

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.132.2-089.86-074

Пушкин А.С., Яковлев А.А., Нестерко А.О., Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А.

**ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ КАРДИОМАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург

*В статье изложены результаты опыта лабораторной диагностики инфаркта миокарда у пациентов, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. В исследование включали пациентов, поступивших в плановом порядке, которым проводили операцию аортокоронарного шунтирования.***Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование; кардиомакеры; тропонин I; мозговой натрийуретический пептид.**Для цитирования:** Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(5): 14–16.*Pushkin A.S., Yakovlev A.A., Nesterko A.O., Rukavishnikova S.A., Ahmedov T.A.***THE EXPERIENCE OF DETECTION OF SERUM CARDIO MARKERS IN PATIENTS AFTER PLANNED CORONARY ARTERY GRAFTING**

The municipal multifield hospital № 2, 194354 St. Petersburg, Russia

*The article exposes the results of experience of laboratory diagnostic of myocardium infarction in patients subjected to operation of coronary artery bypass grafting. The study included patients hospitalized in a planned order and with further coronary artery bypass grafting carried out.***Key words:** coronary artery bypass grafting; cardio-marker; troponin I; cerebral natriuretic peptide**Citation:** Klinicheskaya Laboratornaya diagnostika. 2015; 60(5): 14–16.

**Введение.** Согласно критериям Европейского общества кардиологов (ЕОК), термин «инфаркт миокарда» (ИМ) определяется как доказанный некроз миокарда вследствие длительной острой ишемии миокарда. ИМ, ассоциированный с аортокоронарным шунтированием (АКШ), относится к типу 5 [23]. Наиболее частыми причинами развития периоперационного ИМ (ПИМ) после АКШ являются: прямая травма миокарда при формировании анастомоза или манипуляции на сердце; диссекция коронарной артерии; общая или регионарная ишемия, связанная с неадекватной интраоперационной кардиopleгией; нарушение микроциркуляции, обусловленное реперфузией; повреждение миокарда свободными радикалами кислорода; недостаточная перфузия зон миокарда, которые не связаны с бассейном шунтируемых артерий [1, 9, 18, 21, 22]. ПИМ у пациентов, перенесших АКШ, – осложнение, которое существенно затрудняет ведение больных в постоперационном периоде [4, 5, 11, 12]. ПИМ, по данным разных авторов, развивается в 7–15% случаев операций АКШ [4, 6, 8, 16].

Ввиду отсутствия характерных жалоб пациента и наличия уже имеющихся очаговых изменений на электрокардиограмме, которые могут нивелировать ЭКГ-картину текущего ИМ, существуют объективные сложности своевременной верификации ПИМ [12].

Согласно рекомендациям ЕОК, у пациентов с исходно нормальным уровнем кардиоспецифических биомаркеров до операции любое их повышение после АКШ указывает на некроз миокарда. В группу повышенного риска летальности относят пациентов, у которых выявляется:

1) 10-кратное и более увеличение уровня тропонина, выше 99-го перцентиле верхнего референсного предела

(ВРП) в течение первых 48 ч после АКШ, при исходно нормальном уровне ( $\leq$  99-го перцентиле ВРП);

2) новый патологический зубец Q на ЭКГ или вновь зарегистрированная полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ);

3) подтвержденная методом ангиографии окклюзия шунта или нативной коронарной артерии;

4) новый участок нежизнеспособного миокарда либо новая зона гипо- и акинезии.

У таких пациентов должен быть выставлен диагноз ИМ, ассоциированного с АКШ [13].

В настоящее время разработаны критерии стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, PURSUIT – Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy). Обще-признанным предиктором неблагоприятного прогноза у таких больных является повышение уровня кардиомакеров в сыворотке крови [14, 17].

В последние годы получены данные, свидетельствующие, что повышение в крови некоторых неспецифических маркеров воспаления (например, С-реактивного белка) ассоциируется с увеличением риска развития ИБС, а при уже существующем заболевании – с неблагоприятным прогнозом [2].

В настоящее время в мире сохраняется повышенный интерес к изучению роли натрийуретического пептида мозгового типа (НПМТ) и аминоконцевого предшественника натрийуретического пептида мозгового типа (про-НПМТ) в ранней диагностике сердечной недостаточности и определении прогноза у больных с ОКС.

Согласно практическим рекомендациям Национальной академии клинической биохимии, определение концентрации НПМТ или про-НПМТ в сыворотке крови можно использовать в острой ситуации и сомнительных случаях для исключения диагноза сердечной недоста-

Для корреспонденции:

Пушкин Александр Сергеевич, pushkindoc@mail.ru

точности у больных с неясными признаками и симптомами [20]. Кроме того, D. Bolliger и соавт. [3] упоминают о том, что исследование концентрации НПМТ в сыворотке крови в дополнение к исследованию уровня тропонина в сыворотке крови после операции дает дополнительную информацию, позволяющую в более полной мере оценить вероятность развития в послеоперационном периоде серьезных кардиологических событий, к которым относят любую госпитализацию для реваскуляризации миокарда, ОКС, эпизод острой сердечной недостаточности или смерть по любой причине. В ряде работ получены данные о положительной прогностической значимости низкого уровня натрийуретических пептидов у пациентов с ОКС. Таким образом, определение концентрации натрийуретического пептида является важным для стратификации риска послеоперационной летальности у пациентов с ПИМ [7, 10, 14, 19].

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург. В исследовании включали пациентов, поступивших в плановом порядке, которым проводили операцию АКШ. Из исследования исключали следующих пациентов: с любыми признаками нестабильности состояния; тех, кому проводилась операция АКШ в неотложном или срочном порядке, а также больных, которым помимо АКШ проводились другие хирургические вмешательства на сердце и магистральных сосудах (например, пациенты, подвергшиеся протезированию клапанов).

На момент написания статьи в исследование включены 59 пациентов. В группе больных было 42 (71%) мужчины и 17 (29%) женщины. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

Таким образом, как следует из диаграммы, представленной на рис. 1, значительная часть 27 (46%) пациентов, включенных в исследование, находилась в возрасте от 61 до 70 лет.

Всем пациентам при поступлении в стационар выполнялось первичное ЭКГ и эхокардиографическое исследование. В соответствии с протоколом исследования всем пациентам проводилось определение уровня тропонина I в сыворотке крови через 1, 4, 8, 24, 48 ч после оперативного вмешательства. Также через 24 ч после оперативного вмешательства проводили определение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНП) в сыворотке крови. Кроме того, у всех обследуемых учитывали наличие или отсутствие искусственного кровообращения во время оперативного вмешательства, а также длительность пережатия аорты.

Для определения уровня тропонина I и МНП использовалась сыворотка крови пациентов. Образцы крови в соответствии с протоколом исследования собирали вакуумными системами забора крови в пробирки с активатором свертывания. Для получения сыворотки образцы центрифугировали в течение 10 мин на скорости 2700 об/мин, после чего первичные пробирки устанавливали на борт анализатора. Тропонин I определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i1000 компании Abbott (США). Значением 99-го перцентиля для данной тест системы являлся уровень 0,028 нг/мл.

МНП определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000 компании Abbott (США) методом аналогичным методу измерения уровня тропонина I. Референсной величиной уровня МНП считали диапазон от 0 до 135 пг/мл.

ЭКГ регистрировали при поступлении пациента в стационар, а также на 5-е сутки после операции АКШ.

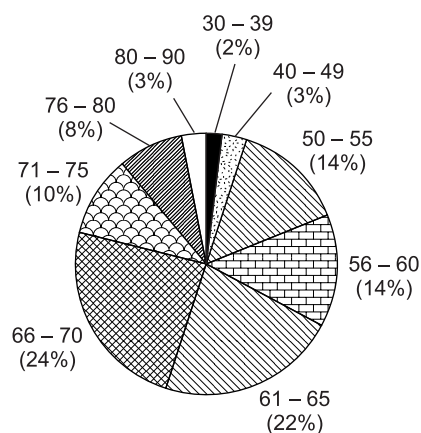


Рис. 1. Распределение обследуемых пациентов по возрастным группам (в годах).

Регистрацию ЭКГ производили на аппарате Shiller Cardiovit AT-101.

ЭКГ-признаками ПИМ считали:

1. Появление нового или персистирующего Q-зубца с длительностью более 40 мс в двух отведениях и более.
2. Исчезновение или снижение амплитуды R-зубца на 25% в двух отведениях и более.
3. Появление отклонения ST-сегмента от J-точки в двух и более смежных отведениях более чем на 0,2 мВ в V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> и V<sub>3</sub> или более чем на 0,1 мВ в других отведениях или патологической T-волны в двух смежных отведениях и более.
4. Впервые выявленная ПБЛНПГ.

Эхокардиографическое исследование проводили до операции и на 5-е сутки после. По результатам теста оценивали наличие или отсутствие новых зон гипо- и акинезии. Эхокардиографическое исследование проводили в двухмерном и М-модальном режимах с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Toshiba Artida.

Математическую обработку полученных данных проводили статистическими методами на компьютере IBM Pentium-4 при помощи пакета программ статистической обработки SPSS Statistics 17.0.

Полученные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Вычисляли средние, медианы, критерий  $\chi^2$  Пирсона, критерии Манна-Уитни и Спирмена. О достоверности

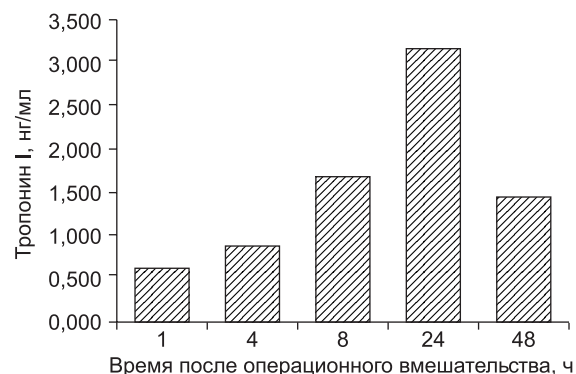


Рис. 2. Динамика уровня тропонина I у обследуемых пациентов, согласно протоколу исследования.

отличий средних величин при нормальном распределении показателей судили по критерию Стьюдента ( $t$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Согласно данным динамического определения уровня тропонина I, в соответствии с протоколом исследования получены следующие результаты.

У большинства пациентов уровень тропонина I динамически нарастал сразу после оперативного вмешательства вплоть до 24 ч после него, а к моменту определения уровня через 48 ч после операции значительно снижался. Динамика уровня тропонина I у обследуемых пациентов представлена на рис. 2.

При ретроспективном анализе времени пережатия аорты у пациентов во время операции АКШ и его сопоставлении с динамикой уровня тропонина I наблюдалась достоверная зависимость. Длительность пережатия аорты достоверно влияет на степень повышения уровня тропонина с коэффициентом корреляции Спирмена 0,54 и  $p < 0,05$  и достоверно не влияет на уровень МНП с коэффициентом корреляции Спирмена 0,29 и  $p < 0,05$ .

Результаты определения уровня МНП у обследуемых пациентов выявили превышение референсных значений (160 пг/мл) в 90% случаев. Среднее значение маркера составило 463,28 пг/мл.

Анализ полученного максимального уровня тропонина I и МНП в 1-е сутки после операции достоверной корреляции не выявил (коэффициент Спирмена 0,28 и  $p < 0,05$ ).

У 3 (5%) пациентов из обследуемой группы, помимо повышенного уровня тропонина I, были выявлены ЭКГ-признаки ПИМ, а именно: исчезновение или снижение амплитуды R-зубца на 25% в двух отведениях и более и появление отклонения ST-сегмента от J-точки двух и более смежных отведений более чем на 0,2 мВ в  $V_1$ ,  $V_2$  и  $V_3$  или более чем на 0,1 мВ в других отведениях или патологическая T-волна в двух отведениях и более.

Максимальное значение тропонина I у большинства пациентов без подтвержденного периоперационного ИМ значительно превышало (до 60 раз) верхний порог референсных значений (0,028 нг/мл), в то время как при наличии дополнительных инструментальных признаков ПИМ для постановки диагноза, согласно рекомендациям, достаточно 10-кратного повышения.

**Выводы.** 1. Уровень кардиоспецифического тропонина I возрастал у всех пациентов, перенесших АКШ и достигал в большинстве случаев максимума к концу 1-х суток с тенденцией к снижению на 2-е сутки, что согласуется с данными литературы.

2. Длительность пережатия аорты достоверно влияет на степень повышения уровня тропонина с коэффициентом корреляции Спирмена 0,58 и  $p < 0,05$  и достоверно не влияет на уровень МНП с коэффициентом корреляции Спирмена 0,26 и  $p < 0,05$ .

3. Уровень МНП в сыворотке крови пациентов, перенесших АКШ, к концу 1-х суток был выше максимальной величины референсных значений (160 пг/мл) у 90% больных.

4. Максимальное значение тропонина I у большинства пациентов без подтвержденного периоперационного ИМ значительно превышало (до 60 раз) верхний порог референсных значений (0,028 нг/мл).

5. Корреляции между значением тропонина I и МНП, пациентов, перенесших АКШ, не выявлено (коэффициент Спирмена 0,28 и  $p < 0,05$ ).

6. Использование кардиомаркеров в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертно-

сти у пациентов, подвергшихся АКШ, является оправданным и необходимым.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benoit M.O., Paris M., Sillera J. Cardiac troponin I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1880–6.
2. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Blood pressure, C-reactive protein and future cardiovascular events. *Circulation.* 2003; 108: 2993–9.
3. Bolliger D., Seeberger M.D., Lurati Buse G.A. A preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery. *Anesth. Analg.* 2009; 108(4): 1069–75.
4. Castro Martínez J., Vázquez Rizaldos S., Velayos Amo C. Cardiac troponin I in perioperative myocardial infarction after Coronary artery bypass surgery. *Rev. Esp. Cardiol.* 2002; 55: 245–50.
5. Dayan V., Soca G., Parma G., Mila R. Does early coronary artery bypass surgery improve survival in non-ST acute myocardial infarction? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17: 140–2.
6. Hamm C.W., Reimers J., Ischinger T. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1037–43.
7. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., Stridsberg M. N-terminal pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary disease: a GUSTO IV substudy. *Circulation.* 2003; 108: 275–81.
8. King S.B. 3rd, Lembo N.J., Weintraub W.S. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1044–50.
9. Kovacević R., Majkić-Singh N., Ignjatović S. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin. Lab.* 2004; 50: 437–45.
10. Larsen A.I., Dickstein K. BNP in acute coronary syndromes: the heart expresses its suffering. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1284–6.
11. Leal J.C., Petrucci O., Godoy M.F., Braile D.M. Perioperative serum troponin I levels are associated with higher risk for atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 22–5.
12. Lim C.C., Cuculi F., van Gaal W.J. et al. Early diagnosis of perioperative myocardial infarction after coronary bypass grafting: a study using biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92: 2046–53.
13. Mohammadzadeh A., Jafari N., Babapoursaatlou B. et al. Effect of staged preconditioning on biochemical markers in the patients undergoing coronary artery bypass grafting. *ISRN Cardiol.* 2012; Article ID 204624: 1–4.
14. Morrow D.A., Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2003; 108: 250.
15. Morrow D.A., de Lemos J.A., Blazing M.A. et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *J. A. M. A.* 2005; 294: 2866–71.
16. Muehlschlegel J.D., Perry T.E., Liu K.Y. et al. Troponin is superior to electrocardiogram and creatinine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1574–83.
17. Newby L.K., Storrow A.B., Gibler W.B. et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECK-MATE) study. *Circulation.* 2001; 103: 1832–7.
18. Noora J., Ricci C., Hastings D. Determination of Troponin I release after CABG surgery. *J. Card. Surg.* 20: 129–35.
19. Rabbani L.E. Acute coronary syndromes – beyond myocyte necrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1057–9.
20. Christenson R.H. Biomarkers of acute coronary syndromes and heart failure. Laboratory medicine practice guidelines. *The National Academy of Clinical Biochemistry* 2007.
21. Selvanayagam J.B., Pigott D., Balacumaraswami L. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 629–31.
22. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1581–98.

Поступила 01.10.14

Received 01.10.14