



УДК 616.127-037:616.24-006.6-089

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38

БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО: ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИНАМИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

О.А. Большедворская¹, К.В. Протасов², Е.В. Батунова², Е.Н. Семенова¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035; ² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, м/р Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049

Основные положения

• Пневмонэктомия сопровождается повышением уровня биомаркеров повреждения миокарда. Увеличение NT-proBNP до операции, а также повреждение миокарда, диагностированное в результате прироста сердечного тропонина I после вмешательства, ассоциированы с ростом относительного риска общей послеоперационной смертности пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

ORIGINAL STUDIES

Цель

Изучить периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и определить их значение в оценке риска послеоперационной смертности.

Материалы и методы

Исследованы 82 мужчины с немелкоклеточным раком легкого, подвергшиеся пневмонэктомии. Медиана возраста – 64 (59; 67) года. Изучали уровни сердечного тропонина I (сТрI), N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), до и после операции. Определяли частоту обнаружения синдрома повреждения миокарда после внесердечных операций (ПМВО). Критерием ПМВО считали послеоперационный уровень сТрI >0,023 мкг/л. С помощью однофакторной и многофакторной регрессии Кокса, а также ROC-анализа оценивали значимость изучаемых биомаркеров в прогнозе общей смертности в течение 6 мес. после операции.

Результаты

Уровни всех биомаркеров повреждения миокарда увеличились через 24 и 48 ч после операции по сравнению с исходными: сТрI – на 120 и 85%, NT-proBNP – на 128 и 129%, БСЖК – на 207 и 31%. Послеоперационный уровень сТрI соответствовал критерию ПМВО у 45,1% больных. За период наблюдения умерли 12 человек, из которых у 9 (75%) диагностирован синдром ПМВО. По результатам однофакторного регрессионного анализа общая послеоперационная смертность ассоциирована с уровнями NT-proBNP до и после операции, степенью прироста сТрI после операции, а также синдромом ПМВО. Независимыми предикторами послеоперационной смертности по данным многофакторной регрессии Кокса с поправкой на возраст и другие клинические показатели выступили NT-proBNP до операции и фибрилляция предсердий в анамнезе. Определено отрезное значение дооперационного NT-proBNP, равное 225 пг/мл, выше которого относительный риск смерти составил 5,9 при 95% доверительном интервале 1,74–20,0.

Заключение

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого отмечен рост средних уровней сТрI, NT-proBNP и БСЖК через 24 и 48 ч после пневмонэктомии. Синдром ПМВО выявлен у 45,1% больных. По данным однофакторного регрессионного анализа развитие синдрома ПМВО, а также до- и послеоперационные уровни NT-proBNP ассоциированы с риском общей 6-месячной послеоперационной смертности. Независимым предиктором неблагоприятного исхода явился уровень NT-proBNP до операции.

Для корреспонденции: Ольга Александровна Большедворская, olbo17@yandex.ru; адрес: ул. Фрунзе, 32, Иркутск, Россия, 664035

Corresponding author: Olga A. Bolshedvorskaya, olbo17@yandex.ru; address: st. Frunze, 32, Irkutsk, Russia, 664035

Ключевые слова

Рак легкого • Пневмонэктомия • Тропонин I • NT-proBNP • Повреждение миокарда • Внесердечные операции

*Поступила в редакцию: 07.03.2022; поступила после доработки: 16.04.2022; принята к печати: 01.05.2022***BIOMARKERS OF MYOCARDIAL INJURY IN SURGICAL TREATMENT OF LUNG CANCER: PERIOPERATIVE DYNAMICS AND PROGNOSTIC VALUE****O.A. Bolshedvorskaya¹, K.V. Protasov², E.V. Batunova², E.N. Semenova¹**

¹ State Budgetary Healthcare Institution "Regional Oncological Dispensary", Frunze str. 32, Irkutsk, Russian Federation, 664035; ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yubileyniy 100, Irkutsk, Russian Federation, 664049

Highlights

- Pneumonectomy is accompanied by the rise in myocardial injury biomarkers levels. In patients with non-small cell lung cancer the preoperative NT-proBNP increase and myocardial injury diagnosed by elevated postoperative cardiac troponin I are associated with the increase of the total postoperative mortality risk.

Aim

To study the perioperative dynamics of myocardial injury biomarkers and determine their significance in assessing the postoperative mortality risk in patients with non-small cell lung cancer.

Methods

The study included 82 male patients with non-small cell lung cancer undergoing pneumonectomy. The median age was 64 (59; 67) years. The blood levels of cardiac troponin I (cTnI), N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and fatty acid-binding protein (FABP) were noted before and after surgery. The rate of myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS) was determined. The postoperative cTnI level above 0.023 µg/L was considered as MINS criterion. The significance of the studied biomarkers in predicting the total mortality within 6 months after surgery was assessed using the univariate and multivariate Cox regression and ROC analysis.

Results

Compared to baseline levels, all myocardial injury biomarkers increased in 24 and 48h after surgery: cTnI by 120 and 85%, NT-proBNP by 128 and 129%, FABP by 207 and 31%, respectively. The postoperative cTnI levels met the MINS criterion in 45.1% of patients. During the follow-up period 12 patients died, 9 (75%) of those were diagnosed with MINS. Based on the results of the univariate Cox regression overall postoperative mortality was associated with NT-proBNP levels before and after the surgery, cTnI growth rate after the surgery and MINS. According to the multivariate Cox regression (adjusted for age and other clinical parameters), preoperative NT-proBNP and atrial fibrillation proved to be the independent predictors of postoperative mortality. The cut-off value of preoperative NT-proBNP was 225 pg/mL; relative risk of death above that value was 5.9 and 95% confidence interval of 1.74–20.0.

Conclusion

In patients with non-small cell lung cancer the increase of cTnI, NT-proBNP and FABP mean levels was observed in 24 and 48 hours after pneumonectomy. MINS was diagnosed in 45.1% of patients. According to the univariate regression analysis, MINS and preoperative and postoperative NT-proBNP levels were associated with the risk of total six-month postoperative mortality. The preoperative NT-proBNP was proved to be an independent predictor of adverse outcome.

Keywords

Lung cancer • Pneumonectomy • Troponin I • NT-proBNP • Myocardial injury after non-cardiac surgery

Received: 07.03.2022; received in revised form: 16.04.2022; accepted: 01.05.2022

Список сокращений

БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты	сТн – сердечный тропонин
ИМ – инфаркт миокарда	сТрI – сердечный тропонин I
ЛЖ – левый желудочек	ЭКГ – электрокардиография
НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого	NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ПМВО – синдром повреждения миокарда после внесердечных операций	

Введение

Ежегодно в мире выполняют около 300 млн внесердечных операций, при этом более 750 тыс. пациентов погибают от сердечно-сосудистых осложнений в первые 30 дней от момента вмешательства [1, 2]. Частота всех кардиоваскулярных осложнений после внесердечных операций достигает 4% и остается высокой несмотря на проведенные в последние годы крупные обсервационные и интервенционные исследования, создание систем прогнозирования и оценки риска кардиальных осложнений [3]. После торакальных вмешательств сердечно-сосудистые события встречаются еще чаще – в 54,9% случаев [4].

Оценка периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда является перспективным направлением для разработки новых подходов к прогнозированию кардиоваскулярных осложнений внесердечных операций [2]. Установлено, что даже бессимптомное повышение биомаркеров повреждения миокарда в послеоперационном периоде увеличивает риск неблагоприятных исходов хирургического вмешательства [5]. Это позволило ввести понятие синдрома повреждения миокарда при внесердечных операциях (ПМВО, myocardial injury after non-cardiac surgery), включающего повреждение миокарда, вызванное ишемией, которое может приводить к некрозу миокарда, имеет прогностическое значение и возникает в первые 30 дней после внесердечной операции.

Впервые концепция ПМВО, дефиниции и диагностические критерии синдрома, основанные на оценке периоперационной динамики сердечного тропонина (сТн), сформулированы в 2014 г. по результатам исследования VISION. Кроме того, подтверждена высокая прогностическая значимость повышения сТн после хирургического вмешательства [2]. Понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ) или ишемия, и включает целый спектр поражения миокарда: от обратимых состояний до некроза. Среди других биомаркеров повреждения миокарда прогностическая значимость в развитии кардиоваскулярных осложнений изучена для мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP). В метаанализе 18 исследований показано, что увеличение уровня

NT-proBNP повышает риск смертности и ИМ в течение 30 и 180 сут после операции в 3,7 и 2,2 раза соответственно [6]. В отечественной литературе представлены единичные работы, посвященные ПМВО [5, 7]. Частота развития синдрома ПМВО и прогностическая ценность различных биомаркеров повреждения миокарда у пациентов после пневмонэктомии по поводу рака легкого не изучены.

Цель исследования – анализ периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и их роли в оценке риска послеоперационной смертности.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное одноцентровое исследование. Критерии включения: мужской пол, возраст старше 18 лет, верифицированный НМРЛ 1–3-й стадии, планируемое оперативное вмешательство в объеме пневмонэктомии. Критерии не включения: нестабильная стенокардия или острый ИМ на момент включения в исследование и в предшествующие 6 мес., хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса или острая декомпенсация сердечной недостаточности, отказ больного от подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер». Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования.

В исследование включены 82 мужчины, находившихся на лечении в ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер». У всех пациентов трижды – за час до операции, через 24 и 48 ч после нее – определяли уровни сердечного тропонина I (сТрI) иммунофлуоресцентным методом (анализатор AQT-90, Radiometer, Дания) и NT-proBNP в сыворотке крови с помощью иммунохимического анализа (анализатор Cobas e 411, Roche, Германия). У 42 человек выявляли белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), иммуноферментным методом (фотометр Multiskan EX, Thermo Labsystems OY, Финляндия) с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Рассчитывали степень изменения лабораторных показателей через 24 и 48 ч после операции, а также доли пациентов (%), у которых отмечен прирост биомаркеров повреждения миокарда. За критерий ПМВО принимали уровень сТрI через 24 или 48 ч после вмешательства, $>0,023$ мкг/л – 99-го процентиля верхнего референсного предела для используемого реактива [8]. Указанную динамику изучали в зависимости от возраста больных и стадии заболевания с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Учитывали случаи ишемии/ишемического повреждения миокарда, выявленные электрокардиографически, и сопоставляли их с послеоперационными уровнями изучаемых биомаркеров.

На следующем, проспективном, этапе работы оценивали значимость биомаркеров повреждения миокарда и их периоперационной динамики, а также других клинико-лабораторных показателей в прогнозе смертности пациентов изучаемой когорты. В предоперационном периоде анализировали антропометрические данные, наличие сахарного диабета, ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии в анамнезе, количество эритроцитов, уровни гемоглобина, общего белка, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРI. По данным предоперационной электрокардиограммы (ЭКГ) рассчитывали индекс Соколова – Лайона, фиксировали признаки перенесенного ИМ. С помощью доплерэхокардиографии (аппарат экспертного класса Toshiba Aplio 500, Япония) оценивали фракцию выброса и массу миокарда левого желудочка (ЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе Соколова – Лайона более 35 мм и/или индексе массы миокарда ЛЖ более 115 г/м^2 у мужчин или более 95 г/м^2 у женщин. Рассчитывали индексы периоперационного риска по шкалам ACS-NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) и RCRI (Revised Cardiac Risk Index) [9, 10]. В первые сутки после операции осуществляли мониторинг ЭКГ, определяли в крови количество эритроцитов, уровни гемоглобина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации. Первичная конечная точка определена как смерть от любой причины. Период наблюдения после хирургического вмешательства составлял 180 сут. Случаи смерти учитывали по данным территориальных раковых регистров Иркутской области и Республики Бурятия.

Прогностическую значимость каждого показателя оценивали путем построения однофакторной регрессии Кокса. Зависимым признаком было развитие первичной конечной точки. Рассчитывали относительный риск и 95% доверительный интервал развития конечной точки при наличии исследуемого признака. Для выявления совокупности

независимых предикторов общей смертности проводили многофакторный пошаговый регрессионный анализ Кокса. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали признаки, ассоциированные с конечной точкой по результатам однофакторной регрессии. Оценивали чувствительность и специфичность полученной модели.

Для оценки прогностической эффективности и оптимального значения порога классификации (точки отсечения) независимых предикторов общей смертности, выявленных в многофакторном регрессионном анализе Кокса, проводили ROC-анализ. С использованием ROC-кривых вычисляли площади под ROC-кривой (AUC). За критерий точки отсечения принимали достижение максимальной суммарной чувствительности и специфичности изучаемого теста.

Для оценки выживаемости при наличии и в отсутствие выявленного прогностически значимого фактора строили кривые по методу Каплана – Майера и применяли логранговый критерий. Поскольку распределение признаков в изучаемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха. Статистическую значимость различий средних в зависимых выборках определяли по критериям Уилкоксона, Фридмана, Манна – Уитни. При парных множественных сравнениях учитывали поправку Бонферрони. Применяли пакет прикладных программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США).

Результаты

В табл. 1 представлена исходная клиническая характеристика когорты.

Среди пациентов изучаемой когорты 38 (46,3%) человек принимали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 32 (39%) – бета-адреноблокаторы, 19 (21,9%) – статины, 22 (26,8%) – аспирин. В период наблюдения адъювантную противоопухолевую терапию получал 31 (37,8%) больной, послеоперационную лучевую терапию – 6 (7,3%), химиолучевую терапию – 3 (3,7%).

В табл. 2 представлены данные о содержании биомаркеров повреждения миокарда в крови до и через 24 и 48 ч после вмешательства.

Уровни всех биомаркеров повреждения миокарда через 24 и 48 часов после операции статистически значимо увеличились по сравнению с исходными значениями. Степень прироста сТрI, БСЖК в первые 24 ч была выше, чем через 48 ч. Доля пациентов, у которых сТрI увеличился в сравнении с дооперационным уровнем в первые 24 ч после операции, составила 62,2% ($n = 51$), через 48 ч – 51,2% ($n = 42$). Средний уровень сТрI возрос через 24 ч в среднем на 120%, через 48 ч – на 85%. NT-proBNP

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы
Table 1. Clinical characteristics of the study group

Показатель / Parameter	Значение / Value
Возраст, лет, Ме (ИР) / Age, years Me (IR)	64 (59–67)
Стадия заболевания / Stage of the disease, n (%)	
1	4 (4,9)
2	29 (35,4)
3	49 (59,8)
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме (ИР) / Body mass index, kg/m ² , Me (IR)	25,1 (23,3–29)
Артериальная гипертензия / Hypertension, n (%)	32 (39)
Инфаркт миокарда в анамнезе / Prior myocardial infarction, n (%)	11 (13,4)
ХСН / HF, n (%)	10 (12,2)
ХОБЛ / COPD, n (%)	45 (54,9)
Фибрилляция предсердий в анамнезе / Atrial fibrillation, n (%)	4 (4,9)
Фибрилляция предсердий после операции / Postoperative atrial fibrillation, n (%)	10 (12,2)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	4 (4,9)
ИММЛЖ, г/м ² / LVMMI, g/m ²	104,0 (91–115)
Индекс Соколова – Лайона, мм, Ме (ИР) / Sokolov-Lyon index, mm, Me (IR)	22,0 (18–28)
Гипертрофия левого желудочка / Left ventricular hypertrophy, n (%)	27 (32,9)
Фракция выброса левого желудочка, %, Ме (ИР) / Left ventricular ejection fraction, %, Me (IR)	69 (64–75)
RCRI, баллы, Ме (ИР) / RCRI, points, Me (IR)	2 (2–2)
Индекс ACS-NSQIP, кардиальный риск, %, Ме (ИР) / ACS-NSQIP index, cardiac risk, %, Me (IR)	2,9 (2,5–4,6)
Индекс ACS-NSQIP, общий риск, %, Ме (ИР) / ACS-NSQIP index, total risk, %, Me (IR)	25,1 (23,8–26,1)
Гемоглобин крови до операции, г/л, Ме (ИР) / Preoperative haemoglobin, g/L, Me (IR)	139 (125–151)
Гемоглобин крови после операции, г/л, Ме (ИР) / Postoperative haemoglobin, g/L, Me (IR)	120 (110–123)
Количество эритроцитов *10 ¹² /л до операции, Ме (ИР) / Preoperative eryth-rocyte count *10 ¹² /L, Me (IR)	4,8 (4,4–5,2)
Количество эритроцитов *10 ¹² /л после операции, Ме (ИР) / Postoperative erythrocyte count *10 ¹² /L, Me (IR)	4,2 (3,8–4,5)
Общий белок в крови до операции, г/л, Ме (ИР) / Preoperative total serum protein, g/L, Me (IR)	68 (65–73)
СКФ<60 мл/мин/1,73 м ² до операции, n (%) / GFR<60 mL/min/1.73 m ² before the surgery, n (%)	5 (6,1)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; RCRI – Revised Cardiac Risk Index.
Note: data are presented as median (Me) and interquartile range (IR) or absolute amount (n) and %. ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GFR – glomerular filtration rate; HF – heart failure; IR – interquartile range; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; RCRI – Revised Cardiac Risk Index.

Таблица 2. Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда
Table 2. Perioperative dynamics of myocardial injury biomarkers

Показатель, Ме (ИР) / Parameter Me (IR)	Исходно / Baseline	Через 24 ч после операции / In 24h after surgery	Через 48 ч после операции / In 48h after surgery	Δ ₂₄	Δ ₄₈
сТпI, мкг/л / cTnI, µkg/L	0,01 (0,01–0,015)*	0,02 (0,01–0,04)*	0,02 (0,01–0,03) ^б _§	+0,01 (0–0,02) ^μ	0 (0–0,01)
БСЖК, нг/мл / FABP, ng/mL	0,5 (0,2–0,7)*	2,3 (1,1–4,0)*	0,9 (0,2–2,4) ^б _§	+1,6 (0,7–3,7) ^μ	+0,56 (–0,2–1,7)
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL	90,7 (45–310)*	429 (259–858)*	334,7 (187–965) ^б	+315,2 (129–626)	+216,1 (29–623)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИР). * p<0,05 для различий в трех группах, ^б p<0,05 для различий между значениями исходно и через 24 ч, ^б p<0,05 для различий между значениями исходно и через 48 ч, [§] p<0,05 для различий между значениями через 24 и 48 ч, ^μ p<0,05 между степенью изменения биомаркеров через 24 и 48 ч после операции; Δ₂₄, Δ₄₈ – изменения концентрации биомаркера через 24, 48 ч после операции; БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты; сТпI – сердечный тропонин I; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.
Note: data are presented as median (Me) and interquartile range (IR). * p<0.05 for differences in three groups, ^б p<0.05 for differences between values at baseline and after 24 h, ^б p<0.05 for differences between values at baseline and after 48 h, [§] p<0.05 for differences between values after 24 and 48 h, ^μ p<0.05 between the changes in the biomarkers levels in 24 and 48 h after the surgery; cTnI – cardiac troponin I; FABP – fatty acid binding protein; IR – interquartile range; NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide.

в первые 24 ч повысился у 90,2% (n = 74) больных, через 48 ч – у 81,7% (n = 67); степень прироста составила 128,2 и 129,2% соответственно. Уровень БСЖК в первые 24 ч повысился у 92,9% (n = 39) пациентов в среднем на 207%, через 48 ч – у 64,3% (n = 27) на 30,8%.

У 37 (45,1%) больных послеоперационный уровень сТрI соответствовал критерию ПМВО (>0,023 мкг/л в любом из двух послеоперационных измерений). Среди пациентов с ПМВО у двоих (5,4%) выявлен ИМ, по одному случаю с подъемом и без подъема сегмента ST. У одного участника группы ПМВО обнаружены ишемические изменения на ЭКГ в виде отрицательного зубца Т в области переднебоковой стенки ЛЖ при незначительном повышении сТрI в отсутствие его закономерной для острого ИМ динамики и типичных ангинозных болей. Таким образом, у 34 из 37 (91,9%) пациентов с ПМВО ишемических изменений на ЭКГ и клинических признаков ишемии миокарда не обнаружено.

В группе больных без ПМВО признаки ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST и/или отрицательного зубца Т на ЭКГ отмечены у троих участников. У одного пациента развился фаталь-

ный ИМ с подъемом ST на 4-е сут после операции, через сутки после последнего забора крови на сТрI (который на момент определения был в пределах референсных значений).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей изучаемых показателей с возрастом и стадией заболевания. Статистически значимая умеренная корреляция обнаружена только между возрастом и предоперационным NT-proBNP ($r = +0,26$, $p = 0,02$), стадией заболевания и БСЖК через 48 ч после операции ($r = +0,31$, $p = 0,04$).

За период наблюдения в течение 6 мес. умерли 12 (14,6%) человек, из них 4 (33,3%) пациента – во время госпитализации. Среди 12 умерших ПМВО диагностировано у 9 (75%). С двумя пациентами связь утеряна после выписки из стационара.

Методом однофакторной регрессии Кокса определены взаимосвязи пред- и послеоперационных уровней биомаркеров повреждения миокарда, их динамики, ПМВО, а также исходных клинико-лабораторных данных, приведенных в табл. 1, с летальными исходами в течение 6 мес. после операции. В табл. 3 представлены показатели, статистически значимо связанные с послеоперационной смертностью.

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса взаимосвязей биомаркеров повреждения миокарда и клинических показателей с послеоперационной смертностью
Table 3. Results of univariate Cox regression analysis of association between biomarkers of myocardial injury, clinical parameters and postoperative mortality

Ковариата / Covariate	B (SE)	OR [95% ДИ] / RR [95% CI]	p
cTnI ₂₄ / cTnI ₂₄	0,06 (0,029)	1,06 [1,005–1,125]*	0,032
cTnI >0,023 мкг/л / cTnI >0,023 µkg/L	1,302 (2,890)	3,68 [1,99–13,58]	0,049
cTnI Δ ₂₄ / cTnI Δ ₂₄	0,064 (0,029)	1,07 [1,007–1,128]*	0,026
NT-proBNP _{исх/init}	0,127 (0,030)	1,14 [1,07–1,20]**	<0,001
NT-proBNP ₂₄	0,091 (0,023)	1,11 [1,05–1,15]**	<0,001
NT-proBNP ₄₈	0,057 (0,021)	1,06 [1,017–1,10]**	0,005
Фибрилляция предсердий в анамнезе / Atrial fibrillation	2,125 (0,671)	8,4 [2,25–31,20]	0,002
Сахарный диабет / Diabetes	1,567 (0,775)	4,79 [1,005–21,89]	0,043
ИММЛЖ / LVMMI	0,02 (0,009)	1,02 [1,0–1,04]	0,019
Индекс RCRI, баллы / RCRI index, points	1,23 (0,541)	2,78 [1,20–6,43]	0,017
Индекс ACS-NSQIP, кардиальный риск, % / ACS-NSQIP index, cardiac risk, %	0,174 (0,043)	1,2 [1,09–1,29]	<0,001
Индекс ACS-NSQIP, общий риск, % / ACS-NSQIP index, total risk, %	0,073 (0,033)	1,08 [1,01–1,15]	0,024
Гемоглобин крови до операции, г/л / Pre-operative haemoglobin, g/L	–0,033 (0,014)	0,97 [0,94–0,99]	0,022
Количество эритроцитов * 10 ¹² /л после операции / Postoperative erythrocyte count * 10 ¹² /L	–1,164 (0,551)	0,31 [0,11–0,92]	0,035

Примечание: * на каждые 0,01 мкг/л, ** на каждые 100 пг/мл; B – коэффициент регрессии; SE – среднеквадратичная ошибка коэффициента B; Δ₂₄ – степень прироста биомаркера через 24 ч после операции; ДИ – доверительный интервал; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; OP – относительный риск; ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; cTnI₂₄ – сердечный тропонин I через 24 ч после операции, NT-proBNP_{исх}, NT-proBNP₂₄, NT-proBNP₄₈ – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида перед, через 24 и 48 ч после операции; RCRI – Revised Cardiac Risk Index.

Note: * for every 0.01 µg/L, ** for every 100 pg/mL; B – regression coefficient; SE is the root mean square error of the coefficient B; Δ₂₄ – the degree of biomarker growth in 24h after surgery; ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program; CI – confidence interval; cTnI₂₄ – cardiac troponin I in 24h after surgery, NT-proBNP_{init}, NT-proBNP₂₄, NT-proBNP₄₈ – N-terminal pro B-type natriuretic peptide before the surgery in 24 and 48h after the surgery; RCRI – Revised Cardiac Risk Index; OR – odds ratio, 95% CI – 95% confidence interval.

Переменные, ассоциированные с 6-месячной смертностью по результатам однофакторной регрессии, а также возраст пациентов, были пошаговым способом включены в многофакторный регрессионный анализ Кокса. Всего таким образом в анализ вошло 15 ковариат. По результатам анализа получена совокупность независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки прогноза (табл. 4).

Как показал многофакторный анализ, независимыми предикторами 6-месячной смертности явились NT-proBNP до операции и фибрилляция предсердий в анамнезе. Чувствительность модели составила 77,8%, специфичность – 93,0%.

Для оценки информативности и определения отрезного значения исходного NT-proBNP проведен ROC-анализ (рис. 1).

Результаты ROC-анализа при среднем его качестве (AUC = 0,78) показали, что отрезное значение NT-proBNP до операции составило 225 пг/мл. Чувствительность и специфичность отрезного значения – 75 и 74% соответственно. Относительный

риск смертельного исхода в течение 6 мес. после операции у пациентов с уровнем дооперационного NT-proBNP ≥ 225 пг/мл составил 5,9 при 95% ДИ 1,74–20,0.

Далее мы разделили изучаемую когорту на группы с уровнем NT-proBNP ≥ 225 пг/мл (n = 27; 32,9%) и < 225 пг/мл (n = 55) и провели в них анализ выживаемости по Каплану – Майеру (рис. 2).

Как видно на рис. 2, в группе больных с уровнем NT-proBNP ≥ 225 пг/мл выживаемость оказалась достоверно ниже по сравнению с группой пациентов с меньшим уровнем NT-proBNP.

Обсуждение

По результатам данного исследования можно сделать три основных вывода. Во-первых, биомаркеры повреждения миокарда повышаются у большинства пациентов, подвергающихся пневмонэктомии, независимо от возраста и стадии заболевания.

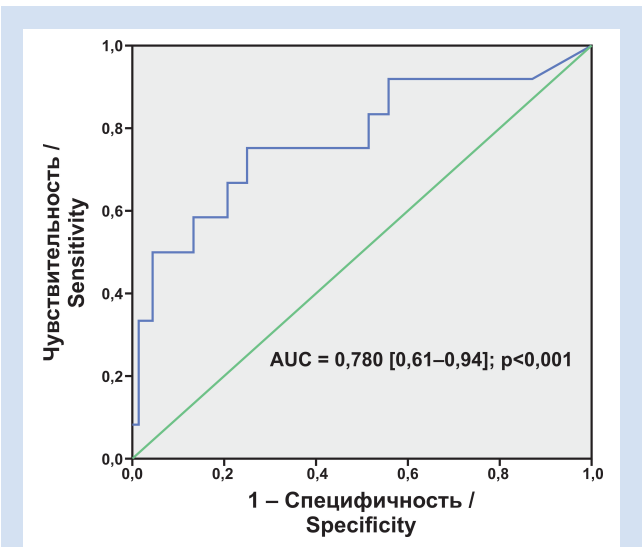


Рисунок 1. ROC-кривая оценки диагностической эффективности дооперационного уровня NT-proBNP в прогнозировании послеоперационной смертности пациентов с немелкоклеточным раком легкого
Figure 1. ROC-curve assessing the diagnostic effectiveness of the preoperative level of NT-proBNP in predicting postoperative mortality in patients with non-small cell lung cancer

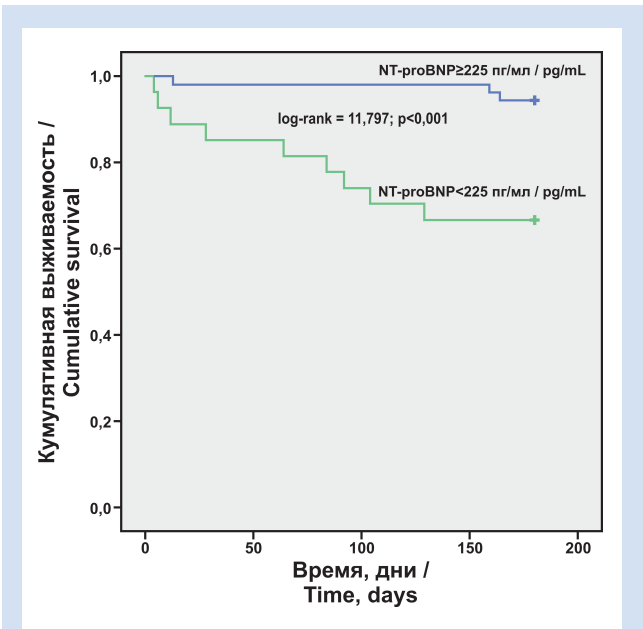


Рисунок 2. Кривые выживаемости Каплана – Майера и результаты log-rank-теста в группах больных в зависимости от уровня исходного NT-proBNP
Примечание: NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.
Figure 2. Kaplan-Meier survival curves and log-rank test results in patient groups according to the baseline NT-proBNP level
Note: NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide.

Таблица 4. Результаты пошагового многофакторного регрессионного анализа Кокса
Table 4. Results of stepwise multivariate Cox regression analysis

Предиктор / Predictor	B (SE)	Критерий Вальда / Wald criterion	ОР [95% ДИ] / RR [95% CI]	p
NT-proBNP _{исх} / NT-proBNP _{init}	0,13 (0,029)	19,82	1,20 (1,08–1,22)*	<0,001
Фибрилляция предсердий в анамнезе / Atrial fibrillation	2,27 (0,032)	10,166	9,13 (2,35–35,57)	0,001

Примечание: * на каждые 100 пг/мл; NT-proBNP_{исх} – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида перед операцией; B – коэффициент регрессии; p – уровень значимости по критерию Вальда; SE – стандартная ошибка коэффициента B; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск.
Note: * for every 100 pg/mL; NT-proBNP_{init} – N-terminal pro b-type natriuretic peptide before the surgery; B – regression coefficient; p – significance level according to Wald test; SE – the standard error of the coefficient B; CI – confidence interval; RR – relative risk.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром ПМВО по критерию $cTnI > 0,023$ нг/л выявлен у 37 (45,1%) больных. Во-вторых, по результатам однофакторного регрессионного анализа установлено прогностическое значение ПМВО по $cTnI$, степени прироста $cTnI$ в первые сутки после операции и NT-proBNP в оценке риска общей послеоперационной смертности. В-третьих, независимым предиктором смертности пациентов с НМРЛ среди всех биомаркеров повреждения миокарда и других клинических факторов явился уровень NT-proBNP до операции.

Известно, что повышение уровней $cTnI$ указывает на некроз миокарда и служит общепризнанным биохимическим маркером ИМ. Нами установлено, что пневмонэктомия приводит к почти двукратному повышению $cTnI$ по сравнению с исходным уровнем. Это совпадает с данными других авторов о высокой частоте cTn в экстракардиальной хирургии, в том числе после торакальных операций. Так, в большой выборке из 2 232 пациентов, подвергшихся оперативным вмешательствам, повышение $cTnI$ выявлено у 55,7%. По другим данным, при торакальных операциях $cTnI$ увеличивался на 27–49%, при этом пневмонэктомии ассоциированы с наибольшим ростом $cTnI$ [11, 12]. Важно отметить, что повышение $cTnI$ только у 2 из 37 (5,4%) пациентов сопровождалось другими клиническими и ЭКГ-признаками острого ИМ. У остальных больных повышение $cTnI$ было бессимптомным. Таким образом, субклиническое ишемическое повреждение миокарда после торакальных операций встречается гораздо чаще, чем послеоперационный ИМ, что подтверждают данные других авторов [11, 13].

Периоперационная динамика БСЖК у больных по профилю торакальной хирургии ранее не исследована. Нами впервые установлено, что уровень данного показателя через 24 ч после операции увеличился более чем в три раза. Однако, как показал однофакторный регрессионный анализ, эти показатели не влияли на прогноз общей смертности в изученной нами выборке. Полученные данные указывают на отсутствие связи периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда с возрастом больных и стадией заболевания. По литературным данным, возраст более 70 лет был независимым предиктором развития ПМВО [2, 14], что не соответствует нашим результатам. Это разногласие можно объяснить незначительной долей пациентов старше 70 лет в нашей выборке (8,5%). Уровень БСЖК после операции возрастал по мере утяжеления основного заболевания (стадии рака).

Распространенность ПМВО значительно варьирует в зависимости от критерия диагностики и типа операции. Неполостные операции осложняются синдромом ПМВО в 9,2–13% случаев [14, 15], тогда как абдоминальные и сосудистые – существенно чаще (до 49,5%) [14]. Распространенность синдро-

ма ПМВО в торакальной хирургии изучена в единичных работах. По данным одной из них она составила 27,3% [16]. В отличие от результатов нашего исследования, согласно которым частота ПМВО достигла 45,1%, в вышеуказанной работе был меньший объем операции и применяли более жесткий критерий ПМВО – $cTn > 0,04$ мкг/л. Нами использован критерий ПМВО ($> 0,023$ мкг/л) согласно протоколу исследования MANAGE, где принимали во внимание любое превышение cTn верхнего референсного предела для данной тест-системы [8]. При использовании высокочувствительного тропонина распространенность ПМВО еще больше увеличивается – до 53,2% [17]. Общепризнанных критериев ПМВО по другим биомаркерам некроза миокарда не разработано.

Механизмы развития ПМВО при внесердечных операциях окончательно не установлены. Предполагается, что хирургическое вмешательство сопровождается стрессовым ответом организма вследствие тканевого повреждения. Происходит выброс нейроэндокринных медиаторов, факторов воспаления. Развиваются гематологические и электролитные нарушения, изменения центральной гемодинамики в виде артериальной гипотензии, нарушения ритма и проводимости, тромботические осложнения, гипоксия. Это может приводить к ишемии и ишемическому повреждению миокарда, а также к повышению уровня соответствующих биомаркеров [12]. Ранее нами также выявлены значимые связи прироста $cTnI$ с увеличением давления в правом желудочке и его диаметром [18]. Следовательно, особенностью патогенеза ПМВО после пневмонэктомии, определяющей его тяжесть и большую распространенность, может явиться развитие ишемии миокарда обоих желудочков: правого – вследствие повышения давления в полости, его растяжения и легочной гипертензии, левого – вследствие резкого снижения притока оксигенированной крови после удаления целого легкого.

По результатам однофакторной регрессии Кокса нами определены ряд предикторов общей 6-месячной летальности пациентов с НМРЛ после пневмонэктомии: гемоглобин и эритроциты крови, фибрилляция предсердий в анамнезе, индекс массы миокарда ЛЖ, сахарный диабет, расчетные индексы риска внесердечных операций (RCRI и ACS-NSQIP, кардиальный риск), что ожидаемо и подтвердило данные других исследований [3, 19]. При анализе взаимосвязей с биомаркерами повреждения миокарда значимыми предикторами летального исхода явились ПМВО, динамика $cTnI$ в первые сутки после операции, значения NT-proBNP до и через 24 и 48 ч после операции. По нашим данным, увеличение $cTnI > 0,023$ мкг/л после пневмонэктомии повышает риск смерти в 3,7 раза, что согласуется с результатами недавно проведенных

систематических обзоров и метаанализов. Наиболее крупный из них объединил 169 исследований, включавших более 530 тыс. операций. Повреждение миокарда увеличивало относительный риск как краткосрочной (в 8,3 раза), так и однолетней (в 4,1 раза) послеоперационной летальности [20].

Результаты показали, что уровни NT-proBNP были повышены через 24 и 48 ч после операции по сравнению с исходными значениями более чем в два раза. Риск смерти увеличивался в 1,14 раза на каждые 100 пг/мл. В работе В.Ф. Ларина и соавт. (2021) обнаружена аналогичная закономерность: уровни NT-proBNP увеличивались более чем в два раза после пневмонэктомии по сравнению с меньшим объемом операции. Однако исходно высокие показатели NT-proBNP являлись критерием исключения [21].

Мозговой натрийуретический пептид синтезируется и выделяется в кровоток в ответ на объемную перегрузку или растяжение желудочков сердца и является ключевым маркером в диагностике сердечной недостаточности. Кроме диагностического доказана и прогностическая значимость мозгового натрийуретического пептида для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с ранее не диагностированными заболеваниями сердца [22]. В последние годы изучены возможности применения данного маркера для оценки риска во внесердечной хирургии. Известно, что высокий предоперационный уровень NT-proBNP указывает на увеличение риска смертности и ИМ после внесердечных операций в 3,7 раза в течение 30 сут и в 2,2 раза в течение 180 сут [12]. В этой связи Канадским кардиоваскулярным обществом в 2014 г. впервые в алгоритм предоперационного обследования включено определение NT-proBNP как основного критерия стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений [23].

Повышение уровня этого биомаркера может отражать периоперационные расстройства кардиогемодинамики, вызванные операционной травмой, тахикардией, гиперкатехоламинемией, дисфункцией правого желудочка после резекции легкого [24]. По нашим данным предоперационный уровень NT-proBNP оказался единственным среди изученных биомаркеров независимым предиктором 6-месячной смертности у пациентов с НМРЛ после пневмонэктомии. Таким образом, исходный уровень NT-proBNP точнее, чем послеоперационный, предсказывает риск смерти от всех причин. В работе И.М. Шестопаловой и соавт. (2008), наиболее близкой к нашей по дизайну и результатам, также выявлено независимое прогностическое значение предоперационного NT-proBNP у онкологических пациентов с различными по объему торакоабдоминальными операциями [25]. По-видимому, предоперационный NT-proBNP отражает не только наличие и тяжесть хронической сердечной недостаточ-

ности в исходе сердечно-сосудистых заболеваний, но и перегрузку правого желудочка вследствие рака легкого и частого его сочетания с хронической обструктивной болезнью легких, нейрогуморальный дисбаланс и провоспалительные сдвиги, вызванные основным заболеванием. [10, 24]. Таким образом, натрийуретический пептид может рассматриваться как интегральный биомаркер повреждения миокарда при раке легкого и предиктор общей, в том числе онкологической, смертности. Этим, вероятно, и объясняется выявленная нами большая значимость NT-proBNP в прогнозе общей смертности по сравнению с динамикой сТрI, отражающей преимущественно ишемическое повреждение миокарда и прогноз сердечно-сосудистых исходов.

В проведенных ранее исследованиях оптимальное пороговое значение натрийуретических пептидов у хирургических пациентов из-за большого разброса данных окончательно не определено [6]. Нами для пациентов с НМРЛ и планируемой пневмонэктомией установлен пороговый уровень предоперационного NT-proBNP в 225 пг/мл, выше которого относительный риск смертельного исхода в течение 6 мес. увеличивается в 5,9 раза. По другим данным, среднее предоперационное значение > 590 пг/мл связано с высоким риском летального исхода у онкологических больных, но в отличие от нашего исследования в вышеуказанной работе изучена госпитальная летальность, а доля пневмонэктомий в выборке была небольшой [25].

Возможным ограничением работы служат одноцентровой характер исследования и относительно небольшая выборка пациентов. Перспективой дальнейшей работы может явиться проведение специально спланированных наблюдательных исследований по изучению роли новых биомаркеров сердечно-сосудистого риска в прогнозировании кардиоваскулярных событий и смертности после внесердечных вмешательств.

Заключение

У пациентов с НМРЛ отмечен рост средних уровней сТрI, NT-proBNP и БСЖК через 24 и 48 ч после пневмонэктомии: сТрI – на 120 и 85% от дооперационного, NT-proBNP – на 128 и 129%, БСЖК – на 207 и 31%. Синдром ПМВО выявлен у 45,1% больных. Независимым предиктором неблагоприятного исхода явился уровень NT-proBNP до операции. Результаты работы указывают на целесообразность оценки дооперационного уровня NT-proBNP и периоперационной динамики сТрI для уточнения прогноза смертности при хирургическом лечении рака легкого.

Конфликт интересов

О.А. Большедворская заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Протасов заявляет

об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Батунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Н. Семенова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Большедворская Ольга Александровна, врач-терапевт торакального хирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8993-2503

Протасов Константин Викторович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6516-3180

Батунова Елена Владимировна, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8665-4969

Семенова Елена Николаевна, врач-лаборант государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8262-5490

Author Information Form

Bolshedvorskaya Olga A., Physician at the Thoracic Surgery Department, State Budgetary Healthcare Institution “Regional Oncological Dispensary”, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8993-2503

Protasov Konstantin V., PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6516-3180

Batunova Elena V., Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8665-4969

Semenova Elena N., Laboratory Assistant at the State Budgetary Healthcare Institution “Regional Oncological Dispensary”, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8262-5490

Вклад авторов в статью

БОА – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи и ее корректировка, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПКВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи и ее корректировка, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БЕВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи и ее корректировка, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СЕН – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи и ее корректировка, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BOA – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PKV – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BEV – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SEN – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(14): 1394–1395. doi: 10.1056/NEJMc1516761.
2. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villaret J.C., Xavier D., Srinathan S., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors,

and 30-day outcomes. *Anaesthesiology*. 2014; 120(3): 564–578. doi: 10.1097/ALN.000000000000113.

3. Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H., Guoa Y., Jeffrey S. Bergera and Sripal Bangalore. Trends in Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events associated with Non-Cardiac Surgery. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(2): 181–187. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.

4. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Бранд Я.Б., Долгов И.М. Хирургическое лечение больных раком лёгкого с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012; 7: 18–26.
5. Вельков В.В. Периоперационные инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: диагностическое значение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов. Клинико-лабораторный консилиум. 2014; 48(1): 30–45.
6. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L., et al. 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.
7. Сумин А.Н. Периоперационная оценка тропонина при некардиальных операциях: есть ли такая необходимость? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(5): 529–534.
8. Duceppe E., Yusuf S., Tandon V., Rodseth R., Biccard B., Xavier D., et al. Design of a Randomized Placebo-Controlled Trial to Assess Dabigatran and Omeprazole in Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MANAGE). *Can J Cardiol*. 2018; 34(3): 295–302. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.020
9. Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013; 217(5): 833–842. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385
10. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100(10): 1043–1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043
11. 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): 925–932.
12. Uchoa R.B., Caramelli B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery - a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20(1): 118. doi: 10.1186/s12871-020-01037-3
13. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Sazgary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler C., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., du Fay de Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidhardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller C.; BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018; 137(12): 1221–1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114
14. George R., Menon VP, Edathadathil F., Balachandran S., Moni M., Sathyapalan D., Prasanna P., Gokuldas S., Paul J., Chandrababu K.K., Kumar L., Pillai A. Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(19): e0402. doi:10.1097/MD.00000000000010402
15. Chen J.F., Smilowitz N.R., Kim J.T. Cuff G., Boltunova A., Toffey J., Berger J.S., Rosenberg A., Kendale S. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2019; 279: 1–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.032
16. 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): 426–432. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.014
17. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J., LeManach Y., Chan M.T.V., Wang C.Y., Sigamani A., Xavier D., Pearce R., Alonso-Coello P., Garutti I., Srinathan S.K. et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019; 191:E830–E837. doi:10.1503/cmaj.190221
18. Большедворская О.А., Протасов К.В., Колчина Т.Ю., Небесных А.В., Дворниченко В.В., Сандаков Я.П. Биомаркеры повреждения миокарда и структурно-функциональные изменения правого желудочка после пневмонэктомии. Забайкальский медицинский вестник. 2021; 2: 29–38. doi: 10.52485/19986173_2021_2_29
19. Котвицкая З.Т., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 15(2): 32–37. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37
20. Smilowitz NR., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Berger J. Myocardial Injury after NonCardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2019;27(6):267-73. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254
21. Ларин В.Ф., Жихарев В.А., Бушуев А.С., Порханов В.А., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хиновкер В.В. Изменение уровня NT-proBNP и среднего давления в легочной артерии. Инновационная медицина Кубани. 2021; 1: 6–13. doi: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-6-13
22. Geng Z., Huang L., Song M., Song Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7:41504. doi: 10.1038/srep41504
23. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017; 33(1):17–32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008
24. McCall PhJ., Arthur A., Glass A., Corcoran D., Kirk A., Macfie A., Payne J, Johnson M, Kinsella., Shelley B. The right ventricular response to lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019; 158:556–565. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067
25. Шестопалова И.М., Герасимов С.С., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. Применение маркера NT-proBNP в мониторинге периоперационной сердечной недостаточности у онкологических больных, страдающих ишемической болезнью сердца. Журнал сердечная недостаточность. 2008; 4(48): 172–174.

REFERENCES

1. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374(14): 1394–1395. doi: 10.1056/NEJMc1516761.
2. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villaret J.C., Xavier D., Srinathan S., et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014; 120(3): 564–578. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.
3. Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H, Guoa Y, Jeffrey S. Bergera and Sripal Bangalore. Trends in Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

associated with Non-Cardiac Surgery. JAMA Cardiol. 2017; 2(2): 181–187. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.

4. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., Brand Ya.B., Dolgov I.M. Surgical treatment of patients with lung cancer with severe concomitant cardiovascular diseases. Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. 2012; 7: 18–26. (In Russian)

5. Vel'kov V.V. Perioperative myocardial infarction in noncardiac surgery: diagnostic value of highly sensitive troponins and natriuretic peptides. Clinical and laboratory consultation. 2014; 48 (1): 30–45. (In Russian)

6. Rodseth R.N., Biccari B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L., et.al. 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.

7. Sumin A.N. Perioperative assessment of troponin in noncardiac surgery: is there such a need? Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 11(5): 529–534. (In Russian)

8. Duceppe E., Yusuf S., Tandon V., Rodseth R., Biccari B., Xavier D., et al. Design of a Randomized Placebo-Controlled Trial to Assess Dabigatran and Omeprazole in Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MANAGE). Can J Cardiol. 2018; 34(3): 295–302. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.020

9. Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., et al. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. J Am Coll Surg. 2013; 217(5): 833–842. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385

10. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999; 100(10): 1043–1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043

11. 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): 925–932.

12. Uchoa R.B., Caramelli B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery - a prospective cohort study. BMC Anesthesiol. 2020; 20(1): 118. doi: 10.1186/s12871-020-01037-3

13. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szgary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler C., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., du Fay de Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidhardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller C.; BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018; 137(12): 1221–1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114

14. George R., Menon VP, Edathadathil F., Balachandran S., Moni M., Sathyapalan D., Prasanna P., Gokuldas S., Paul J., Chandrababu K.K., Kumar L., Pillai A. Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. Medicine (Baltimore). 2018; 97(19): e0402. doi:10.1097/MD.00000000000010402

15. Chen J.F., Smilowitz N.R., Kim J.T. Cuff G., Boltunova A., Toffey J., Berger J.S., Rosenberg A., Kendale S. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. Int J Cardiol. 2019; 279: 1–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.12.032

16. 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): 426–432. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.014

17. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J., LeManach Y., Chan M.T.V., Wang C.Y., Sigamani A., Xavier D., Pearce R., Alonso-Coello P., Garutti I., Srinathan S.K. et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. CMAJ. 2019; 191:E830–E837. doi:10.1503/cmaj.190221

18. Bolshedvorskaya O.A., Protasov K.V., Kolchina T.Yu., Nebesnykh A.V., Dvornichenko V.V., Sandakov Ya.P. Biomarkers of myocardial damage and structural and functional changes in the right ventricle after pneumonectomy. Transbaikal Medical Bulletin. 2021; 2: 29–38. doi: 10.52485/19986173_2021_2_29 (In Russian)

19. Kotvitskaya Z.T., Kolotova G.B., Rudnov V.A., Bagin V.A. Intraoperative risk factors for the development of myocardial infarction in non-cardiac surgery. Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology. 2018; 15(2): 32–37. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37 (In Russian)

20. Smilowitz NR., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Berger J. Myocardial Injury after NonCardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019;27(6):267-73. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254

21. Larin V.F., Zhikharev V.A., Bushuev A.S., Porkhanov V.A., Koryachkin V.A., Spasova A.P., Khinovker V.V. Changes in NT-proBNP level and mean pulmonary artery pressure. Innovative medicine of the Kuban. 2021; 1: 6–13. doi: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-6-13 (In Russian)

22. Geng Z., Huang L., Song M., Song Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. Sci Rep. 2017; 7:41504. doi: 10.1038/srep41504

23. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Can J Cardiol. 2017; 33(1):17–32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008

24. McCall PhJ., Arthur A., Glass A., Corcoran D., Kirk A., Macfie A., Payne J, Johnson M, Kinsella., Shelley B. The right ventricular response to lung resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 158:556–565. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067

25. Shestopalova I.M., Gerasimov S.S., Kadagidze Z.G., Shelepova V.M. Application of the NT-proBNP marker in the monitoring of perioperative heart failure in cancer patients with ischemic heart disease. Journal Heart failure. 2008; 4(48): 172–174. (In Russian)

Для цитирования: Большедворская О.А., Протасов К.В., Батунова Е.В., Семенова Е.Н. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2): 27-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38
To cite: Bolshedvorskaya O.A., Protasov K.V., Batunova E.V., Semenova E.N. Biomarkers of myocardial injury in surgical treatment of lung cancer: perioperative dynamics and prognostic value. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(2): 27-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38