

Миелопероксидаза, тропонин I и С-реактивный протеин в крови у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования

Т. А. Шешурина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Городской врачебно-физкультурный диспансер», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Изучение динамики лабораторных маркеров до и после проведения операций на сердце позволяет прогнозировать риски развития послеоперационных осложнений. Тропонин I является «золотым стандартом» диагностики острого инфаркта миокарда, но при повышении маркера после операции на сердце трактовка результатов может представлять сложности. Поэтому поиск новых комбинаций лабораторных маркеров может помочь в оценке степени повреждения миокарда после оперативного вмешательства, а также рисков развития осложнений. Миелопероксидаза, как новый лабораторный показатель, представляет интерес, так как существует много исследований о прогностическом значении повышения этого маркера у пациентов с ишемической болезнью сердца в развитии сердечно-сосудистых осложнений. В настоящем исследовании произведена оценка динамики миелопероксидазы, тропонина I и С-реактивного протеина у пациентов с подтвержденным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» до и после плановой операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Получены следующие результаты: повышенный уровень миелопероксидазы плазмы крови у пациентов до операции является дополнительным показателем в оценке риска послеоперационных осложнений независимо от концентрации С-реактивного протеина. Выявлена корреляционная связь между концентрацией тропонина I и уровнем миелопероксидазы в крови, а также между длительностью искусственного кровообращения и уровнем МПО через 24 часа после оперативного вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тропонин I, миелопероксидаза, С-реактивный протеин, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Myeloperoxidase, troponin I and C-reactive protein in blood of patients before and after coronary artery bypass grafting

T. A. Sheshurina^{1,2}

¹National State University of Physical Culture, Sports and Health n.a. P. F. Lesgaft, Saint Petersburg, Russia

²City Medical and Physical Education Dispensary, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The study of dynamics of laboratory markers before and after heart surgery makes it possible to predict the risks of postoperative complications. Troponin I is 'the gold standard' for diagnosing acute myocardial infarction, but with an increase in the marker after heart surgery, the interpretation of the results can be difficult. Therefore, the search for new combinations of laboratory markers can help in assessing the degree of myocardial damage after surgery, as well as the risk of complications. Myeloperoxidase as a new laboratory indicator is of interest, since there are many studies on the prognostic value of an increase in this marker in patients with coronary heart disease in the development of cardiovascular complications. In the present study, the dynamics of myeloperoxidase, troponin I, and C-reactive protein in patients (n = 60) with a confirmed diagnosis of coronary heart disease before and after elective coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass was assessed. The following results were obtained: an increased level of myeloperoxidase in blood plasma in patients before surgery is an additional indicator in assessing the risk of postoperative complications, regardless of the concentration of C-reactive protein. A correlation was found between the concentration of troponin I and the level of myeloperoxidase in the blood, as well as between the duration of cardiopulmonary bypass and the level of MPO 24 hours after surgery.

KEY WORDS: troponin I, myeloperoxidase, C-reactive protein, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

В настоящее время в лабораторной медицине активно идет поиск новых лабораторных маркеров. Из широкого спектра изученных биомаркеров воспаления высокочувствительный С-реактивный протеин (CRP) получил наибольшее распространение в скрининге риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также для оценки клинического ответа на терапию препара-

тами из группы статинов ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Несмотря на многочисленные исследования о том, что CRP участвует в иммунных реакциях, которые связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), окончательных доказательств его роли в качестве причинного фактора развития атеросклероза недостаточно, поэтому одним из претендентов

на новый воспалительный маркер ССЗ является уровень миелопероксидазы в крови. Миелопероксидаза (МПО) – это внутриклеточный фермент, который в большом количестве содержится в лейкоцитах [2]. Особенностью этого фермента является наличие железа гема в составе простетической группы, за счет этого фермент способен участвовать в окислительных реакциях в присутствии перекиси водорода, в результате образуются гипохлорная кислота и ее производные, которые обладают бактерицидным действием [3]. Реакции воспаления, в которых участвуют лейкоциты, играют ключевую роль в возникновении ССЗ. Литературные данные свидетельствуют, что катализируемые МПО реакции задействованы во всех стадиях патогенеза ИБС – от начальной эндотелиальной дисфункции до развития зрелой атеросклеротической бляшки [4] из-за повреждающего действия на мембраны клеток вторичных продуктов окисления гипохлорной кислоты, таких как 3-хлортирозин, тирозильные радикалы, гидроксифенилацетальдегид, которые инициируют перекисное окисление липидов и запускают модификацию мембранных протеинов [5]. Имеются данные о том, что МПО изменяет скорость метаболизма оксида азота, поэтому у пациентов с высокой концентрацией маркера в плазме чаще наблюдаются признаки эндотелиальной дисфункции [6]. Фермент участвует в окислении липопротеидов низкой плотности, которые активно поглощаются макрофагами в отличие от неокисленных, вследствие чего формируются пенные клетки [4], в цитоплазме которых накапливается МПО и при нарушении стабильности бляшки фермент в большом количестве попадает в кровь. Повышенный уровень маркера у пациента может прогнозировать разрыв атеросклеротической бляшки и связанные с этим осложнения [7]. По литературным данным, отмечена корреляция уровня МПО и степени поражения сосудов у пациентов с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий [6, 8]. Показано, что концентрация МПО помогает прогнозировать развитие острого инфаркта миокарда даже при отрицательном значении тропонина Т [9]. В других исследованиях также выявлено, что миелопероксидаза может использоваться в качестве диагностического маркера для стратификации риска у пациентов и оценки тяжести ИБС [4, 10, 11, 12]. Работ, посвященных исследованию диагностической ценности этого лабораторного показателя, в кардиохирургии крайне мало. В исследовании S. R. Alam *et al.* показано, что МПО может использоваться для оценки степени ишемически-реперфузионного повреждения сердца во время операции [13]. По данным S. Stankovic *et al.*, определение МПО совместно с тропонином Т эффективно для прогноза неблагоприятных исходов после операций на сердце [14]. Одной из проблем применения МПО на практике являются различия в референтных диапазонах, единицах измерения в разных клинических исследованиях, что связано с аналитическими проблемами определения, так как существует большое количество тест-систем для иммуноферментного метода определения, где используют различные моноклональные антитела

к разным антигенным участкам маркера [15]. Кроме того, для правильной оценки результатов очень важен преаналитический этап, так как концентрация МПО в плазме увеличивается со временем, а также концентрация маркера значительно выше в сыворотке крови, чем в плазме [15].

Цель работы: оценить клиническую значимость определения миелопероксидазы, тропонина I и С-реактивного протеина у пациентов с ИБС до и после проведения аортокоронарного шунтирования.

Материалы и методы

60 пациентов мужского пола, возраст 56 ± 11 лет, ИБС с доказанным поражением коронарного русла, гипертоническая болезнь III степени, ХСН по NYHA (классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) III функциональный класс – $n = 17$ (28%), II функциональный класс – $n = 43$ (72%), острый инфаркт миокарда в анамнезе имели 38 (63%) пациентов. Всем пациентам проводили плановую операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). Операцию проводили с использованием ауто-артериальных трансплантатов и аутовенозных шунтов в условиях искусственного кровообращения и кровяной изотермической кардиopleгии. Длительность операции в среднем составила 175 ± 28 минут, длительность искусственного кровообращения – 90 ± 28 минут.

Кровь для исследования забирали из локтевой вены до операции, через 2, 6, 12, 24, 48 часов после операции в вакуумные системы с активатором свертывания для получения сыворотки и с ЭДТА для получения плазмы. Для измерения концентрации миелопероксидазы и тропонина I использовали тест-системы Architect i2000 (Abbott Laboratories, США), хемилюминесцентный метод иммуноанализа. Для измерения концентрации С-реактивного протеина использовали наборы того же производителя с использованием высокочувствительного иммунотурбидиметрического метода. Для статистической обработки результатов использовали программы Microsoft Excel и SPSS Statistics 22. Для описания количественных признаков использовали медиану, 25 и 75 перцентиль Me [Q1–Q3], среднее арифметическое значение и стандартное отклонение $M \pm SD$. Для изучения корреляционных взаимодействий использовался коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). Для сопоставления показателей – U-критерий Манна – Уитни.

Результаты исследования

Произведена оценка уровня тропонина I до и после операции. По данным производителя тест-системы, 99-й перцентиль для мужчин равен 33 нг/л. До операции уровень тропонина I у пациентов не превышал 99-й перцентиль – 0 [0; 10] нг/л. Через два часа после операции отмечали резкий подъем концентрации тропонина I до 1065 [870; 1714] нг/л, через 6 часов – до 1203 [887; 1714] нг/л, через 12 часов – 1292 [1027; 1875] нг/л, через 24 часа – 1351 [929; 2030] нг/л, через 48 часов отмечали тенденцию к снижению – 763 [541; 1190] нг/л.

По данным производителя, 95-й перцентиль для МПО у мужчин составил 354,3 пмоль/л, 99-й перцентиль – 664,8 пмоль/л. Для оценки дооперационного уровня CRP использовали клинические рекомендации American Heart Association, в которых концентрация CRP ниже 1,0 мг/л расценивается как низкий риск ССО, концентрация CRP от 1 до 3 мг/л – средний риск, концентрация CRP выше 3 мг/л указывает на повышенный риск в будущем [15]. До операции уровень МПО у пациентов составил менее 95-го перцентиль – 145 [115; 206] пмоль/л, уровень С-реактивного протеина составил 2,8 [1,9; 3,8] мг/л. Через 24 часа после операции отмечено повышение уровня МПО более чем в два раза по отношению к дооперационному уровню – 415 [303; 520] пмоль/л. Концентрация CRP также повысилась до 49 [38; 77] мг/л, что более чем в 10 раз превышает дооперационный уровень (см. табл.).

Оперативное вмешательство стимулирует воспалительный ответ организма, что вызывает повышение концентрации как CRP, так и миелопероксидазы в крови у всех пациентов после операции. Между уровнем CRP и МПО корреляционной связи как до, так и после оперативного вмешательства не обнаружено. Несмотря на то что дооперационный уровень МПО не превышал 95-й перцентиль (354,3 пмоль/л), у 4 пациентов отмечено превышение этого уровня ($357,9 \pm 66,1$ пмоль/л). Из анамнеза известно, что эти пациенты длительно болели ишемической болезнью сердца, перед операцией уровень CRP составил менее 3 мг/л. В отделении интенсивной терапии все пациенты с уровнем МПО выше 95-го перцентиль до операции получали инотропную поддержку, отмечено более длительное время госпитализации за счет возникновения осложнений в послеоперационном периоде выраженная сердечно-сосудистая недостаточность ($n = 3$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$), чем у пациентов с уровнем МПО ниже 95-го перцентиль ($p = 0,002$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что миелопероксидаза является полезным дополнительным лабораторным показателем в оценке риска развития послеоперационных осложнений вне зависимости от уровня С-реактивного протеина до операции, так как у наших пациентов с длительным течением ИБС низкий уровень CRP обусловлен рациональной терапией ИБС статинами. Выявлена корреляционная связь между концентрацией тропонина I через 24 часа после операции и МПО ($r = 0,411$; $p = 0,009$). Установлена корреляция между площадью под кривой концентрации TnI за 48 часов ($r = 0,45$; $p = 0,008$) и уровнем МПО через 24 часа после операции. Отмечена также корреляция между длительностью искусственного кровообращения ($r = 0,74$; $p = 0,002$), временем пережатия аорты ($r = 0,57$; $p = 0,026$) и временем реперфузии ($r = 0,72$; $p = 0,029$) и уровнем МПО через 24 часа после операции.

Обсуждение результатов

Во время проведения оперативного вмешательства на сердце всегда происходит повреждение кардиомиоцитов. Механизм этого повреждения многообразен, это

Таблица
Динамика концентрации МПО и CRP до и после проведения аортокоронарного шунтирования

Время	МПО пмоль/л, Ме [Q1; Q3]	CRP мг/л, Ме [Q1; Q3]
До операции	145 [115; 206]	2,8 [1,9; 3,8]
Через 24 ч после операции	415 [303; 520]	49 [38; 77]

и механическая травма миокарда, и последствия использования искусственного кровообращения (перфузия и реперфузия), и воспалительный ответ организма на само оперативное вмешательство. Целью нашего исследования было выявить связь между маркерами повреждения миокарда и воспалительной реакцией организма на операцию, а также пользу лабораторных маркеров в оценке риска развития осложнений. В клинической практике распространенным является применение определения CRP, но маркер не обладает кардиоспецифичностью и всегда повышается в острой фазе любого воспалительного процесса [16]. Кроме того, применение липидснижающих препаратов оказывает влияние на уровень С-реактивного протеина, снижая прогностическую ценность показателя. Поэтому применение дополнительного лабораторного маркера, такого как МПО, для оценки риска ССО у пациентов до операции может быть целесообразно. В нашем исследовании мы получили данные о тенденции к возникновению риска осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с уровнем МПО выше 95-го перцентиль (354,3 пмоль/л) до операции. Получены данные, свидетельствующие о влиянии искусственного кровообращения на концентрацию МПО в крови. Также обнаружено, что повышенная концентрация МПО после операции коррелирует с уровнем тропонина I через 24 часа после операции. Таким образом, можно предположить, что постишемическое воспаление, возникающее в миокарде в результате интраоперационного повреждения, влияет на степень повышения МПО после операции. Таким образом, применение МПО в клинической практике может быть перспективным для выявления пациентов группы риска по развитию послеоперационных осложнений, а также для оценки степени повреждения миокарда в результате ишемии – реперфузии, возникающей во время проведения операции.

Выводы

Повышенный уровень миелопероксидазы плазмы крови у пациентов с длительным течением ИБС является дополнительным показателем в оценке риска послеоперационных осложнений независимо от концентрации CRP. Выявлены корреляционная связь между концентрацией тропонина I и уровнем миелопероксидазы в крови через сутки после операции, а также влияние длительности искусственного кровообращения на уровень маркера после проведения оперативного вмешательства на сердце.

Список литературы / References

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

2. Singh U. C-Reactive Protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: Implications for acute coronary syndromes U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal Clin Chem. 2009. Vol. 55, No. 2. P. 36–364
3. Nussbaum C. Myeloperoxidase: a leukocyte-derived protagonist of inflammation and cardiovascular disease C. Nussbaum, A. Klinke, M. Adam [et al.]. Antioxid Redox Signal. 2013. Vol. 18, No. 6. P. 692–713.
4. Teng N. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture, N. Teng, G. J. Maghazal, J. Talib, I. Rashid [et al.]. Redox Rep. 2017. Vol. 22, No. 2. P. 51–73.
5. Patel A. A. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation A. A. Patel, Y. Zhang, J. N. Fullerton, L. Boelen [et al.]. J Exp Med. 2017. Vol. 214. P. 1913–1923.
6. Koeth R. A. Chapter one – myeloperoxidase in cardiovascular disease R. A. Koeth, V. Haselden, W. H. Tang Adv Clin Chem. 2013. Vol. 62. P. 1–32.
7. Narula J. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques J. Narula, M. Nakano, R. Virmani [et al.]. J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 61, No. 10. P. 1041–1051.
8. Baseri M. Myeloperoxidase levels predicts angiographic severity of coronary artery disease in patients with chronic stable angina M. Baseri, R. Heidari, B. Mahaki [et al.]. Adv Biomed Res. 2014. Vol. 3. P. 137.
9. Rebeiz A. G. Plasma myeloperoxidase concentration predicts the presence and severity of coronary disease in patients with chest pain and negative troponin-T. A. G. Rebeiz, H. M. Tamim, R. M. Sleiman [et al.]. Coron Artery Dis. 2011. Vol. 22, No. 8. P. 553–558.
10. Oyenu A. O. Association of monocyte myeloperoxidase with incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study A. O. Oyenu, D. Couper, K. Matsushita K. [et al.]. PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 10. P. 1–9.
11. Rashid I. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque I. Rashid, G. J. Maghazal [et al.]. European Heart Journal. 2018. Vol. 39, No. 35. P. 3301–3310.
12. Samsamshariat S. Z. Elevated plasma myeloperoxidase levels in relation to circulating inflammatory markers in coronary artery disease S. Z. Samsamshariat, G. Basati, A. Movahedian [et al.]. Biomark Med. 2011. Vol. 5. P. 377–385.
13. Alam S. R. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial. S. R. Alam, S. C. Lewis, V. Zamvar. Heart. 2015. Vol. 101, No. 20. P. 1639–1645.
14. Stankovic S. The usefulness of myeloperoxidase in prediction of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention S. Stankovic, M. Asanin, N. Majkic-Singh [et al.]. Clin Lab. 2012. Vol. 58, No. 1–2. P. 125–131.
15. Chang P. Y. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation P. Y. Chang, T. L. Wu, C. C. Hung, K. C. Tsao [et al.]. Clin Chim Acta. 2006. Vol. 373, No. 1–2. P. 158–163.
16. Ruparel N. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies N. Ruparel, J. T. Chai, E. A. Fisher, R. P. Choudhury Nat Rev Cardiol. 2017. Vol. 14, No. 3. P. 133–144.

Статья поступила / Received 28.04.2022

Получена после рецензирования / Revised 12.05.2022

Принята в печать / Accepted 01.08.2022

Сведения об авторе

Шешурина Татьяна Андреевна, ст. преподаватель кафедры биохимии¹, врач клинической лабораторной диагностики². ORCID: 0000-0003-1221-2396.

¹ ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург
² ГБУЗ «Городской врачебно-физкультурный диспансер», Санкт-Петербург

Для переписки: Шешурина Татьяна Андреевна. E-mail: mitralis@list.ru

Для цитирования: Шешурина Т. А. Миелопероксидаза, тропонин I и C-реактивный протеин в крови у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования. Медицинский алфавит. 2022; (19): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-18-21>.

About author

Sheshurina Tatiana A., lecturer at Dept of Biochemistry¹, doctor of clinical laboratory diagnostics². ORCID: 0000-0003-1221-2396

¹ National State University of Physical Culture, Sports and Health n.a. P. F. Lesgaft, Saint Petersburg, Russia
² City Medical and Physical Education Dispensary, St. Petersburg, Russia

For correspondence: Sheshurina Tatiana A. E-mail: mitralis@list.ru

For citation: Sheshurina T. A. Myeloperoxidase, troponin I and C-reactive protein in blood of patients before and after coronary artery bypass grafting. Medical alphabet. 2022; (19): 18–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-19-18-21>



Развитие отечественного медпрома в современных условиях обсудили на форуме «Армия-2022»

В рамках деловой программы Международного военно-технического форума «Армия-2022» состоялась конференция «Диверсификация оборонно-промышленного комплекса в интересах национального проекта „Здравоохранение“ в условиях введения в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».

В мероприятии приняли участие представители регуляторных органов власти, научного и врачебного сообщества, военных структур, профильных организаций, а также российские производители медицинских изделий.

В ходе конференции эксперты обсудили ситуацию, сложившуюся на российском рынке медпрома в новых экономических условиях, оценили риски возникновения дефектуры медтехники и возможности ее предотвращения силами предприятий оборонно-промышленного комплекса.

Директор департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга России Дмитрий Галкин отметил, что совместно с Росздравнадзором и подведомственными учреждениями проведена объемная работа по анализу рынка медицинских изделий, выявлению наиболее востребованных системой здравоохранения медицинских изделий.

В работу с возможной дефектурой вовлекаются смежные отрасли промышленности. Благодаря эффективному межотраслевому взаимодействию реализуются проекты

по организации производства рентгеновской пленки, медицинских полимеров, медицинского стекла, алюминиевой упаковки, материалов для стоматологии. Дмитрий Галкин также обозначил ряд актуальных направлений – это и медицинские изделия, например, для сердечно-сосудистой хирургии, неврологии, *in vitro* – диагностики.

Спикер напомнил производителям о действующих мерах господдержки, как отраслевых, так и общесистемных. Это широкая линейка финансовых и нефинансовых инструментов для разработчиков новой медпродукции, а также для развития действующих производств.

В ходе конференции участники выступили с предложениями по обеспечению устойчивой работы предприятий медицинской промышленности и ускоренному выводу на рынок высокотехнологичных медицинских изделий для нужд здравоохранения и Вооруженных сил Российской Федерации. Рекомендации касались оптимизации взаимодействия между всеми участниками процесса, где драйвером выступает медицинское сообщество, проведения централизованных госзакупок медицинских изделий.

На полях форума при участии российских производителей медизделий также состоялось обсуждение актуальных вопросов медико-социальной реабилитации военнослужащих, протезно-ортопедических изделий и технологий их производства, производства компонентов и препаратов крови в интересах национальной обороны.

