

doi : 10.52485/19986173_2021_2_29

УДК [616.127+616.124.3]-02:616.24-089.87

¹ Большедворская О.А., ² Протасов К.В., ¹ Колчина Т.Ю.,
¹ Небесных А.В., ² Дворниченко В.В., ² Сандаков Я.П.

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ПНЕВМОНЭКТОМИИ

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Областной онкологический диспансер», 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Цель исследования. Сопоставить динамику размеров правого желудочка (ПЖ), давления в легочной артерии и биомаркеров повреждения миокарда после пневмонэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Материалы и методы. В исследование включены 30 мужчин с НМРЛ в возрасте 64,5 (61;68) лет, которым проведена пневмонэктомия. Определяли уровни сердечного тропонина I (сТр I), креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) за сутки до операции, через 24 и 48 часов после нее. Эхокардиографию проводили перед операцией и через 48 часов после нее. Оценивали взаимосвязи динамики маркеров повреждения миокарда и структурно-функциональных показателей ПЖ.

Результаты. Уровень сТр I увеличился с 0,01 нг/мл до 0,02 через 24 часа и 0,011 нг/мл через 48 часов после операции ($p < 0,001$), уровень NT-proBNP – с 113 нг/мл до 748 и 712 нг/мл, соответственно ($p < 0,001$). У 7 пациентов (23,3%) послеоперационный сТр I соответствовал критерию повреждения миокарда после внесердечных операций ($\geq 0,04$ нг/мл). После операции увеличились размер ПЖ, отношение размеров ПЖ и левого желудочка (ПЖ/ЛЖ) и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). Выявлена прямая корреляция степени прироста размера ПЖ и сТр I через 48 часов ($r = +0,42$), прироста ПЖ/ЛЖ и сТр I через 24 часа ($r = +0,45$). По данным однофакторной регрессии увеличение ПЖ было ассоциировано с приростом концентрации сТр I через 24 (отношение шансов (ОШ) 3,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-9,97) и 48 часов после операции (ОШ 1,54; 95%ДИ 1,34-16,24), с приростом NT-proBNP через 24 часа (ОШ 2,38; 95%ДИ 1,04-5,43), увеличение ПЖ/ЛЖ – с приростом сТр I через 24 (ОШ 4,67; 95%ДИ 1,34-16,24) и 48 часов (ОШ 3,25; 95%ДИ 1,06-9,97), с приростом NT-proBNP через 48 часов (ОШ 2,43; 95%ДИ 1,01-5,86), увеличение СДЛА – с приростом сТр I через 24 (ОШ 7,5; 95%ДИ 1,72-32,8) и 48 часов (ОШ 3,25; 95%ДИ 1,06-9,97), с приростом NT-proBNP через 24 (ОШ 3,5; 95%ДИ 1,41-8,67) и 48 часов (ОШ 5,0; 95%ДИ 1,71-14,63).

Заключение. Пневмонэктомия у больных НМРЛ сопровождалась увеличением ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА в первые двое суток после операции. Синдром повреждения миокарда после внесердечных операций выявлен у 23,3 % пациентов. Увеличение ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА ассоциированы с приростом сТр I и NT-proBNP.

Ключевые слова: рак легкого, пневмонэктомия, повреждение миокарда после внесердечных операций, тропонин I, NT-proBNP, систолическое давление в легочной артерии, правый желудочек.

¹ Bolshedvorskaya O.A., ² Protasov K.V., ¹ Kolchina T.Yu.,

¹ Nebesnykh A.V., ² Dvornichenko V.V., ² Sandakov Ya.P.

BIOMARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE RIGHT VENTRICLE AFTER PNEUMONEECTOMY

¹ Regional Oncology Center, Frunze st. 32, Irkutsk, Russian Federation., 664035;

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education - Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Yubileyniy 100, Irkutsk, Russian Federation., 664049

The purpose of this study was to compare the dynamics of right ventricle (RV) size, pulmonary artery pressure, and biomarkers of myocardial injury after pneumonectomy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. The study included 30 men with NSCLC aged 64.5 (61; 68) years old underwent pneumonectomy. The levels of cardiac troponin I (cTnI), creatine phosphokinase-MB (CPK-MB), and N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were determined 1 day before, 24 and 48 hours after surgery. Echocardiography was performed before surgery and 48 hours after it. The correlation between the dynamics of myocardial injury markers and RV structural and functional parameters was assessed.

Results. cTnI increased from 0.01 to 0.02 ng/ml 24 hours after and to 0.011 ng/ml 48 hours after surgery ($p < 0.001$), NT-proBNP increased from 113 pg/ml to 748 and 712 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). In 7 patients (23.3%), postoperative cTnI met the criterion for myocardial injury after noncardiac surgery (≥ 0.04 ng/ml). RV size, right ventricular: left ventricular (RV/LV) size ratio, and pulmonary artery systolic pressure increased after surgery. A direct correlation between the increase ratio in RV size and cTnI after 48 hours ($r = +0.42$), as well as the increase ratio in RV/LV and cTnI after 24 hours ($r = +0.45$) was found. According to univariate regression data, the increase in RV size was associated with the increase in cTnI concentration 24 hours (odds ratio (OR) 3.25; 95% confidence interval (CI) 1.06-9.97) and 48 hours (OR 1.54; 95% CI 1.34-16.24) after surgery, and with the increase in NT-proBNP 24 hours after surgery (OR 2.38; 95% CI 1.04-5.43). The increase in RV/LV was associated with the increase in cTnI 24 hours (OR 4.67; 95% CI 1.34-16.24) and 48 hours (OR 3.25; 95% CI 1.06-9.97) after surgery, and with the increase in NT-proBNP 48 hours after surgery (OR 2.43; 95% CI 1.01-5.86). The increase in pulmonary artery systolic pressure (PASP) was associated with the increase in cTnI 24 hours (OR 7.5; 95% CI 1.72-32.8) and 48 hours (OR 3.25; 95% CI 1.06-9.97) after surgery, and with the increase in NT-proBNP 24 hours (OR 3.5; 95% CI 1.41-8.67) and 48 hours (OR 5.0; 95% CI 1.71-14.63) after surgery.

Conclusion. Pneumonectomy in patients with NSCLC was accompanied by the increase in RV size, RV/LV size ratio, and PASP during the first 2 days after surgery. Myocardial injury syndrome after noncardiac surgery was detected in 23.3% of patients. The increase in RV size, RV/LV size ratio, and PASP were associated with the increase in cTnI and NT-proBNP.

Key words: lung cancer, pneumonectomy, myocardial injury after noncardiac surgery, troponin I, NT-proBNP, pulmonary artery systolic pressure, right ventricle.

Повреждение миокарда после внесердечных операций (ПМВО) означает поражение миокарда, вызванное ишемией, которое может приводить или не приводить к некрозу миокарда и возникает в первые 30 дней после внесердечной операции. Концепция ПМВО была сформулирована в 2014 г. по результатам специально спланированного исследования VISION (Vascular Events in Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) [1]. Главный критерий ПМВО – повышение в послеоперационном периоде уровня биомаркеров некроза/повреждения миокарда, прежде всего сердечного тропонина (сТр), а также мозгового натрийуретического пептида (МНУП). Частота обнаружения ПМВО составляет от 4,6 % до 53,2 % [1-3]. Выявление синдрома ассоциировано с увеличением риска как краткосрочной, так и одногодичной послеоперационной летальности [4].

Наиболее полно исследованы клинико-патогенетические и прогностические аспекты послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Однако понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный ИМ или ишемия, и включает целый спектр поражения миокарда от обратимых состояний до некроза. Этиопатогенез изолированного повышения биомаркеров повреждения миокарда во многом остается неясным.

Торакальные операции, наряду с ангиохирургическими и трансплантацией органов, признаны наиболее частой причиной послеоперационного ИМ и отнесены к вмешательствам высокого хирургического риска сердечно-сосудистых осложнений [5]. Пневмонэктомия вследствие резкого уменьшения объема легочного сосудистого русла и развития легочной гипертензии сопровождается выраженными изменениями систолической, диастолической и насосной функций ПЖ [6, 7]. Частота развития легочной гипертензии в течение года после операции достигает 39,7% [8]. Взаимосвязи острой легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции с синдромом ПМВО после пневмонэктомии ранее не исследовались. Это определило **цель работы**: сопоставить динамику размеров ПЖ, давления

в легочной артерии и биомаркеров повреждения миокарда после пневмонэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов мужского пола с немелкоклеточным раком легкого, которым проведено хирургическое вмешательство на легком в объеме пневмонэктомии. Критерии включения: мужчины старше 18 лет с раком легкого 1-3 стадии, планируемое оперативное вмешательство, подписанное информированное согласие на операцию. Критерии невключения: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в предшествующие шесть месяцев, артериальная гипертензия третьей степени, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, некорригированные врожденные пороки сердца, тяжелый аортальный и митральный стеноз, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м². Протокол исследования одобрен комитетом по этике Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Всем пациентам дважды проводилась эхокардиография (ЭХОКГ) в предоперационном периоде и через 48 часов после оперативного вмешательства на аппарате экспертного класса «Toshiba Aplio 500» (Япония). Определяли следующие параметры: конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, размеры левого и правого предсердий, диаметр ПЖ в диастолу, скорость струи трикуспидальной регургитации (ТР), рассчитывали систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по уравнению Бернулли.

Рассчитывали фракцию выброса ЛЖ по Симпсону, соотношение размеров у ПЖ/ЛЖ в диастоле, измеряли скоростные показатели трансмитрального потока: волну раннего диастолического наполнения E, предсердную волну активного наполнения A, а также их соотношение E/A. В послеоперационном периоде осуществляли мониторинг электрокардиограммы.

У всех пациентов трижды – до операции, через 24 и 48 часов после нее – определяли уровни тропонина I (сТр I), МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) иммунофлюоресцентным методом (анализатор AQT-90, «Radiometer», Дания) и уровни N-концевого фрагмента МНУП (NT-proBNP) в сыворотке крови с помощью иммунохимического анализа (Cobas e 411, «Roche», Германия).

В изучаемой группе пациентов рассчитывали степень изменения (Δ) лабораторных показателей через 24 и 48 часов после операции, эхокардиографических показателей – через 48 часов, по сравнению с дооперационным значением, а также доли пациентов (%) в группах, у которых отмечен прирост биомаркеров повреждения миокарда, размеров ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА. За критерий ПМВО принимали уровень сТр I через 24 или 48 часов после операции, больший или равный 0,04 нг/мл [9]. Учитывали случаи ишемии/ишемического повреждения миокарда, выявленные электрокардиографически, и сопоставляли их с послеоперационным уровнем сТр I.

Поскольку распределение признаков в изучаемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Статистическую значимость различий в выборках определяли по критериям Фридмана, Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Взаимосвязи периоперационных структурно-функциональных изменений ПЖ и маркеров повреждения миокарда оценивали путем корреляционного анализа Спирмена (для непрерывных значений), а также с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа, где оценивали вероятность увеличения ПЖ и СДЛА после операции как бинарного события. В качестве предиктора в модель включали динамику маркеров повреждения миокарда, представленную в виде бинарного признака (наличие или отсутствие прироста показателя). Применяли пакет прикладных программ «STATISTICA 12.0» («Statsoft», США) и IBM SPSS Statistics 22.0 («IBM», США).

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 64,5 (61;68) года. Большинство пациентов (n=22, 73,3%) курили. Хроническая обструктивная болезнь легких была у 63,6% (n=14). Артериальная гипертензия встречалась у 60 % (n=18), стабильная ишемическая болезнь сердца у 46,7 % (n=14), фибрилляция предсердий у 10% (n=3), постинфарктный кардиосклероз у 12% (n=4), острое нарушение мозгового кровообращения у 10% (n=3), сахарный диабет у 12% (n=4) пациентов. Большинство пациентов – 83,3 % (n=25) имели более двух коморбидных заболеваний.

В таблице 1 представлена динамика сТр I, КФК-МВ и NT-proBNP на фоне пневмонэктомии.

Таблица 1

Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда

Показатель, Ме (ИИ)	Исходно	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	Δ_{24}	Δ_{48}
сТр I, мкг/л	0,01 (0,01; 0,01)	0,02 (0,011; 0,031)	0,011 (0,01; 0,024)*	0,011 (0,0; +0,024)	0,001 (0,0; +0,014)
КФК-МВ, МЕ/л	12,6 (8,5; 14,4)	15,3 (9,8; 22,0)	13,1 (11,0; 22,0)	2,5 (-1,2; +13,6)	0,1 (-3,0; +10,0)
NT-proBNP, пг/мл	113 (68; 355)	748 (379; 1165)	712 (212; 1250)*	426 (269; +707)	457 (86; +971)

Примечания: * – p для различий в трех группах по Фридману <0,05; сТр I – тропонин I; КФК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Δ_{24} – степень изменения лабораторных показателей через 24 часа, Δ_{48} – степень изменения лабораторных показателей через 48 часов.

Из таблицы видно, что уровни сТр I и NT-proBNP после операции статистически значимо увеличились. Доля пациентов с приростом показателя сТр I в первые 24 часа, и через 48 часов составила 60 % (n=18). Прирост КФК-МВ в первые 24 часа выявлен у 60% пациентов (n=18) и через 48 часов у 50% (n=15). NT-proBNP в первые 24 часа повышался у 93,3% (n=28) и через 48 часов у 83,3% (n=25) больных. У 23,3 % (n=7) послеоперационный уровень сТр I соответствовал критерию ПМВО ($\geq 0,04$ нг/мл). У пятерых пациентов общей группы (16,7 %) выявлены признаки ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST и/или отрицательного зубца T на электрокардиограмме. Среди пациентов с ПМВО признаки ишемии выявлены у двоих.

В таблице 2 представлена динамика показателей ЭХОКГ на фоне пневмонэктомии.

Таблица 2

Периоперационная динамика показателей ЭХОКГ

Показатель, Ме(ИИ)	Исходно	Через 48 часов после операции	Δ	P
КДР ЛЖ, мм	53,5 (50,0; 56,0)	52,0 (45,0; 55,0)	-2,0 (-6,0; +2,0)	0,08
КСР ЛЖ, мм	31,0 (29,0; 35,0)	33,0 (30,0; 38,0)	1,0 (-2,0; +6,0)	0,22
УО ЛЖ, мл	97,3 (83,2; 106,2)	80,0 (58,2; 92,4)*	-19,5 (-32,0; +6,4)	0,004
ФВ ЛЖ, %	69,8 (64,6; 75,0)	65,8 (58,9; 68,4)*	-6,1 (-14,9; +2,2)	0,003
Продольный размер ЛП, мм	44,5 (39,0; 47,0)	44,5 (36,0; 47,0)	-2,1 (-0,5; -4,5)	0,20
Поперечный размер ЛП, мм	30,5 (28,0; 33,0)	31,0 (28,0; 34,0)	0,0 (-3,0; +4,0)	0,83
Размер ПЖ, мм	31,0 (29,0; 32,0)	32,0 (30,0; 33,0)	1,0 (-1,0; +3,0)	0,04
СДЛА, мм рт. ст.	22,0 (16,8; 29,9)	27,8 (23,5; 32,0)	5,6 (+1,6; +13,7)	0,003
Скорость струи ТР, м/с	2,0 (1,3; 2,3)	2,2 (1,8; 2,7)	0,3 (+0,1; +0,7)	0,003
Продольный размер ПП, мм	44,0 (40,0; 46,0)	45,0 (43,5; 47,5)	0,5 (-4,0; +3,5)	0,98
Поперечный размер ПП, мм	32,5 (31,0; 38,0)	32,0 (29,5; 37,5)	0,0 (-0,5; +1,5)	0,81
ПЖ/ЛЖ	0,58 (0,54; 0,62)	0,63 (0,55; 0,67)	0,04 (-0,01; +0,09)	0,004
ЗСЛЖ, мм	9,0 (9,0; 10,0)	9,5 (9,0; 10,0)	0,0 (0,0; +0,5)	0,91
ТМЖП, мм	10,0 (9,0; 10,0)	10,0 (9,8; 10,5)	0,0 (-1,0; +1,0)	0,53
Е/А	0,8 (0,7; 1,1)	0,9 (0,8; 1,0)	0,0 (-0,2; +0,3)	0,83

Примечание: КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; СДЛА – систолическое артериальное давление в легочной артерии; ТР – трикуспидальная регургитация; ПЖ/ЛЖ – отношение размеров ПЖ и ЛЖ; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; Е/А – отношение волны раннего диастолического наполнения Е к предсердной волне активного наполнения А.

Из таблицы 2 видно, что диаметр ПЖ, СДЛА, скорость ТР и соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ статистически значимо увеличились в течение 48 часов после операции. Прирост диаметра ПЖ после пневмонэктомии отмечен у 17 человек (56,7%), прирост отношения ПЖ/ЛЖ – у 11 (36,7%), повышение СДЛА – у 23 (76,7%).

В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа между периоперационной динамикой структурно-функциональных изменений сердца и степенью изменения маркеров повреждения миокарда.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена между периоперационной динамикой размеров ПЖ, СДЛА и степенью изменения маркеров повреждения миокарда

Параметр 1	Параметр 2	Коэффициент корреляции r
ΔПЖ, мм	ΔсТр I ₂₄ , нг/мл	+0,12
	ΔсТр I ₄₈ , нг/мл	+0,42*
	ΔNT-proBNP ₂₄ , пг/мл	+0,27
	ΔNT-proBNP ₄₈ , нг/мл	-0,06
ΔПЖ/ЛЖ, мм	ΔсТр I ₂₄ , нг/мл	+0,45*
	ΔсТр I ₄₈ , нг/мл	+0,35
	ΔNT-proBNP ₂₄ , пг/мл	+0,25
	ΔNT-proBNP ₄₈ , нг/мл	+0,04
ΔСДЛА, мм рт. ст.	ΔсТр I ₂₄ , нг/мл	-0,08
	ΔсТр I ₄₈ , нг/мл	-0,11
	ΔNT-proBNP ₂₄ , пг/мл	-0,01
	ΔNT-proBNP ₄₈ , нг/мл	+0,08

Примечания: * p < 0,05; ΔПЖ – степень изменения диаметра правого желудочка; ΔПЖ/ЛЖ – степень изменения размеров ПЖ и ЛЖ; ΔСДЛА – степень изменения систолического давления в легочной артерии.

Как следует из таблицы 3, степень увеличения диаметра ПЖ прямо коррелировала со степенью повышения сТр I в первые 48 часов после операции. Отношение ПЖ/ЛЖ нарастало по мере увеличения сТр I в первые 24 часа после операции.

В таблице 4 представлены результаты однофакторного логистического регрессионного анализа для оценки вероятности увеличения размеров ПЖ и СДЛА по динамике биомаркеров повреждения миокарда после операции.

Таблица 4

Результаты однофакторной логистической регрессии для оценки вероятности увеличения размеров ПЖ и СДЛА по динамике биомаркеров повреждения миокарда

Зависимая (прогнозируемая) переменная	Ковариата	В (SE)	ОШ	95% ДИ	p
ΔПЖ > 0	ΔсТр I ₂₄ > 0	1,179 (0,572)	3,25	1,06-9,97	0,039
	ΔсТр I ₄₈ > 0	1,540 (0,636)	4,67	1,34-16,24	0,015
	ΔNT-proBNP ₂₄ > 0	0,865 (0,421)	2,38	1,04-5,43	0,04
	ΔNT-proBNP ₄₈ > 0	0,693 (0,433)	2,0	0,86-4,67	0,11
ΔПЖ/ЛЖ > 0	ΔсТр I ₂₄ > 0	1,54 (0,636)	4,67	1,34-16,24	0,015
	ΔсТр I ₄₈ > 0	1,179 (0,572)	3,25	1,06-9,97	0,039
	ΔNT-proBNP ₂₄ > 0	0,887 (0,449)	2,43	1,01-5,86	0,048
	ΔNT-proBNP ₄₈ > 0	0,693 (0,463)	2,0	0,81-4,96	0,13
ΔСДЛА > 0	ΔсТр I ₂₄ > 0	2,015 (0,753)	7,5	1,72-32,8	0,007
	ΔсТр I ₄₈ > 0	1,179 (0,572)	3,25	1,06-9,97	0,039

	$\Delta NT\text{-proBNP}_{24} > 0$	1,253 (0,463)	3,5	1,41-8,67	0,007
	$\Delta NT\text{-proBNP}_{48} > 0$	1,609 (0,548)	5,0	1,71-14,63	0,003

Примечание: SE – среднеквадратичная ошибка коэффициента В; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; $\Delta ПЖ > 0$ – увеличение диаметра ПЖ через 48 часов после операции, по сравнению с исходным; $\Delta ПЖ/ЛЖ > 0$ – увеличение отношения ПЖ/ЛЖ через 48 часов после операции; $\Delta СДЛА > 0$ – увеличение СДЛА через 48 часов после операции; $\Delta сТр I_{24} > 0$ – увеличение сТр I через 24 часа после операции; $\Delta сТр I_{48} > 0$ – увеличение сТр I через 48 часов после операции; $\Delta NT\text{-proBNP}_{24} > 0$ – увеличение NT-proBNP через 24 часа после операции; $\Delta NT\text{-proBNP}_{48} > 0$ – увеличение NT-proBNP через 48 часов после операции.

Из таблицы видно, что прирост диаметра ПЖ и отношения ПЖ/ЛЖ ассоциированы с увеличением сТр I через 24 и 48 часов и NT-proBNP через 24 часа после операции. Вероятность прироста СДЛА статистически значимо увеличивается при повышении концентрации обоих маркеров повреждения миокарда через 24 и 48 часов.

Анализ результатов данной работы позволяет сделать три основных вывода. Во-первых, операция пневмонэктомии при краткосрочном наблюдении приводила к статистически значимому увеличению показателей давления в легочной артерии и размеров ПЖ. Во-вторых, отмечен рост концентрации биомаркеров повреждения миокарда на 2-е и 3-и сутки после вмешательства, более выраженный для сТр I и NT-proBNP. В-третьих, прирост размеров ПЖ был ассоциирован с увеличением концентрации сТр I и NT-proBNP.

По нашим данным, в течение трех суток после операции увеличились диаметр ПЖ, соотношение ПЖ/ЛЖ, скорость струи ТР и, соответственно, СДЛА, что было вполне ожидаемым результатом, подтверждающим литературные сведения. Развитие легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции после пневмонэктомии является прямым следствием того, что весь объем крови малого круга кровообращения проходит через одно оставшееся легкое. Рост давления в легочных сосудах приводит к увеличению постнагрузки ПЖ и его дилатации. Сдвиги систолической и диастолической функции ПЖ выявляются уже во время хирургического вмешательства [7]. После пневмонэктомии в первые 48 часов отмечается существенное увеличение среднего давления в легочной артерии при одновременном падении фракции выброса ПЖ [10]. По данным McCall P.J. и соавт. (2019), пневмонэктомия у 27 больных раком легкого на 2-е сутки после операции приводила к увеличению времени ускорения кровотока в легочной артерии и податливости стенок легочной артерии, снижению фракции выброса ПЖ [6]. Нарушение глобальной сократительной функции миокарда ПЖ в первые часы после операции в виде снижения продольной деформации ПЖ обнаружено при «speckle tracking» эхокардиографии. Степень снижения была более выражена после пневмонэктомии, по сравнению с группой пациентов, подвергнутых лобэктомии [11]. По нашим данным скорость потока ТР достигала критериев легочной гипертензии ($> 3,4$ м/с) у двух человек (6,7 %), что свидетельствует об умеренном повышении давления в легочной артерии в ранний послеоперационный период у большинства пациентов. Аналогичные результаты получены Potaris K. и соавт. (2014), согласно которым легкая или умеренная легочная гипертензия развивалась у 37,4 % пациентов, тогда как тяжелая – только у 3,4 %. При этом уровень СДЛА нарастал по мере увеличения длительности наблюдения, достигая максимума через 6 месяцев после операции [8]. Выявленное нами снижение ударного объема ЛЖ объясняется резким снижением притока артериальной крови в левое предсердие вследствие редукции легочного сосудистого русла.

Сердечные тропонины – высокоинформативные маркеры повреждения миокарда, преимущественно, ишемического или воспалительного генеза. Главной причиной послеоперационного повышения маркеров повреждения миокарда и развития ПМВО является вызванная хирургическим вмешательством ишемия миокарда, часто бессимптомная и без изменений на электрокардиограмме [12]. В патогенезе ПМВО участвуют и другие факторы хирургического стресса, такие как гиперкатехоламинемия, гипоксия, воспаление [2]. Полученные нами результаты показали, что через 24 и 48 часов после пневмонэктомии

достоверно нарастала концентрация сТр I. Уровень МВ-КФК увеличился через 24 часа после операции, однако через 48 часов различия с дооперационным уровнем оказались незначимыми.

Критерию ПМВО (сТр I после операции $\geq 0,04$ нг/мл) соответствовало 23,3 % пациентов. Распространенность ПМВО, по данным литературы, широко варьирует, что обусловлено использованием различных маркеров (сТр T, сТр I, высокочувствительного сТр) и отсутствием общепризнанных пороговых уровней для диагностики. A. Gonzales-Tallada и соавт. (2020) для выявления ПМВО использовали тот же, что и в данной работе, критерий (сТр I $\geq 0,04$ нг/мл). Частота развития ПМВО среди 177 пациентов, перенесших торакальную операцию, составила 27,3 %, что соответствует нашим данным. При этом пневмонэктомия явилась самым значимым предиктором ПМВО, увеличивая шанс развития события в 6,7 раза [9]. Согласно другим исследованиям, рост сТр I $> 0,32$ нг/мл выявлен у 40% пациентов после пневмонэктомии [13].

На модели массивной или субмассивной тромбэмболии легочной артерии было показано, что растяжение ПЖ из-за перегрузки давлением также может вызывать выброс сТр [14]. Нами выявлены значимые прямые корреляции между приростом сТр I и диаметра ПЖ ($r=+0,42$), отношения ПЖ/ЛЖ ($r=+0,45$). По результатам логистической регрессии обнаружено, что даже незначительное увеличение ПЖ (в среднем на 1 мм), ПЖ/ЛЖ (на 0,05) и СДЛА (на 5,8 мм рт. ст.) ассоциировано ростом сТр I. Здесь важно отметить, что только у двух из семи пациентов с повышением уровня сТр I обнаружены электрокардиографические признаки ишемии миокарда. По-видимому, в большинстве случаев рост сТр I был обусловлен не ишемией, но дисфункцией и повреждением миокарда ПЖ, что можно отнести к особенностям ПМВО, ассоциированного с пневмонэктомией.

В изучаемой выборке медиана NT-proBNP значительно увеличилась со 113 пг/мл до 748 пг/мл на вторые и до 712 пг/мл на третьи сутки после пневмонэктомии, что согласуется с данным ранее опубликованных работ [13, 15, 16]. Доказана значимость в прогнозе сердечно-сосудистых событий и смертности после торакальных операций повышенного предоперационного уровня МНУП [17, 18, 19]. Уровень МНУП после операции обладает меньшей предсказательной ценностью, однако включение в прогностическую модель обоих показателей увеличивало ее точность [18].

По данным однофакторного логистического регрессионного анализа увеличение ПЖ, ПЖ/ЛЖ и СДЛА были ассоциированы с увеличением NT-proBNP. Ранее указанные взаимосвязи изучались в единичных работах. Так, уровень МНУП коррелировал с общим периферическим сопротивлением легочных сосудов ($r=+0,56$), измеренным на третий день после пневмонэктомии в небольшой выборке пациентов ($n=10$) [20]. Как известно, главная причина увеличения секреции МНУП – повышение давления в камерах сердца и растяжение миокарда [21]. Таким образом, стимулом для повышенного синтеза МНУП после пневмонэктомии, вероятно, является острое растяжение миокарда ПЖ.

Ограничением работы может быть неиспользование современных методов эхокардиографической оценки функции ПЖ (speckle tracking, систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана – TAPSE), а также немногочисленность выборки. Предметом дальнейших исследований может явиться определение значимости периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда в оценке тяжести дисфункции ПЖ и в прогнозе развития легочной гипертензии в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы. Пневмонэктомия у больных мелкоклеточным раком легкого сопровождалась увеличением ПЖ, соотношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА в первые двое суток после операции. Синдром повреждения миокарда после внесердечных операций выявлен у 23,3 % пациентов. Увеличение ПЖ, отношения ПЖ/ЛЖ и СДЛА ассоциированы с приростом сТр I и NT-proBNP.

Список литературы:

1. Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION)

- Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anaesthesiology*. 2014. 120(3). 564-78. DOI 10.1097/ALN.000000000000113.
2. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szargary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler Ch., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidhardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller Ch. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018. 137(12). 1221-32. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
 3. Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Writing Committee for the VISION Study Investigators.; Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017. 317(16). 1642-51. DOI 10.1001/jama.2017.4360.
 4. Smilowitz NR., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Berger J., S. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2019. 27(6). 267-73. DOI 10.1097/CRD.0000000000000254.
 5. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., Jeffrey S. Berger., Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2017. 38(31). 2409-17. DOI 10.1093/eurheartj/ehx313.
 6. McCall P.J., Arthur A., Glass A., Corcoran D.S., Kirk A., Macfie A., Payne J., Johnson M., Kinsella J., Shelley B.G. The right ventricular response to lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. 158(2). 556-65. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067.
 7. Хорохордин Н.Е., Леоско В.А., Яблонский П.К., Лебединский К.М., Бояркин А.А., Прокофьева Е.В., Карманов И.В., Лаврушин А.А. Варианты перестройки функции правого сердца при пневмонэктомии *Анестезиология и реаниматология*. 2012. 3. 30-33.
 8. Potaris K., Athanasiou A., Konstantinou M., Zaglavira P., Theodoridis D., Syrigos K.N. Pulmonary hypertension after pneumonectomy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014. 22(9). 1072-9. DOI 10.1177/0218492314527992.
 9. González-Tallada A., Borrell-Vega J., Coronado C., Morales P., Miguel M., Ferreira-González I., Nadal M. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020. 34(2). 426-32. DOI 10.1053/j.jvca.2019.08.014.
 10. Elrakhawy H.M., Alassal M.A., Shaalan AM., Awad A.A., Sayed S., Saffan M.M. Impact of Major Pulmonary Resections on Right Ventricular Function: Early Postoperative Changes. *Heart Surg Forum*. 2018. 21(1). E009-E017. DOI 10.1532/hsf.1864.
 11. Wang Z., Yuan J., Chu W., Kou Y., Zhang X. Evaluation of left and right ventricular myocardial function after lung resection using speckle tracking echocardiography *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(31). 4290. DOI 10.1097/MD.0000000000004290.
 12. van Waes J.A., Nathoe H.M., de Graaff J.C., Kemperman., Borst G.J., Peelen L.M., van Klei W.A., Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013. 127(23). 2264-71. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
 13. Muley T., Kurz M., Männle C., Alekozai A., Winteroll S., Dienemann H., Schmidt W., Pfannschmidt J. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. *Clin Lab*. 2011. 57(11-12). 925-32.
 14. Logeart D., Beyne P., Cusson C., Tokmakova M., Leban M., Guiti C., Bourgoin P., Sola C.S: Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*. 2001. 141. 247-53. DOI 10.1067/mhj.2001.111767.
 15. Young D.J., McCall P.J., Kirk A., Macfie A., Kinsella J., Shelley B.G. B-type natriuretic peptide predicts deterioration in functional capacity following lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019. 28(6). 945-52. DOI 10.1093/icvts/ivz016.
 16. Cagini L., Andolfi M., Leli C., Potenza R., Ragusa M., Scarnecchia E., Vannucci J., Rodseth R., Puma F. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative

- cardiopulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. 46(5). 74-80. DOI 10.1093/ejcts/ezu348.
17. Amar D., Zhang H., Tan K.S., Piening D., Rusch V.W., Jones D.R. A brain natriuretic peptide-based prediction model for atrial fibrillation after thoracic surgery: Development and internal validation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. 157(6). 2493-9. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.075.
 18. Rodseth R.N., Biccari B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L., Schutt R.C., Bolliger D., Cagini L., Cardinale D., Chong C.P., Chu R., Cnotliw M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Manikandan R., Puma F., Pyun W.B., Radović M., Rajagopalan S, Suttie S., Vanniyasingam T., van Gaal W.J., Waliszek M., Devereaux P.J. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(2). 170-80. DOI 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
 19. Ma J., Xin Q., Wang X., Gao M., Wang Y., Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015. 10(3). DOI 10.1371/journal.pone.0121306.
 20. Tayama K., Takamori S., Mitsuoka M., Hayashi A., Tamura K., Mifune H., Shirouzu K. Natriuretic peptides after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2002. 73(5). 1582-6. DOI 10.1016/s0003-4975(02)03417-3.
 21. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. 301. 12–20. DOI 10.1152/ajpheart.00226.2011.

References:

1. Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation (VISION) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014. 120(3). 564-78. DOI 10.1097/ALN.000000000000113.
2. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szargy L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler Ch., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller Ch. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018. 137(12). 1221-32. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
3. Devereaux P.J., Biccari B.M., Sigamani A., Writing Committee for the VISION Study Investigators.; Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 2017. 317(16). 1642-51. DOI 10.1001/jama.2017.4360.
4. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Berger J., S. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019. 27(6). 267-73. DOI 10.1097/CRD.0000000000000254.
5. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., Jeffrey S. Berger., Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2017. 38(31). 2409-17. DOI 10.1093/eurheartj/ehx313.
6. McCall P.J., Arthur A., Glass A., Corcoran D.S., Kirk A., Macfie A., Payne J., Johnson M., Kinsella J., Shelley B.G. The right ventricular response to lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. 158(2). 556-65. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067.
7. Khorokhordin N.E., Leosko V.A., Yablonsky P.K., Lebedinsky K.M., Boyarkin A.A., Prokofieva E.V., Karmanov I.V., Lavrushin A.A. Options for restructuring the function of the right heart during pneumonectomy *Anesthesiology and resuscitation.* 2012. 3. 30-33. in Russian.

8. Potaris K., Athanasiou A., Konstantinou M., Zaglavira P., Theodoridis D., Syrigos K.N. Pulmonary hypertension after pneumonectomy for lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014. 22(9). 1072-9. DOI 10.1177/0218492314527992.
9. González-Tallada A., Borrell-Vega J., Coronado C., Morales P., Miguel M., Ferreira-González I., Nadal M. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020. 34(2). 426-32. DOI 10.1053/j.jvca.2019.08.014.
10. Elrakhawy H.M., Alassal M.A., Shaalan AM., Awad A.A., Sayed S., Saffan M.M. Impact of Major Pulmonary Resections on Right Ventricular Function: Early Postoperative Changes. *Heart Surg Forum.* 2018. 21(1). E009-E017. DOI 10.1532/hsf.1864.
11. Wang Z., Yuan J., Chu W., Kou Y., Zhang X. Evaluation of left and right ventricular myocardial function after lung resection using speckle tracking echocardiography *Medicine (Baltimore).* 2016. 95(31). 4290. DOI 10.1097/MD.00000000000004290.
12. van Waes J.A., Nathoe H.M., de Graaff J.C., Kemperman., Borst G.J., Peelen L.M., van Klei W.A., Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation.* 2013. 127(23). 2264-71. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
13. Muley T., Kurz M., Männle C., Alekozai A., Winteroll S., Dienemann H., Schmidt W., Pfannschmidt J. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. *Clin Lab.* 2011. 57(11-12). 925-32.
14. Logeart D., Beyne P., Cusson C., Tokmakova M., Leban M., Guiti C., Bourgoin P., Sola C.S: Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J.* 2001. 141. 247–53. DOI 10.1067/mhj.2001.111767.
15. Young D.J., McCall P.J., Kirk A., Macfie A., Kinsella J., Shelley B.G. B-type natriuretic peptide predicts deterioration in functional capacity following lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019. 28(6). 945-52. DOI 10.1093/icvts/ivz016.
16. Cagini L., Andolfi M, Leli C., Potenza R., Ragusa M., Scarnecchia E., Vannucci J., Rodseth R., Puma F. B-type natriuretic peptide following thoracic surgery: a predictor of postoperative cardiopulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. 46(5). 74-80. DOI 10.1093/ejcts/ezu348.
17. Amar D., Zhang H., Tan K.S., Piening D., Rusch V.W., Jones D.R. A brain natriuretic peptide-based prediction model for atrial fibrillation after thoracic surgery: Development and internal validation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. 157(6). 2493-9. DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.075.
18. Rodseth R.N., Biccari B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L., Schutt R.C., Bolliger D., Cagini L., Cardinale D., Chong C.P., Chu R., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Manikandan R., Puma F., Pyun W.B., Radović M., Rajagopalan S, Suttie S., Vanniyasingam T., van Gaal W.J., Waliszek M., Devereaux P.J. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014. 63(2). 170-80. DOI 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
19. Ma J., Xin Q., Wang X., Gao M., Wang Y., Liu J. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015. 10(3). DOI 10.1371/journal.pone.0121306.
20. Tayama K., Takamori S., Mitsuoka M., Hayashi A., Tamura K., Mifune H., Shirouzu K. Natriuretic peptides after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg.* 2002. 73(5). 1582-6. DOI 10.1016/s0003-4975(02)03417-3.
21. Clerico A., Giannoni A., Vittorini S., Passino C. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. 301. 12–20. DOI 10.1152/ajpheart.00226.2011.