Redox Rep. - 2017. - Vol. 22, № 2. - P. 51-73.

133. Thielmann, M. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery / M. Thielmann, V. Sharma, N. Al-Attar [et al.] // Eur Heart J. - 2017. – Vol. 38, № 31. – P. 2392–2411.

134. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe AS [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231—2264.

135. Thygesen, K. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury / K. Thygesen, A.S. Jaffe // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 13. – P. 1110—1112.

136. Thygesen, K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 16. – P. 1581-1598.

137. Thygesen, K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 22. – P. 2173—2195.

138. Tosun, Z. Does dexmedetomidine provide cardioprotection in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass? A pilot study / Z. Tosun, M. Baktir, H. C. Kahraman [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2013. - Vol. 27, № 4. - P. 710-715.

139. Trentini, A. Development, optimization and validation of an absolute specific assay for active myeloperoxidase (MPO) and its application in a clinical context: role of MPO specific activity in coronary artery disease / A. Trentini, V. Rosta, S. Spadaro [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2020, - Vol. 58, № 10. – P. 1749-1758.

140. Tricoci, P. Consensus or Controversy Evolution of Criteria for Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention / P. Tricoci // *Clinical Chemistry.* - 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 82–90.

141. Van Geene, Y. Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality / Y. Van Geene, H.A. Van Swieten, L. Noyez // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* - 2010. - Vol. 10, № 3. - P. 413-416.

142. Vinnakota, S. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases / S. Vinnakota, H.H. Chen // *J Endocr Soc.* – 2020. – Vol. 4, № 6.

143. Vylegzhanina, A.V. Anti-cardiac troponin autoantibodies are specific to the conformational epitopes formed by cardiac troponin I and troponin T in the ternary troponin complex / A.V. Vylegzhanina, A.E. Kogan, I.A. Katrukha [et al.] // *Clin Chem.* - 2017. - Vol. 63, № 1. - P. 343-350.

144. Vylegzhanina, A.V. Full-size and partially truncated cardiac troponin complexes in the blood of patients with acute myocardial infarction / A.V. Vylegzhanina, A.E. Kogan, I.A. Katrukha [et al.] // Clin Chem. - 2019. - Vol. 65, № 7. - P. 882-892.

145. Wang, B. Level of perioperative B-type natriuretic peptide associates with heart function after on-pump coronary artery bypass graft surgery on a beating heart / B. Wang, Z. Cheng, Z. Ge, B. Peng [et al.] // Pak J Med Sci. - 2015. - Vol. 31, № 2. - P. 379-382.

146. Warner, J.V. High incidence of macrotroponin I with a high-sensitivity assay / J.V. Warner, G.A. Marshall // Clin Chem Lab Med. - 2016. – Vol. 54. – P. 1821–1829.

147. Weidenmann, V. Diagnostic dilemma of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: A review / V. Weidenmann, N.B. Robinson, L.Q. Rong [et al.] // Int J Surg. – 2020. – Vol. 79. – P. 76-83.

148. Weil, B.R. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload: Stressinduced myocardial stunning / B.R. Weil, G. Suzuki, R.F. Young [et al.] // J Am Cardiol Coll. - 2018. - Vol. 71, № 25. - P. 2906-2916.

149. Wens, S.C. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease / S.C. Wens, G. J. Schaaf, M. Michels [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 6–13.

150. Wu, A.H.B. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: Expert opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / A.H.B. Wu, R.H. Christenson, D.N. Greene [et al.] // Clin Chem. – 2018. – Vol. 64, № 4. – P. 645–655.

151. Wu, Y. Cardiac troponin I autoantibody induces myocardial dysfunction by PTEN signaling activation / Y. Wu, Y. Qin, Y. Liu, L. Zhu [et al.] // EBioMedicine. - 2019. – Vol. 47. - P. 329-340.

152. Wu, Z.K. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization / Z.K. Wu [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 3091–3096.

153. Xing, S.S. Effect of serum creatine kinase MBmass on the early and hierarchical diagnosis of related artery reperfusion in acute myocardial infarction / S.S. Xing, Q. C. Xing, Y. Zhang, W. Zhang // *Postgrad Med J*. - 2007. - Vol. 83, № 980. - P. 422-425.

154. Yandle, T.G. B-type natriuretic peptide circulating forms: analytical and bioactivity issues / T.G. Yandle, A.M. Richards // *Clin Chim Acta*. - 2015. - Vol. 448. - P. 195-205.

155. Yousuf, O. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B.D. Mohanty, S.S. Martin [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 397–408.

156. Zahran, S. Proteolytic digestion of serum cardiac troponin I as marker of ischemic severity / S. Zahran, V.P. Figueiredo, M.M. Graham [et al.] // *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. - 2018. – Vol. 3, № 3. – P. 450-455.