Сравнение трех типов операций коронарного шунтирования: первые данные исследования AMIRI-CABG

Буненков Н.С.¹, Комок В.В.¹, Соколов А.В.², Карпов А.А.³, Сиддиков А.М.¹,
Костевич В.А.², Горбунов Н.П.², Лукашенко В.И.¹, Белый С.А.¹, Кобак А.Е.¹,
Немков А.С.¹, Хубулава Г.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Буненков Николай Сергеевич –
аспирант кафедры факультетской
хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава
России (Санкт-Петербург,
Российская Федерация)
E-mail: bunenkov2006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

Цель – определить тип коронарного шунтирования (КШ), ассоциированный с наименьшим ишемически-реперфузионным повреждением (ИРП) миокарда и воспалительным ответом.

Задачи. Оценить степень ИРП, степень воспалительного ответа по уровню тропонина I (TnI), миелопероксидазы (МРО) и С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови до и после разных типов операций КШ.

Материал и методы. В рамках проспективного нерандомизированного одноцентрового исследования (уровень доказательности II) выполнена оценка ИРП миокарда и воспалительного ответа после КШ у пациентов, поступивших с 2016 по 2019 г. в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для оперативного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). ИРП миокарда и воспалительный ответ оценивали по уровням TnI (определяли до операции, после наложения коронарных анастомозов, а также на 1, 2, 3, 4, 5–7-е сутки после КШ), СРБ (определяли до операции на 1, 2, 3, 4, 5–7 и 8–12-е сутки после операции), МРО в плазме крови (определяли до и после наложения коронарных анастомозов) в 3 группах наблюдения. 1-я группа – КШ без искусственного кровообращения (ИК) на работающем сердце ($n=177$), 2-я группа – КШ с ИК с пережатием аорты ($n=128$), 3-я группа – КШ с вспомогательным ИК без пережатия аорты ($n=33$).

Результаты. Во 2-й и в 3-й группах повышение TnI на 1-е сутки происходит больше, чем в 1-й группе, затем во 2-й группе уровень TnI плавно снижается. В 1-й и в 3-й группах, наоборот, с 1-го дня уровень TnI хотя и меньше, чем в группе 2, его значение нарастает, достигая пика на 4-е сутки. Операции с ИК сопровождаются меньшим воспалительным ответом в период от 2 до 10 дней после операции, чем операции без ИК. Повышение уровня TnI ассоциировано с увеличением летальности после КШ (площадь под ROC-кривой $AUC=0,8$), прогностическое значение МРО в отношении летальных исходов ($AUC=0,7$) требует дальнейших исследований.

Закключение. Операции КШ с ИК с пережатием аорты ассоциированы с меньшей степенью проявления ИРП миокарда и меньшим воспалительным ответом.

Финансирование. Научно-исследовательская работа: «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018)».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Планирование исследования, сбор данных, ведение базы данных, статистическая обработка данных, непосредственное участие в лечении пациентов, написание статьи – Буненков Н.С.; написание статьи, редактирование – Комок В.В.; молекулярно-биологические исследования – Соколов А.В.; редактирование статьи – Карпов А.А., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Белый С.А.; сбор данных – Сиддиков А.М.; лечение пациентов – Лукашенко В.И., Кобак А.Е.; планирование исследования, редактирование статьи – Немков А.С., Хубулава Г.Г.

Ключевые слова:

коронарное шунтирование
на работающем сердце,
коронарное шунтирование
в условиях искусственного
кровообращения,
коронарное шунтирование
с вспомогательным
искусственным
кровообращением,
ишемия-реперфузия,
повреждение миокарда,
миелопероксидаза

Для цитирования: Буненков Н.С., Комок В.В., Соколов А.В., Карпов А.А., Сиддиков А.М., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Лукашенко В.И., Белый С.А., Кобак А.Е., Немков А.С., Хубулава Г.Г. Сравнение трех типов операций коронарного шунтирования: первые данные исследования AMIRI-CABG // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 4. С. 55–64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-55-64>
Статья поступила в редакцию 12.09.2019. **Принята в печать** 08.10.2020.

Comparison of three types of coronary artery bypass grafting: preliminary results of AMIRI-CABG trial

CORRESPONDENCE

Nikolay S. Bunenkov –
 Postgraduate Student of the Faculty
 Surgery Department, Pavlov
 University (St.-Petersburg,
 Russian Federation)
 E-mail: bunenkov2006@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4331-028X>

Bunenkov N.S.¹, Komok V.V.¹, Sokolov A.V.², Karpov A.A.³, Siddikov A.M.¹, Kostevitch V.A.²,
 Gorbunov N.P.², Lukashenko V.I.¹, Beliy S.A.¹, Kobak A.E.¹, Nemkov A.S.¹, Khubulava G.G.¹

¹ First Saint-Petersburg Pavlov University, 197022, St.-Petersburg, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, 197376, St.-Petersburg, Russian Federation

³ Almazov Nacional Medical Research Centre, 197341, St.-Petersburg, Russian Federation

Aim. To define type of coronary artery bypass grafting (CABG) associated with lower myocardial ischemic-reperfusion injury and lower inflammation response.

Material and method. We had performed non-randomized single center prospective clinical trial in First Saint-Petersburg Pavlov University and compared myocardial damage and inflammation response during off-, on-pump and pump-assisted CABG (Assessment of myocardial ischemic-reperfusion injury during off- and on-pump CABG (AMIRI-CABG) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489, 2016–2019 years. There were off-pump CABG group ($n=177$), on-pump CABG group ($n=128$) and pump-assisted CABG ($n=33$). Level of evidence II.

Results. TnI elevation after on-pump CABG was higher at the end of operation and just on the first day postoperatively than after off-pump CABG. But at the fourth day postoperatively TnI level in off-pump group was comparable with TnI level at the first day in on-pump group. TnI dynamic had decreasing pattern in on-pump group and increasing pattern in off-pump group. Inflammation response during 2 and 10 days postoperatively was lower in on-pump group. Prognostic value of TnI was acceptable [area under curve (AUC) = 0.8] for death during 30 days postoperatively period, and for MPO was moderate (AUC=0.7). Prognostic value of MPO for death demands further investigation.

Conclusion. On-pump CABG was associated with lower myocardial ischemic-reperfusion injury and lower inflammation response

Funding. Research grant of Pavlov State Medical University: “Evaluation of regeneration ability of patients who underwent CABG” (2018).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Study design, data harvesting, database maintaining, statistical analysis, patients management, writing a manuscript – Bunenkov N.S.; writing an article, editing, patients management – Komok V.V.; molecular biological research Sokolov A.V.; editing of the article – Karpov A.A., Kostevitch V.A., Gorbunov N.P., Beliy S.A.; collection of data – Siddikov A.M.; treatment of patients – Lukashenko V.I., Kobak A.E.; research planning, editing of the article – Nemkov A.S., Khubulava G.G.

For citation: Bunenkov N.S., Komok V.V., Sokolov A.V., Karpov A.A., Siddikov A.M., Kostevitch V.A., Gorbunov N.P., Lukashenko V.I., Beliy S.A., Kobak A.E., Nemkov A.S., Khubulava G.G. Comparison of three types of coronary artery bypass grafting: preliminary results of AMIRI-CABG trial. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2020; 8 (4): 55–64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2020-8-4-55-64> (in Russian)

Received 12.09.2019. **Accepted** 08.10.2020.

Keywords:

coronary artery bypass
 grafting (CABG),
 off-pump coronary bypass
 grafting, on-pump coronary
 artery bypass grafting,
 ischemic-reperfusion
 injury, myeloperoxidase,
 circulatory-assisted on-
 pump CABG

Эффективным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) при многососудистом поражении является коронарное шунтирование (КШ), которое может выполняться без искусственного кровообращения (ИК) на работающем сердце, в условиях ИК с полной перфузией

с пережатой аортой и в условиях вспомогательной перфузии без пережатия аорты [1, 2]. До сих пор ведутся дискуссии о предпочтительном типе КШ: значительная часть хирургов выступает за КШ с ИК, другая часть выступает за КШ без ИК, считая, что отсутствие кровообращения в сердце в момент

Таблица 1. Исходная тяжесть состояния пациентов в трех группах наблюдения

Показатель	1-я группа (n=177)	2-я группа (n=128)	3-я группа (n=33)	p
Возраст, годы, ср.±стд. откл.	63,5±7,3	63,5±7,13	64,3±8,95	NS
Пол				
мужской	78,3%	74,2%	74,10%	0,67
женский	21,7%	25,8%	25,90%	
Syntax Score I	24,35 [22,0–31,75]	25,75 [22–31,5]	27 [22,0–33,0]	0,37
Syntax Score II	41,35 [32,7–50,80]	42,25 [31,1–49,9]	43,5 [34,5–53,6]	0,62
Euroscore II	1,03 [0,74–1,46]	0,97 [0,63–1,55]	0,79 [0,63–1,41]	0,31
Индекс Charlson/ Deyo	5 [4–7]	5 [4–6]	5 [4–6]	0,11
ФВ (по Симпсону) до операции, %	62,0 [55,0–67,0]	62 [59–66]	63 [55–65]	0,9
КДИ до операции, мл/м ²	56,04 [46,3–67,3]	59,8 [48,6–65,6]	60,8 [57,8–71,8]	0,17
КСИ до операции, мл/м ²	21,5 [15,8–28,3]	20,8 [16,7–27,3]	22,0 [19,4–31,2]	0,39

Примечание. Индекс Charlson/Deyo – индекс коморбидности, позволяет учесть сопутствующую патологию; КДИ – конечно-диастолический индекс; КСИ – конечно-систолический индекс; ср. – среднее; стд. откл. – стандартное отклонение; ФВ – фракция выброса. Указаны значения медианы [верхний квартиль – нижний квартиль]. NS – незначимо.

его остановки способствует его повреждению несмотря на кардиоopleгию, а ИК вызывает воспалительный ответ, повреждающий как миокард, так и организм в целом [3].

КШ без ИК на работающем сердце сопровождается меньшим повышением уровня тропонина I (TnI) сразу после операции, вследствие чего сторонники данного типа операций полагают, что отсутствие остановки сердца и ИК приводит к лучшей сохранности миокарда.

Следует отметить: хотя концентрация TnI при инфаркте миокарда хорошо известна по дням, динамика кардиального тропонина после КШ в значительной части исследований оценивалась в период до 24 или 48 ч [4]. В некоторых исследованиях уровень кардиального тропонина определяли вплоть до 3 дня, однако его точную динамику не исследовали [5]. Есть исследования с оценкой кардиального тропонина на 5-е сутки [6]. Несмотря на то что динамику кардиального тропонина изучали ранее, появляются новые более чувствительные поколения тест-систем для определения концентрации TnI, призванные решить проблему перекрестного реагирования диагностических наборов с белками скелетных мышц, вследствие чего требуется уточнение профиля TnI после КШ [7]. Таким образом, характер изменения уровня TnI после КШ с 3–4-х суток после операции изучен недостаточно, особенно учитывая появление новых материалов и покрытий в контуре ИК, которые вызывают меньший воспалительный ответ [8]. Многие крупные

обзоры ссылаются на исследования, в которых временной интервал оценки воспалительного ответа был коротким и не включал период более 2–3 дней после операции. Во многих исследованиях значения маркеров воспаления были представлены в виде точечной оценки, не приведена интервальная оценка концентрации в каждой контрольной точке [9, 10]. Таким образом, несмотря на то что ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) миокарда и воспалительный ответ при разных типах КШ исследуется давно, появление новых материалов и технологий ИК, более селективных диагностических наборов для определения уровня кардиального тропонина, требуют более точного изучения обозначенной проблемы [7, 11].

Цель – определить тип коронарного шунтирования (КШ), ассоциированный с наименьшим ИРП миокарда и воспалительным ответом.

Задачи: оценить степень ИРП миокарда, степень воспалительной реакции по уровням тропонина I (TnI), миелопероксидазы (МРО) и С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови до и после разных типов операций КШ в проспективном нерандомизированном одноцентровом исследовании (уровень доказательности II).

Материал и методы

В ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в рамках проспективного нерандомизированного одноцентрового

Таблица 2. Исходный уровень маркеров повреждения и воспаления

Маркер	1-я группа (n=177)	2-я группа (n=128)	3-я группа (n=33)	p
TnI, нг/мл	0,0075 [0,003–0,018]	0,014 [0,007–0,025]	0,014 [0,0045–0,06]	0,09
МРО, нг/мл	27,7 [17,0–41,02]	31,03 [19,01–48,7]	29,01 [18,74–34,0]	0,77
СРБ, мг/л	3,0 [3,0–4,4]	3,0 [3,0–6,2]	3,0 [3,0–7,2]	0,29

Примечание. Указаны значения медианы [верхний квартиль – нижний квартиль]; расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Рис. 1. Динамика TnI после коронарного шунтирования

1-я группа – коронарное шунтирование (КШ) без искусственного кровообращения (ИК); 2-я группа – КШ с ИК; 3-я группа – КШ на параллельном ИК.

Fig.1. Troponin I (TnI) level after coronary artery bypass grafting (CABG)

Group 1 – off-pump CABG; group 2 – on-pump CABG; group 3 – pump-assisted CABG.

исследования Assessment of myocardial ischemic-reperfusion injury during off- and on-pump CABG (AMIRI – CABG; номер в международном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03050489, 2016–2019 гг.) выполнена оценка ИРП миокарда и воспалительного ответа при плановых операциях КШ в 3 группах наблюдения: 1-я группа – без ИК на работающем сердце ($n=177$); 2-я группа – в условиях ИК с пережатием аорты

с полной перфузией при температуре 32 °C ($n=128$); 3-я группа – с ИК с вспомогательной нормотермической перфузией без пережатия аорты ($n=33$).

Критерии включения: возраст от 25 до 80 лет, наличие ИБС (стенокардия напряжения III–IV функционального класса) с доказанным многососудистым поражением коронарных артерий.

Критерии исключения: отказ пациента, патологии клапанов сердца, острый коронарный синдром.

Рис. 2. Динамика TnI у пациентов с развившимся в послеоперационном периоде синдромом малого сердечного выброса

1-я группа – аорто-коронарное шунтирование (АКШ) без искусственного кровообращения (ИК); 2-я группа – АКШ с ИК; 3-я группа – АКШ на параллельном ИК.

Fig. 2. Troponin I (TnI) level in patients with low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting (CABG)

Group 1 – off-pump CABG; group 2 – on-pump CABG; group 3 – pump-assisted CABG.

Операции КШ выполняли в плановом порядке по стандартной методике. Использовались аппарат искусственного кровообращения Maquet HL-20, оксигенатор Affinity. Экстракорпоральный контур ИК подключали по схеме аорта правое предсердие (одна двухсекционная канюля). Заполнение аппарата: маннитол 15% – 200 мл, гелофузин – 500 мл, стерофундин – 500 мл, NaHCO_3 5% – 50 мл, транексам – 20 мл, антибиотик 2 г, гепарин 2 мл, инсулин – 10 ЕД, дексаметазон 24 мг. Полная перфузия выполнялась с пережатием аорты при температуре 32 °С, вспомогательная – без пережатия аорты, в нормотермических условиях (36,6 °С). Кардиоплегия: раствор глюкозы 5% – 250 мл, MgSO_4 25% – 20 мл, KCl 10% – 30 мл, лидокаин 10% – 2 мл. Режим перфузии сердца кардиopleгией: антеградно в корень аорты (2/3) и ретроградно (1/3) каждые 15 мин, после наложения дистальных анастомозов – дополнительно по шунтам.

Операции без ИК выполнялись через срединную стернотомию, при наложении шунтов использовалось стабилизирующее устройство Octopus tissue stabilizer (Medtronic). Вне зависимости от типа КШ у всех пациентов, включенных в исследование, выполнялся маммарокоронарный анастомоз на переднюю межжелудочковую артерию.

Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и выполнено в рамках государственного задания ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – грант по теме «Оценка регенеративного потенциала пациента при операциях на сердце (2018)». ИРП миокарда и воспалительный ответ оценивали с учетом инструментальных и лабораторных данных.

Инструментальные исследования

Электрокардиография (ЭКГ) каждые 3–5 дней или чаще в зависимости от клинической ситуации (аппарат МАС 1200 ST). Критерии ишемии или инфаркта миокарда: вновь выявленное повышение сегмента ST в 2 смежных отведениях или более, наличие нового зубца Q или впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли всем пациентам до и после операции (аппарат GE Vivid 7) в соответствии с актуальными рекомендациями. Критерии ишемии или инфаркта миокарда: новые зоны гипокинезии или акинезии. Коронарошунтографию выполняли при прогрессировании нестабильности гемодинамики, рефрактерной к вазопрессорной и инотропной поддержке.

Лабораторные исследования

Уровень TnI определяли до операции, к концу операции, а также на 1, 2, 3, 4, 5–7-е сутки по-

Рис. 3. Уровни миелопероксидазы (МРО) после коронарного шунтирования

1-я группа – аортокоронарное шунтирование (АКШ) без искусственного кровообращения (ИК);
2-я группа – АКШ с ИК;
3-я группа – АКШ на параллельном ИК.

Fig. 3. Myeloperoxidase (MPO) level after coronary artery bypass grafting (CABG)

Group 1 – off-pump CABG;
group 2 – on-pump CABG;
group 3 – pump-assisted CABG.

сле КШ. Уровень СРБ определяли на 1, 2, 3, 4, 5–7 и 8–12-е сутки после операции. Уровень МРО в плазме крови определяли до и к концу операции. Концентрацию TnI определяли на аппарате Pathfast Compact immuno-analyzer, СРБ – на аппарате Beckman Coulter AU480 (CRP Latex), МРО – методом иммуноферментного анализа на аппарате CLARIOstar (BMG LABTECH) по ранее описанной методике [12, 13].

Статистическая обработка данных

Все исследуемые параметры проверяли на нормальность распределения (критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова). Оценку различий между тремя группами выполняли с помощью теста Краскела–Уоллиса (Syntax Score I, II, Index Charlson/Deyo, фракция выброса, конечно-диастолический, конечно-систолический индексы, уровень TnI), при выявлении различий использовали парный тест суммы рангов Вилкоксона для независимых выборок (тест Манна–Уитни для трех попарных сравнений) с поправкой на множественные сравнения. Для нормально распределенных данных (возраст) использовали T-тест с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, для сравнения качественных признаков – точный тест Фишера и χ^2 . Для оценки связи между исследуемыми параметрами использовали логистическую регрессию, оценивали качество регрессии, выполняли ROC-анализ, оценивали площадь под кривой AUC (area under curve). Для первоначальной оценки наличия линейной связи между двумя переменными использовали скатерограмму, после чего определяли возможность выполнения корреляционного анализа и построения линейной регрессии, качество линейной регрессии оценивали по стандартной методике. Статистическую обработку данных выполняли в программе SAS Enterprise Guide 9.4.

Рис. 4. Динамика уровня С-реактивного белка после коронарного шунтирования

1-я группа – аортокоронарное шунтирование (АКШ) без искусственного кровообращения (ИК);
2-я группа – АКШ с ИК;
3-я группа – АКШ на параллельном ИК.

Fig. 4. C-reactive protein level after coronary artery bypass grafting (CABG)

Group 1 – off-pump CABG;
group 2 – on-pump CABG;
group 3 – pump-assisted CABG.

Результаты

Пациенты во всех трех группах были сопоставимы по тяжести поражения коронарного русла и сопутствующей патологии (табл. 1).

Исходные уровни ТпИ, СРБ и МРО были в норме: $<0,05$; <5 и <50 нг/мл соответственно, и не отличались по группам (табл. 2).

Уровень ТпИ в 1-й и 3-й группах после операции в динамике нарастал, достигая пика к 4-му дню, в то время как во 2-й группе снижался (рис. 1).

Не выявлено связи между повышением уровня ТпИ после КШ и изменением фракции выброса после операции, появлением новых зон акинезии (логистическая регрессия, ROC-анализ, $AUC=0,5$) или гипокинезии в послеоперационном (логистическая регрессия, ROC-анализ, $AUC=0,53$) периоде.

Логистическая регрессия в модели уровень ТпИ к концу операции – неспецифические изменения ЭКГ показала слабую связь, $AUC=0,64$ (95% ДИ 0,39–0,9). Логистическая регрессия показала повышение вероятности летального периода в 30-дневный период после КШ при увеличении уровней ТпИ ($AUC=0,81$) и МРО ($AUC=0,72$).

Выявлена связь между синдромом малого сердечного выброса (СМСВ) и повышением ТпИ ($AUC=0,79$) к концу операции, а также между повышением МРО ($AUC=0,62$) и СМСВ. Динамика ТпИ у пациентов с СМСВ не имела статистически значимых различий по группам наблюдения (рис. 2).

Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что повышение ТпИ к концу операции >11 нг/мл увеличивает вероятность летального исхода в 6 раз (ОШ 6,34; 95% ДИ 1,22–32,9). Значения ОШ при уровнях ТпИ <11 нг/мл были статистически недостоверными. Уровень ТпИ на 1-е сутки после операции, обеспе-

чивающий статистически достоверный расчет ОШ в отношении летальных исходов 5,33 95% ДИ 1,05–27,2, составил 17 нг/мл.

Частота СМСВ по группам не имела статистически значимых различий (точный тест Фишера, $p=0,33$, $p=0,31$, $p=0,7$ при попарном сравнении).

Значения МРО после КШ превысили норму (50 нг/мл) во всех трех группах (рис. 3). В группе КШ с ИК (2-я и 3-я группы) уровень МРО был выше, чем в группе без ИК.

В первые сутки после операции концентрация СРБ была выше в группе коронарного шунтирования с ИК, затем в последующие 2–4 дня – в группе коронарного шунтирования без ИК (рис. 4).

Корреляционный анализ показал связь между повышением СРБ и ТпИ ($R=0,6$ 95% ДИ 0,5–0,7).

Обсуждение

Вопрос выбора типа КШ обсуждается давно, однако он до сих пор не решен однозначно. По данным разных исследователей, анализ ближайших и отдаленных результатов операций без ИК и с ИК дал противоречивые результаты [14, 15]. Остановка сердца при выполнении КШ и последующее восстановление физиологического кровообращения по коронарным артериям, в том числе в бассейне шунтированных артерий, ассоциирована с ИРП. ИК вызывает воспалительный ответ, обусловленный контактом крови с чужеродной поверхностью [3]. Операции без ИК не сопровождаются остановкой сердца и контактом крови с чужеродной поверхностью, однако шунтирование артерий в бассейне правой коронарной и огибающей артерий связано с позиционированием сердца и дестабилизацией

гемодинамики, что требует вазопрессорной поддержки и может создавать неоптимальные условия для наложения анастомоза. Исследование AMIRI-CABG направлено на оценку ИРП и воспалительного ответа при разных типах КШ. Для оценки ИРП миокарда у пациентов, перенесших КШ, выбран TnI [16]. Уровень TnI оценивали к концу операции, на 1, 2, 3, 4 и 5–7-й день, так как точная динамика TnI после КШ не изучена [5].

Сообщается о связи между ИРП и МРО лейкоцитов, концентрация которой повышается с 1-й минуты постишемической реперфузии при КШ [17]. Предполагается, что МРО повреждает эндотелий и тем самым приводит к ИРП миокарда [18]. Уровень МРО в плазме крови оценивали до операции и после наложения всех шунтов, когда уровень TnI не позволяет достаточно точно дифференцировать закономерные ишемически-реперфузионные изменения миокарда и клинически значимое повреждение.

Контакт крови с поверхностью контура ИК вызывает активацию воспалительного, коагуляционного ответа, которые неблагоприятно воздействуют как на организм в целом, так и на миокард [8]. Сообщается о связи между СРБ и исходами КШ [19]. Поэтому в исследовании AMIRI-CABG СРБ выбран в качестве критерия для сравнения трех типов КШ. Ряд исследований ограничивался оценкой воспалительного ответа до 2 сут [11, 20, 21]. Поэтому в исследовании AMIRI-CABG временной интервал оценки динамики воспалительного ответа расширен: уровень СРБ определяли до операции и на 1, 2, 3, 4, 5–7 и 8–12-е сутки после операции.

Несмотря на то что оценка уровня указанных выше маркеров ИРП и воспаления ранее изучалась, детальный анализ проведенных исследований и обзоров не позволил найти исчерпывающих данных по рассматриваемой проблеме, а появление новых материалов и тест-систем для определения маркеров повреждения требует изучения ИРП и воспаления на новом технологическом уровне развития кардиохирургии [7–9, 11].

Согласно данным исследования AMIRI-CABG, на 1-е сутки после КШ с ИК (2-я и 3-я группы) уровень TnI был больше, чем в группе без ИК (1-я группа), однако в последующем концентрация кардиального тропонина снижается, в группе КШ без ИК, наоборот, повышается. Представленные данные согласуются с исследованиями, показавшими более высокие концентрации кардиального тропонина после КШ с ИК по сравнению с КШ без ИК в первые дни после операции [11, 22]. Нам не удалось найти точную динамику кардиального тропонина позже 2 сут после КШ в выбранных нами группах сравнения. Согласно данным исследования AMIRI-CABG, вывод о более высоких значениях кардиального тропонина в группе ИК необходимо основывать на

исследованиях с большим количеством временных точек наблюдения, которые включали бы 3–7-е сутки после КШ. Следует отметить, что, по данным литературы, любое повышение TnI более нормы (норма $<0,05$ нг/мл) ассоциировано с увеличением вероятности летальных исходов [16, 23]. Повышение концентрации TnI более нормы происходит как в случае КШ с ИК (2-я и 3-я группы), так и при КШ без ИК на работающем сердце (1-я группа).

Среди пациентов с развившимся в послеоперационном периоде СМСВ ($n=15$ в 1-й группе, $n=15$ во 2-й группе, $n=1$ в 3-й группе) уровень TnI в первые дни после операции был сопоставим. Пик повышения приходился на 1-е сутки, затем отмечался постепенный спад кардиального тропонина.

Воспалительный ответ в 1-е сутки после операции был больше в группе КШ с ИК (2-я группа), чем в группе КШ без ИК (1-я группа), что согласуется с результатами других исследователей [10]. Однако начиная со 2-го дня и в последующие дни послеоперационного периода уровень СРБ в группе без ИК (1-я группа) становится больше, чем в группе с ИК (2-я группа). Следует отметить, что в большинстве исследований период наблюдения за уровнем маркеров воспаления зачастую ограничивался 2 днями после операции [9, 20]. Кроме того, создаются новые материалы и покрытия, используемые в контуре ИК, минимизируется объем контура [8]. Поэтому, несмотря на то что проблема воспаления при ИК изучается давно, точных современных данных о динамике маркеров воспаления недостаточно [11].

В исследовании итальянского центра воспалительный ответ оценивали через 4, 8 и 30 дней после КШ, не было обнаружено связи между ИК и воспалительным ответом [11]. В одном из наиболее крупных и современных исследований с участием 136 пациентов не выявлено разницы в повышении СРБ при операциях с ИК ($n=69$) и без ИК ($n=67$), однако отмечалась тенденция к большему уровню СРБ в группе КШ без ИК [10]. Более высокий уровень СРБ в группе КШ без ИК (1-я группа) можно объяснить высокими интраоперационными дозировками норадреналина, который в данных условиях может являться триггером воспалительной реакции, вследствие чего в 1-й группе с первых дней после операции происходит возрастающее повреждение миокарда. Сообщается, что норадреналин оказывает воздействие на иммунные клетки, запуская каскад воспаления [24]. Согласно данным исследования AMIRI-CABG, лейкоциты вносят вклад в ИРП и воспалительный ответ. Важным звеном воспалительного ответа являются лейкоциты, которые после активации способны дегранулировать МРО [25]. В исследовании AMIRI-CABG уровень МРО превысил норму (50 нг/мл) во всех трех группах, однако повышение во 2-й

и 3-й группах было больше, чем в 1-й группе, что может говорить о более выраженной активации лейкоцитов в условиях ИК. Аналогичные результаты получили в голландском исследовании ($n=60$) [20]. Интересно, что, несмотря на то что уровень МРО в первый день после КШ был выше в группе с ИК, в последующие дни общепризнанный интегральный показатель воспалительного ответа СРБ был выше в группе без ИК. Это может говорить о том, что ИК вызывает значительный интраоперационный, но кратковременный воспалительный ответ, который в последующем стихает. В то же время интраоперационный воспалительный ответ при КШ без ИК меньше, однако в последующем он нарастает. Таким образом, согласно данным исследования AMIRI-CABG, воспалительный ответ, обусловленный ИК, развивается достаточно быстро, однако вклад ИК в общую воспалительную реакцию со 2-го дня после операции не является определяющим, и это согласуется с выводами других исследователей [10]. Таким образом, несмотря на то что КШ с ИК (2-я группа) в 1-е сутки после операции сопровождается более выраженным воспалительным ответом по сравнению с КШ без ИК, в долгосрочной перспективе КШ с ИК ассоциировано с меньшим воспалительным ответом. Возможно, более выраженная воспалительная реакция при операциях КШ без ИК обусловлена операционной травмой вследствие позиционирования боковой и задней стенок сердца, а это требует высоких доз вазопрессорных препаратов, из-за чего в миокарде левого желудочка могут возникать участки нарушения перфузии (станнинг), которые разрешаются в послеоперационном периоде и также могут приводить к повышению маркеров повреждения. Вероятно, эти интраоперационные факторы могут способствовать повышению СРБ и нарастающей концентрации TnI в позднем послеоперационном периоде.

Литература

1. Хубулава Г.Г., Авалиани В.М. Защита миокарда при аортокоронарном шунтировании: современное состояние проблемы // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. Т. 6, № 5. С. 42–47.
2. Sedov V.M., Nemkov A.S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014. Vol. 45, N 2. P. 220–224.
3. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение // Анналы хирургии. 2013. № 2. С. 5–12.
4. Gahl B., Guber V., Odutayo A., Tevaearai Stahel H.T., da Costa B.R., Jakob S.M. et al. Prognostic value of early postoperative troponin t in patients undergoing coronary artery bypass grafting // J. Am. Heart Assoc. 2018. Vol. 7, N 5. Article ID e007743.

Следует отметить: хотя исследование AMIRI-CABG имеет II уровень доказательности, необходимо дальнейшее изучение ИРП и воспалительного ответа при разных типах КШ вследствие ограничений, присущих одноцентровым и нерандомизированным исследованиям. На наш взгляд, целесообразно расширить исследование до проведения многоцентрового рандомизированного исследования.

Выводы

1. КШ без ИК на работающем сердце сопровождается меньшим повышением уровня TnI на 1-е сутки, однако к 4-м суткам уровень TnI становится сопоставимым с КШ с ИК с пережатием аорты на 1-е сутки. По нашим данным, хотя уровень TnI сразу после операции в группе с ИК был больше, чем без ИК, он был приемлем для такого типа КШ. Динамика уровня TnI в группе КШ с ИК имела характер спада с пикового значения на 1-е сутки после операции, в группе КШ без ИК, напротив, – характер роста с пиком на 4-е сутки.
2. Любое повышение уровня TnI после операций КШ ассоциировано с повреждением миокарда как в группе с ИК, так и без ИК, однако повышение TnI >11 нг/мл к концу операции и >17 нг/мл на 1-е сутки после операции с ИК может иметь клиническое значение.
3. Воспалительный ответ при операциях КШ без ИК значимо больше и длительнее, чем после КШ с ИК, он может приводить к снижению эффективности этой операции.
4. Несмотря на множество исследований, динамика воспалительного ответа и повреждения миокарда после разных типов КШ изучена недостаточно. Требуются дополнительные исследования воспалительного ответа и повреждения миокарда после КШ.

5. Mol K., Hoeks S.E., Liem V.G.B., Stolker R.J., van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery // Int. J. Cardiol. 2019. Vol. 280. P. 8–13.
6. Vermes E., Mesguich M., Houel R., Soustelle C., Le Besnerais P., Hillion M.L. et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? // Ann. Thorac. Surg. 2000. Vol. 70, N 6. P. 2087–2090.
7. Mueller T., Egger M., Peer E., Dieplinger B. 5th generation cardiac troponin I and T assays in clinical routine – a head-to-head comparison with data from the Linz troponin (LITROP) study // Clin. Chim. Acta. 2018. Vol. 485. P. 195–204.

8. Аверина Т.Б., Самуилова Д.Ш. Клинические преимущества использования фосфорилхолинового покрытия экстракорпорального контура у детей с массой тела до 5 кг // *Анестезиология и реаниматология*. 2010. № 5. С. 28–33.
9. Parolari A., Poggio P., Myasoedova V., Songia P., Bonalumi G., Pilozi A. et al. Biomarkers in coronary artery bypass surgery: ready for prime time and outcome prediction? // *Front. Cardiovasc. Med.* 2015. Vol. 2. P. 39.
10. Abrantes R.D., Hueb A.C., Hueb W., Jatene F.B. Behavior of ultrasensitive C-reactive protein in myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2018. Vol. 33, N 6. P. 535–541.
11. Parolari A., Camera M., Alamanni F., Naliato M., Polvani G.L., Agrifoglio M. et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 84, N 3. P. 823–828.
12. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П., Григорьева Д.В., Горудко И.В., Васильев В.Б. и др. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20, № 5. P. 699–710.
13. Панасенко О.М., Михальчик Е.В., Горудко И.В., Григорьева Д.В., Соколов А.В., Костевич В.А. и др. Влияние антиоксидантов и сквенджеров гипогалоидных кислот на активацию нейтрофилов липопотеинами низкой плотности, модифицированными гипохлоритом // *Биофизика*. 2016. Т. 61, № 3. С. 500–509.
14. Gaudino M., Angelini G. D., Antoniadis C., Bakaeen F., Benedetto U., Calafiore A.M. et al. Off-pump coronary artery bypass grafting: 30 years of debate // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, N 16. Article ID e009934.
15. Nardi P., Pellegrino A., Bassano C., Mani R., Chiariello G.A., Zeitani J. et al. The fate at mid-term follow-up of the on-pump vs. off-pump coronary artery bypass grafting surgery // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2015. Vol. 16, N 2. P. 125–133.
16. Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N., Bulluck H., Bisleri G., Bunge J.J.H. et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper. Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 31. P. 2392–2407.
17. Huang W.H., Lee J.F., Wang D., Gou W.H., Chang C.Y., Wei J. Postischemia myocardial injury in coronary artery bypass patients (PP6) // *Transplant. Proc.* 2010. Vol. 42, N 3. P. 725–728.
18. Kolodziej A.R., Abo-Aly M., Elsalwaly E., Campbell C., Ziada K.M., Abdel-Latif A. Prognostic role of elevated myeloperoxidase in patients with acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis // *Mediators Inflamm.* 2019. Vol. 2019. Article ID 2872607.
19. De Lorenzo A., Pittella F., Rocha A. Increased preoperative C-reactive protein levels are associated with in-hospital death after coronary artery bypass surgery // *Inflammation*. 2012. Vol. 35, N 3. P. 1179–1183.
20. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E., Mariani M.A., Moser J. et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study // *Shock*. 2014. Vol. 42, N 2. P. 121–128.
21. Alam S.R., Stirrat C., Spath N., Zamvar V., Pesotto R., Dweck M.R. et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery // *J. Cardiothorac. Surg.* 2017. Vol. 12, N 1. P. 115.
22. Markman P.L., Tantiogco J.P., Bennetts J.S., Baker R.A. High-sensitivity troponin release profile after cardiac surgery // *Heart Lung Circ.* 2017. Vol. 26, N 8. P. 833–839.
23. Beller J., Mehaffey J.H., Hawkins R.B., Lapar D.J., Kron I., Yarboro L. et al. Does Preoperative troponin level impact outcomes after coronary artery bypass grafting? // *J. Am. Coll. Surg.* 2017. Vol. 225, N 4. P. S28–S29.
24. Bennett J.M., Reeves G., Billman G.E., Sturmburg J.P. Inflammation, nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing „the epidemic“ of chronic diseases // *Front. Med. (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. P. 316.
25. Григорьева Д.В., Горудко И.В., Костевич В.А., Соколов А.В., Буко И.В., Васильев В.Б. и др. Активность миелопероксидазы в плазме крови как критерий эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Биомедицинская химия*. 2016. Т. 62, № 3. С. 318–324.

References

1. Khubulava G.G., Avaliani V.M. Myocardial protection during coronary artery bypass grafting: current state of the problem. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2013; 6 (5): 42–7. (in Russian)
2. Sedov V.M., Nemkov A.S. Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45 (2): 220–4.
3. Avera T.B. Extracorporeal circulation. *Annali khirurgii [Annals of Surgery]*. 2013; (2): 5–12. (in Russian)
4. Gahl B., Guber V., Odutayo A., Tevaearai Stahel H.T., da Costa B.R., Jakob S.M., et al. Prognostic value of early postoperative troponin t in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (5): e007743.

5. Mol K., Hoeks S.E., Liem V.G.B., Stolker R.J., van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2019; 280: 8–13.
6. Vermes E., Mesguich M., Houel R., Soustelle C., Le Besnerais P., Hillion M.L., et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection? *Ann Thorac Surg.* 2000; 70 (6): 2087–90.
7. Mueller T., Egger M., Peer E., Dieplinger B. 5th generation cardiac troponin I and T assays in clinical routine – a head-to-head comparison with data from the Linz troponin (LITROP) study. *Clin Chim Acta.* 2018; 485: 195–204.
8. Averina T.B., Samuilova D.S. Clinical benefits of using the phosphorylcholine coating of an extracorporeal circuit in babies weighing less than 5 kg. *Anesteziology i reanimatologiya [Anesthesiology and Reanimatology]*. 2010; (5): 28–33. (in Russian)
9. Parolari A., Poggio P., Myasoedova V., Songia P., Bonalumi G., Pillozzi A., et al. Biomarkers in coronary artery bypass surgery: ready for prime time and outcome prediction? *Front Cardiovasc Med.* 2015; 2: 39.
10. Abrantes R.D., Hueb A.C., Hueb W., Jatene F.B. Behavior of ultrasensitive C-reactive protein in myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018; 33 (6): 535–41.
11. Parolari A., Camera M., Alamanni F., Naliato M., Polvani G.L., Agrifoglio M., et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84 (3): 823–8.
12. Sokolov A.V., Kostevich V.A., Gorbunov N.P., Grigor'eva D.V., Gorudko I.V., Vasil'ev V.B., et al. A link between active myeloperoxidase and chlorinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2018; 20 (5): 699–710. (in Russian)
13. Panasenko O.M., Mihal'chik E.V., Gorudko I.V., Grigor'eva D.V., Sokolov A.V., Kostevich V.A., et al. The effects of antioxidants and hypochlorous acid scavengers on neutrophil activation by hypochlorous acid-modified low-density lipoproteins. *Biofizika [Biophysics]*. 2016; 61 (3): 500–9. (in Russian)
14. Gaudino M., Angelini G. D., Antoniadis C., Bakaeen F., Benedetto U., Calafiore A.M., et al. Off-pump coronary artery bypass grafting: 30 years of debate. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (16): e009934.
15. Nardi P., Pellegrino A., Bassano C., Mani R., Chiariello G.A., Zeitani J., et al. The fate at mid-term follow-up of the on-pump vs. off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015; 16 (2): 125–33.
16. Thielmann M., Sharma V., Al-Attar N., Bulluck H., Bisleri G., Bunge J.J.H., et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper. Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J.* 2017; 38 (31): 2392–407.
17. Huang W.H., Lee J.F., Wang D., Gou W.H., Chang C.Y., Wei J. Postischemia myocardial injury in coronary artery bypass patients (PP6). *Transplant Proc.* 2010; 42 (3): 725–8.
18. Kolodziej A.R., Abo-Aly M., Elsawalhy E., Campbell C., Ziada K.M., Abdel-Latif A. Prognostic role of elevated myeloperoxidase in patients with acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 2872607.
19. De Lorenzo A., Pittella F., Rocha A. Increased preoperative C-reactive protein levels are associated with inhospital death after coronary artery bypass surgery. *Inflammation.* 2012; 35 (3): 1179–83.
20. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E., Mariani M.A., Moser J., et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock.* 2014; 42 (2): 121–8.
21. Alam S.R., Stirrat C., Spath N., Zamvar V., Pesotto R., Dweck M.R., et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017; 12 (1): 115.
22. Markman P.L., Tantiogco J.P., Bennetts J.S., Baker R.A. High-sensitivity troponin release profile after cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* 2017; 26 (8): 833–9.
23. Beller J., Mehaffey J.H., Hawkins R.B., Lapar D.J., Kron I., Yarburo L., et al. Does Preoperative troponin level impact outcomes after coronary artery bypass grafting? *J Am Coll Surg.* 2017; 225 (4): S28–9.
24. Bennett J.M., Reeves G., Billman G.E., Sturmborg J.P. Inflammation, nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing «the epidemic» of chronic diseases. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 316.
25. Grigor'eva D.V., Gorudko I.V., Kostevich V.A., Sokolov A.V., Buko I.V., Vasil'ev V.B., et al. Myeloperoxidase activity in blood plasma as a criterion of therapy for patients with cardiovascular disease. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2016; 62 (3): 318–4. (in Russian)