

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Dorota Kalfas-Paluch

***Monitorowanie funkcji tarczycy u
chorych poddanych zabiegom
pomostowania aortalno-wieńcowego
z zastosowaniem krążenia
pozaustrojowego***

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. Krystyna Sztefko

**Pracę wykonano w Zakładzie Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego
Instytutu Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w
Krakowie**

Kierownik Zakładu: Prof. dr hab. Krystyna Sztefko

Kraków 2007

***Składam serdeczne podziękowania
Pani Prof. dr hab. Krystynie Sztefko
Za możliwość wykonania niniejszej
Pracy oraz za bezcenne uwagi,
Życzliwość i poświęcony czas.***

Spis treści:

1. Wstęp	5
1.1. Hormony tarczycy.....	5
1.1.1. Wprowadzenie.....	5
1.1.2. Działanie fizjologiczne hormonów tarczycy.....	8
1.1.2.1. Mechanizm działania hormonów tarczycy na tkanki.....	9
1.1.2.2. Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy.....	11
1.2. Peptydy natriuretyczne.....	18
1.2.1. Budowa i występowanie peptydów natriuretycznych.....	18
1.2.2. Działanie biologiczne peptydów natriuretycznych.....	21
1.2.3. Znaczenie kliniczne oznaczania stężenia peptydu natriuretycznego typu B.....	23
1.3. Troponiny sercowe.....	26
1.3.1. Budowa i występowanie troponin.....	26
1.3.2. Znaczenie kliniczne oznaczania stężenia troponin sercowych.....	28
2. Cel pracy	31
3. Materiał i metody	32
3.1. Materiał kliniczny.....	32
3.2. Oznaczenia laboratoryjne.....	33
3.2.1. Oznaczenie stężenia TSH.....	33
3.2.2. Oznaczenie stężenia wolnej trijodotyroniny (fT ₃).....	34
3.2.3. Oznaczenie stężenia wolnej tyroksyny (fT ₄).....	34
3.2.4. Oznaczenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP).....	35
3.2.5. Oznaczenie stężenia troponiny I (cTnI).....	36
3.3. Obliczenia statystyczne.....	37
4. Wyniki badań	38
4.1. FT ₃ , fT ₄ i TSH u chorych z zawałem i bez zawału okołoperacyjnego operowanych w krążeniu pozaustrojowym.....	38
4.2. BNP i cTnI u chorych z zawałem i bez zawału okołoperacyjnego operowanych w krążeniu pozaustrojowym.....	45
4.3. FT ₃ , fT ₄ , TSH, BNP oraz cTnI u pacjentów bez zaburzeń sercowo- naczyniowych z prawidłową funkcją tarczycy oraz z nadczynnością tarczycy.....	56

5. Dyskusja	59
6. Wnioski	67
7. Streszczenie	68
8. Piśmiennictwo	76
9. Spis tabel i rysunków	85
9.1. Tabele.....	85
9.2. Rysunki.....	86

1. WSTĘP

1.1. Hormony tarczycy.

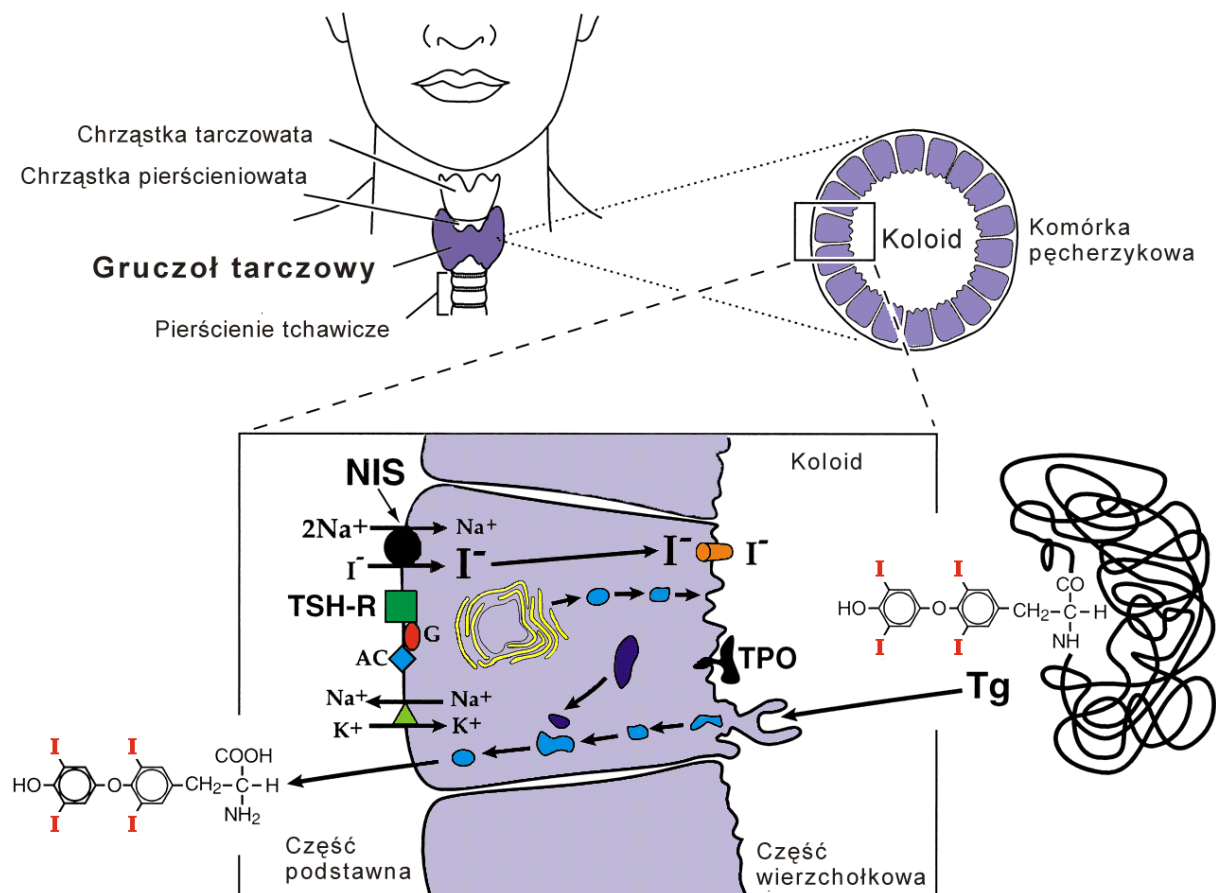
1.1.1. Wprowadzenie.

Tarczyca jest gruczołem endokrynnym wywierającym wpływ na rozwój, wzrost i metabolizm wielu tkanek ludzkiego organizmu. Pełni fundamentalną rolę w rozwoju układu nerwowego u płodów i noworodków. Ten szeroki wpływ na organizm tarczyca wywiera za pośrednictwem wydzielanych przez nią hormonów: tyroksyny (T_4) oraz trijodotyroniny (T_3). Tarczyca położona jest w przedniej części szyi na wysokości drugiej i trzeciej chrząstki krtani. Składa się z dwóch płatów, których grubość i szerokość wynosi od 2-2,5 cm, a długość około 4 cm połączonych wąskim pasmem tkanki łącznej zwanym cieśnią. U dorosłych tarczyca waży od 15-20 g. Gruczoł tarczowy składa się z szeregu różniących się wielkością pęcherzyków zbudowanych z pojedynczej warstwy komórek nabłonkowych otaczających przestrzeń zawierającą koloid. W gruczole tarczowym występują również komórki okołopęcherzykowe zwane też komórkami C wydzielające kalcytoninę.

Synteza hormonów tarczycy zachodzi w koloidzie w pobliżu błony wierzchołkowej tyreocytów. Kluczową rolę w procesie syntezy oraz magazynowania hormonów tarczycy odgrywa tyreoglobulina, która jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 660 kDa syntetyzowaną w siateczce śródplazmatycznej szorstkiej tyreocytów. Tyreoglobulina jest dimerem składającym się z dwóch identycznych monomerów zawierających 10% węglowodanów¹. W cząsteczce ludzkiej tyreoglobuliny zidentyfikowano pięć miejsc hormonogenezy. Są to miejsca, w których reszty tyrozylowe tyreoglobuliny mogą być preferencyjnie jodowane i sprzęgane z innymi resztami jodotyrozylowymi tworząc jodotyroniny².

Hormony tarczycy powstają w wyniku jodowania pierścieni fenolowych tyrozyny. Jony jodkowe (I^-) z osocza krwi są transportowane przeciwko gradientowi stężeń do wnętrza komórek pęcherzykowych tarczycy przy udziale pompy sodowo-jodkowej (Na^+/I^- symporter (NIS)). NIS jest białkiem wewnątrz błonowym zlokalizowanym w błonie podstawnej tyreocytów umożliwiającym ko-transport jonów sodowych (Na^+) (zgodnie z gradientem stężeń) i I^- (wbrew gradientowi stężeń) do wnętrza komórek. Ujemny gradient dla Na^+ w komórkach generowany jest przez działającą równolegle Na^+/K^+ ATP-azę³. Następnie I^- transportowane są przez błonę wierzchołkową tyreocyta do koloidu. Za

transport ten prawdopodobnie odpowiedzialny jest transporter chlorkowo-jodkowy, pendryna⁴. W koloidzie w pobliżu błony szczytowej tyreocytów dochodzi do utlenienia I^- przez H_2O_2 do jodu cząsteczkowego pod wpływem peroksydazy tarczycowej (thyreoperoxidase, TPO). Tyreoperoksydaza odgrywa kluczową rolę w syntezie hormonów tarczycy, gdyż katalizuje jodowanie tyreoglobuliny i sprzężanie reszt jodotyrozynowych⁵. Synteza i transport TPO do części wierzchołkowej tyreocytów stymulowana jest przez TSH⁶.



Rysunek 1. Schemat biosyntezy trijodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4) w komórkach pęcherzykowych tarczycy. W części podstawnej komórki występuje: NIS (symporter Na^+/I^-) – umożliwiający akumulację I^- w komórce, TSH-R (receptor TSH), G (białko G), AC (cyklaza adenylowa) i ATP-aza Na^+/K^+ , natomiast w części szczytowej komórki występuje: TPO (peroksydaza tarczycowa) oraz białko odpowiedzialne za transport jodków do koloidu.

W wyniku jodowania reszt tyrozylowych tyreoglobuliny powstają reszty monojodotyrozynowe (MIT) i diiodotyrozynowe (DIT), które następnie są ze sobą sprzęgane. Tyroksyna (T_4) powstaje w wyniku sprzężenia dwóch reszt diiodotyrozynowych, natomiast triiodotyronina (T_3) w wyniku sprzężenia reszty monojodotyrozynowej z resztą diiodotyrozynową. Sprzężenie dwóch reszt monojodotyrozynowych prowadzi do powstania nieaktywnej 3,3'-dijodotyroniny (T_2). W procesie syntezy hormonów tarczycy powstaje również niewielka ilość 3,3',5'-trijodotyroniny tzw. odwrotnej T_3 (revers T_3)⁷. Na wskutek proteolizy tyreoglobuliny w tyreocytach T_4 i T_3 są uwalniane do krążenia, a MIT i DIT są odjodowywane przez dejodynazę wewnątrztrzcycową. Uwalniane w tym procesie jony jodkowe są ponownie wykorzystywane (rys. 1).

Z tarczycy wydzielana jest głównie tyroksyna (T_4), uważana za prohormon oraz niewielka ilość triiodotyroniny (T_3) i odwrotnej triiodotyroniny (rT_3). W tkankach obwodowych, głównie w wątrobie i nerkach ponad 70% T_4 ulega konwersji do T_3 i rT_3 . Triiodotyronina, uważana za hormon aktywny metabolicznie, aż w 80% powstaje poza tarczycą w wyniku odjodowania zewnętrznego pierścienia tetrajodotyroniny w pozycji 5'. Natomiast nieaktywna rT_3 powstaje w wyniku odjodowania pierścienia wewnętrznego w pozycji 5⁸. Reakcje dejodynacji jodotyronin są katalizowane przez białka enzymatyczne – dejodynazy. Wyróżnia się trzy typy dejodynaz: 5'-dejodynazę typu 1 (D1), 5'-dejodynazę typu 2 (D2) i 5-dejodynazę typu 3 (D3). Dejodynazy różnią się swoistością substratową, lokalizacją tkankową oraz wrażliwością na inhibitory. Są białkami błonowymi o masie cząsteczkowej 29-33 kDa. Należą do oksydoreduktaz, a ich aktywność katalityczna związana jest z obecnością jednej (D1, D3) lub dwóch (D2) reszt selenocysteinowych w centrum aktywnym⁹. W zależności od tego, czy dejodynacja następuje w pozycji 5, czy 5' jodotyroniny, dejodynazy pełnią istotną rolę regulacyjną w aktywacji i inaktywacji hormonów tarczycy we wszystkich tkankach.

Synteza i wydzielanie hormonów tarczycy regulowane jest przez system ujemnych sprzężeń zwrotnych pomiędzy tarczycą, przysadką i podwzgórzem. Tyreoliberyna (thyrotropin releasing hormone, TRH), tripeptyd syntetyzowany w podwzgórzcu, jest następnie transportowany poprzez układ przysadkowych naczyń wrotnych do części gruczołowej przysadki gdzie łączy się z receptorami komórek przysadkowych. Po połączeniu z receptorami TRH pobudza syntezę i wydzielanie TSH. Za pośrednictwem swoistych receptorów (TSH-R) na powierzchni komórek tarczycy, TSH reguluje szereg procesów składających się na syntezę hormonów tarczycy: stymuluje działanie pompy sodowo-jodkowej, tyreoperoksydazy oraz syntezę tyreoglobuliny, co w konsekwencji

proceedzi do uwolnienia hormonów tarczycy (T_3 i T_4). Ponadto TSH wpływa na ilość i wielkość komórek pęcherzykowych tarczycy. Wzrost stężenia wolnych frakcji hormonów tarczycy (fT_3 i fT_4) we krwi wywiera hamujący wpływ zarówno na syntezę jak i wydzielanie tyreoliberyny przez podwzgórze oraz hamuje uwalnianie TSH z przysadki. Natomiast spadek stężenia fT_3 i fT_4 wywołuje efekt przeciwny, dochodzi do wzrostu wydzielania TRH i TSH.

Hormony tarczycy transportowane są do tkanek docelowych w połączeniu z białkami nośnikowymi takimi jak: globulina wiążąca tyroksynę (thyroxine-binding globulin, TBG), która transportuje około 75% tyroksyny, prealbumina wiążąca tyroksynę (thyroxine-binding prealbumin, TBPA), wiąże ona około 15% tyroksyny oraz albumina wiążąca tyroksynę (thyroxine-binding prealbumin, TBA), transportująca około 7% tyroksyny. Niewielka ilość (około 3%) tyroksyny jest transportowana w połączeniu z lipoproteinami. W połączeniu z białkami nośnikowymi występuje we krwi ponad 99% hormonów tarczycy¹⁰. Tylko około 0,03% tyroksyny i 0,3% trijodotyroniny znajduje się we krwi w formach wolnych, które uważane są za postacie aktywne biologicznie¹¹. Poza funkcją transportową białka wiążące pełnią rolę pozatarczycowego magazynu hormonów tarczycy oraz zapobiegają ich nadmiernej utracie z moczem. Na stężenie białek wiążących we krwi ma wpływ szereg procesów fizjologicznych i patologicznych, co powoduje zmiany stężeń całkowitej trijodotyroniny i całkowitej tyroksyny niezależnie od funkcji tarczycy. Dlatego stężenie frakcji wolnych hormonów (fT_3 i fT_4) we krwi najlepiej odzwierciedlają funkcję gruczołu tarczowego.

1.1.2. Działanie fizjologiczne hormonów tarczycy.

Hormony tarczycy wywierają istotny wpływ na organizm. Pełnią pierwszorzędną rolę w regulacji podstawowej przemiany materii oraz produkcji ciepła poprzez zwiększenie zużycia tlenu w tkankach w wyniku działania na transport błonowy (zwiększają aktywność ATP-azy Na^+/K^+ oraz syntezę i zużycie ATP), a także wzmożonego zużycia tlenu w procesie mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej. Działanie to nie dotyczy jednak takich tkanek jak: mózg, siatkówka, płuca, śledziona i jądra. Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego wzrostu organizmu, rozwoju układu nerwowego oraz w procesie dojrzewania płciowego. Stymulują aktywność adrenergiczną poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów β -adrenergicznych na katecholaminy, w wyniku czego stwierdza się przyspieszone tętno oraz zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego. Działanie

hormonów tarczycy przyczynia się również do zwiększenia syntezy białek, metabolizmu węglowodanów oraz syntezy i degradacji cholesterolu i triglicerydów. Hormony tarczycy przyspieszają również metabolizm wapnia i fosforanów. Wymienione efekty fizjologiczne działania hormonów tarczycy na organizm nasilają się u chorych z nadczynnością, natomiast u chorych z niedoczynnością tarczycy są mniejsze. Tak szeroki wpływ na organizm hormony tarczycy wywierają dzięki obecności swoistych receptorów jądrowych w tkankach docelowych.

1.1.2.1. Mechanizm działania hormonów tarczycy na tkanki.

Regulacja jądrowej transkrypcji genetycznej.

Głównym mechanizmem działania hormonów tarczycy jest kontrola transkrypcji genetycznej za pośrednictwem receptorów w komórkach tkanek docelowych. Receptory dla hormonów tarczycy (TRs) należą do rodziny receptorów jądrowych, która obejmuje również receptory dla hormonów steroidowych, witaminy D i kwasu retinowego¹². Ich wspólną cechą jest lokalizacja w chromatynie jądra komórkowego, rozpoznawanie specyficznej sekwencji DNA oraz zdolność regulacji transkrypcji genetycznej. Występują dwa geny dla TRs: c-erbA α zlokalizowany na chromosomie 17 i c-erbA β znajdujący się na chromosomie 3. Każdy z tych genów odpowiada za produkcję przynajmniej dwóch typów receptorów. Gen c-erbA α odpowiada za produkcję receptorów typu α_1 i α_2 , natomiast produktem genu c-erbA β są receptory typu β_1 i β_2 . Receptor α_2 nie wiąże się z trijodotyroniną. Odpowiada on za hamowanie wiązania TRs z DNA w większości tkanek, a w największym stopniu w mózgu¹³. Każdy receptor posiada trzy domeny: domenę N-kończącą, obszar wiążący się z DNA oraz domenę C-kończącą wiążącą trijodotyroninę. Obszar wiążący się z DNA zawiera dwie sekwencje aminokwasowe z resztami cysteinowymi, tworzące pętle chelatujące atom cynku, zwane „palcami cynkowymi”. W wyniku interakcji trijodotyroniny z TRs receptory przyłączają się do miejsc regulatorowych genów (thyroid hormone-response elements) i modyfikują ich ekspresję, w wyniku czego dochodzi do zmiany ilości mRNA, a w konsekwencji do zmiany produktów białkowych tych genów¹⁴. Receptory jądrowe mają znacznie większe powinowactwo do trijodotyroniny aniżeli do tyroksyny, dlatego też tyroksyna ulega w komórkach dejodynacji do trijodotyroniny pod wpływem 5'-dejodynazy typu 1 lub 2 w zależności od rodzaju tkanki. Trijodotyronina może wywierać efekt pobudzający lub hamujący na określone geny w

zależności od tego, z jaką sekwencją DNA zwiąże się receptor. Zawartość receptorów w tkankach uzależniona jest od stadium rozwoju i rodzaju tkanki. Receptory α_1 , α_2 i β_1 są obecne niemal we wszystkich tkankach, podczas gdy receptor β_2 występuje tylko w mózgu. Natomiast wątroba zawiera głównie receptory β , mózgi receptory α , a mięsień sercowy zawiera oba typy receptorów¹⁵.

Efekty fizjologiczne działania hormonów tarczycy poprzez regulację transkrypcji genów jądrowych pojawiają się z opóźnieniem czasowym trwającym kilka godzin lub dni. Istnieje również inny, pozagenomowy mechanizm działania hormonów tarczycy, w wyniku którego efekty ich działania obserwowane są w czasie kilku minut czy nawet sekund. Przykładem tego ostatniego jest zwiększenie zużycia tlenu w komórkach, hamowanie aktywności 5'-dejdynazy typu 2 w przysadce oraz zwiększenie absorpcji glukozy w tkankach poprzez bezpośredni wpływ trijodotyroniny na transport błonowy. Innym przykładem szybkiego działania pozagenomowego jest wpływ trijodotyroniny na zwiększenie pojemności minutowej serca i spadek obwodowego oporu naczyniowego. Działanie to jest wynikiem stymulacji sodowych i potasowych kanałów błonowych oraz ATP-azy Ca^{2+} ¹⁶.

Działanie trijodotyroniny na mitochondria.

Hormony tarczycy są głównym regulatorem procesów energetycznych zachodzących w organizmie. Rolę tę pełnią poprzez regulację aktywności mitochondrialnej. Zwiększają aktywność enzymów oksydacyjnych i enzymów łańcucha oddechowego oraz liczbę i wielkość mitochondriów. Wynikiem tych zmian jest wzmożone zużycie tlenu i zwiększone wytwarzanie energii w komórkach, zarówno w postaci ATP jak i ciepła. Regulacja aktywności mitochondrialnej przez hormony tarczycy odbywa się na kilka sposobów. Oprócz wpływu na ekspresję genów jądrowych, T_3 może bezpośrednio regulować ekspresję genów mitochondrialnych¹⁷, a w konsekwencji wzmagać syntezę białek mitochondrialnych w czasie zaledwie kilku minut. Działanie to odbywa się za pośrednictwem receptora p43 (43kDa), zlokalizowanego w macierzy mitochondrium, będącego skróconą formą receptora jądrowego α_1 ¹⁸. Innym przykładem szybkiego działania trijodotyroniny jest stymulacja zużycia tlenu. W procesie tym mediatorem T_3 jest T_2 (3',5- T_2), która przyłącza się do podjednostki oksydazy cytochromu C prowadząc do zmian konformacyjnych tego enzymu, a następnie aktywacji łańcucha oddechowego¹⁹. Trijodotyronina może również działać za pośrednictwem białka p28 (kDa 28), które jest skróconą formą receptora α_1 i pełni rolę receptora zlokalizowanego w wewnętrznej błonie

mitochondrialnej²⁰. Innym miejscem działania trijodotyroniny w obrębie wewnętrznej błony mitochondrialnej jest translokaza nukleotydu adeniny (ANT)²¹. Efekty fizjologiczne bezpośredniego działania T₃ na mitochondria pojawiają się znacznie szybciej niż w wyniku pobudzenia genów jądrowych, bo już po kilku sekundach lub minutach.

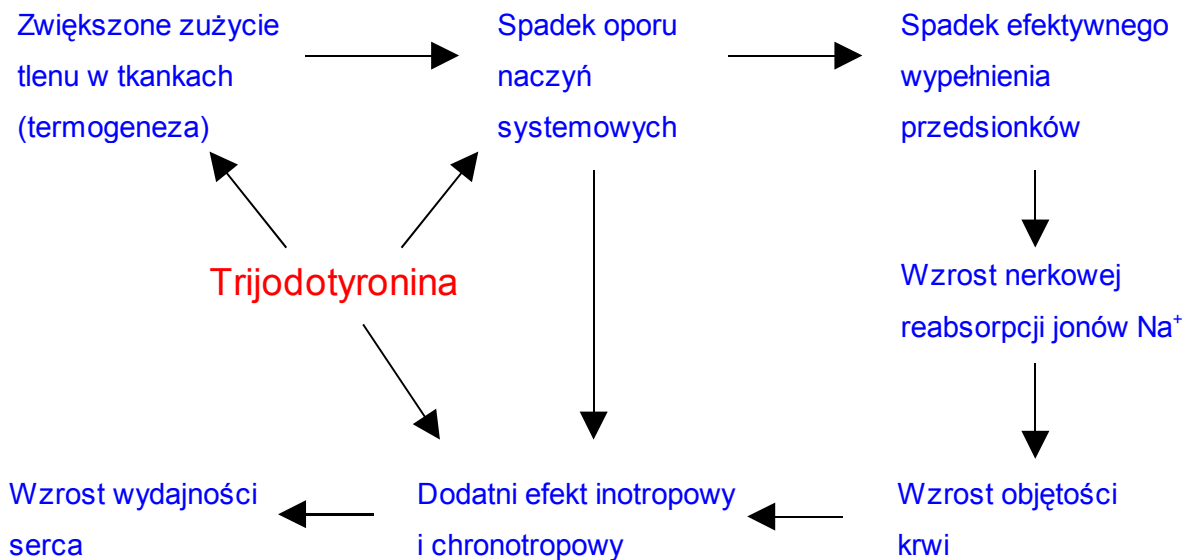
1.1.2.2. Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy.

O istnieniu związku pomiędzy gruczołem tarczowym a sercem wiedzano już ponad 200 lat temu. W XVIII wieku brytyjski lekarz Parry odkrył związek pomiędzy obecnością wola a nieprawidłową pracą serca. Opisał on kilka przypadków kobiet z powiększoną tarczycą, przyspieszonym tętnem, palpitacjami i powiększonym sercem²². Dowodem znaczącego wpływu hormonów tarczycy na funkcję serca i naczyń są zmiany hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego występujące zarówno w przypadku nadczynności jak i niedoczynności tarczycy. Do funkcji serca będących pod wpływem hormonów tarczycy zalicza się: szybkość tętna, pojemność minutową serca oraz obwodowy opór naczyniowy. Hormony tarczycy przyspieszają pracę serca oraz zwiększają siłę skurczu mięśnia sercowego, co prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca. Działanie to odbywa się na drodze dwóch mechanizmów: 1) bezpośredniego wpływu na kurczliwość serca lub 2) poprzez zwiększenie obwodowego zużycia tlenu oraz zapotrzebowania na substraty, co prowadzi do wtórnego wzrostu kurczliwości serca. Ponadto, trijodotyronina działając bezpośrednio na komórki mięśniówki gładkiej przyczynia się do zmniejszenia oporu naczyń krążenia obwodowego²³. W wyniku tego spada efektywna objętość krwi wypełniającej arteriole, co z kolei powoduje zwiększone wydzielanie reniny i aktywację osi renina–angiotensyna–aldosteron²⁴. W konsekwencji dochodzi do wzmożonej reabsorpcji jonów sodowych w kanalikach nerkowych prowadząc do wzrostu objętości osocza. Hormony tarczycy również stymulują wydzielanie erytropoetyny. Połączenie tych dwóch efektów prowadzi do wzrostu objętości krwi i obciążenia wstępnego, co w konsekwencji zwiększa wydajność serca (rys. 2).

Hormony tarczycy wywierają wpływ na serce i układ naczyniowy na drodze trzech mechanizmów:

- ◆ bezpośredniego działania na poziomie komórkowym polegającego na regulacji ekspresji odpowiednich genów poprzez wiązanie się T₃ z receptorami jądrowymi miocytów,

- ◆ bezpośredniego, niezależnego od receptorów jądrowych i syntezy białek wpływu T_3 na funkcje hemodynamiczne, obejmującego głównie transport aminokwasów, glukozy i Ca^{2+} przez błonę komórkową.
- ◆ pośredniego działania T_3 na serce poprzez wpływ na sympatyczny układ nerwowy.



Rysunek 2. Wpływ hormonów tarczycy na hemodynamikę układu sercowo-naczyniowego.

Działanie hormonów tarczycy na serce na poziomie komórkowym:

Trijodotyronina przechodzi do wnętrza kardiomiocytów częściowo dzięki swoistym białkom transportowym znajdującym się w ich błonie komórkowej. Następnie przechodzi do jądra komórkowego gdzie łączy się z receptorami jądrowymi (α_1 , β_1 i β_2) tworząc kompleksy T_3 -receptor, które przyłączają się do miejsc regulatorowych genów (thyroid hormone-response elements). Są to miejsca zawierające 10-20 nukleotydów, zlokalizowane w pobliżu miejsc startu transkrypcji genów zależnych od T_3 . Kompleksy receptorów z T_3 mogą wiązać się z miejscami regulatorowymi genów jako monomery, homodimery lub heterodimery składające się z receptora jądrowego dla T_3 i innego receptora pochodzącego z rodziny receptorów dla hormonów steroidowych. Receptorem, z którym receptor dla T_3 preferencyjnie tworzy heterodimery jest receptor X retinowy (RXR). Heterodimery T_3 -receptor-RXR z wyższym powinowactwem przyłączają się do

miejsc regulatorowych genów zależnych od T_3 i z większą aktywnością pobudzają ich transkrypcję^{25,26}. Wynikiem tego jest synteza odpowiednich białek strukturalnych i regulatorowych w sercu. W przypadku braku trijodotyroniny receptory hamują ekspresję genów dodatnio regulowanych przez hormony tarczycy. Wpływ T_3 na transkrypcję białek sercowych może mieć charakter pobudzający lub hamujący, co przedstawiono w tabeli 1²⁷.

Tabela 1. Wpływ hormonów tarczycy na transkrypcję genetyczną białek sercowych.

Regulacja transkrypcji genetycznej białek sercowych przez hormony tarczycy	
Regulacja dodatnia	Regulacja ujemna
<ul style="list-style-type: none"> ◆ łańcuchy ciężkie miozyny-α (MHC α) ◆ ATP-aza Ca^{2+} siateczki śródplazmatycznej ◆ receptory adrenergiczne β_1 ◆ regulatorowe białko GAP (guanine nucleotide activating protein) ◆ ATP-aza Na^+/K^+ ◆ kanały potasowe bramkowane napięciem 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ łańcuchy ciężkie miozyny-β (MHC β) ◆ fosfolamban ◆ cyklaza adenylova typu V i VI ◆ receptor jądrowy $T_3 - \alpha_1$ ◆ wymiennicz Na^+/Ca^{2+}

Hormony tarczycy regulują pracę serca wpływając na czas trwania fazy rozkurczowej mięśnia sercowego. U chorych z nadczynnością tarczycy faza rozkurczu ulega skróceniu, natomiast w przypadku niedoczynności następuje jej wydłużenie. Proces ten uzależniony jest od stężenia jonów Ca^{2+} w cytoplazmie dostępnych dla troponiny C filamentów cienkich miofibryli. Za stężenie jonów Ca^{2+} w cytoplazmie odpowiadają liczne kanały jonowe głównie ATP-aza Ca^{2+} obecna w błonie siateczki śródplazmatycznej miocytów. Transkrypcję genów kodujących aktywność ATP-azy Ca^{2+} reguluje trijodotyronina, a zatem pełni ona kluczową rolę w regulacji aktywności skurczowej i rozkurczowej mięśnia sercowego. Innym czynnikiem regulującym aktywność ATP-azy Ca^{2+} jest fosfolamban znajdujący się w błonie siateczki śródplazmatycznej, którego aktywność jest modyfikowana stopniem jego fosforylacji, co także jest uzależnione od stężenia hormonów tarczycy²⁸. Trijodotyronina wpływa również na transkrypcję genów dla zlokalizowanych w błonie cytoplazmatycznej kardiomiocytów innych kanałów jonowych

regulujących stężenie jonów Ca^{2+} w cytoplazmie, takich jak ATP-aza Na^+/K^+ , wymiennicz $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ oraz kanały potasowe bramkowane napięciem.

Hormony tarczycy regulują również transkrypcję genów dla białek kurczliwych wpływających na pracę serca takich jak łańcuchy ciężkie miozyny (MHC). Wyróżnia się trzy izoenzymy łańcuchów ciężkich miozyny będące produktami dwóch genów (α i β): V1, składa się z dwóch łańcuchów α (α/α), V2 będący heterodimerem składającym się z łańcucha α i β (α/β) oraz V3, składający się z dwóch łańcuchów β (β/β). Izoenzym V1 miozyny charakteryzuje się większą aktywnością ATP-azową i szybkością skracania włókien mięśniowych niż izoenzym V3, dlatego ekspresja odpowiednich izoenzymów może determinować kurczliwość mięśnia sercowego. Ekspresja genów MHC w komorach serca zależna jest od gatunku. Przykładowo u szczurów transkrypcja α -MHC jest aktywowana przez trijodotyroninę, podczas gdy transkrypcja β -MHC jest hamowana, natomiast u człowieka przeważa transkrypcja β -MHC. U szczurów z niedoczynnością tarczycy dominuje izoenzym V3 charakteryzujący się zmniejszoną szybkością skracania włókien mięśniowych. Leczenie trijodotyroniną stymuluje ekspresję genów α -MHC, a obniża ekspresję genów β -MHC prowadząc do zwiększenia ilości izoenzymu V1, co w konsekwencji zwiększa kurczliwość lewej komory serca²⁹. Choć kurczliwość mięśnia sercowego ulega znaczącym zmianom w wyniku zaburzeń funkcji tarczycy, powstałe na wskutek tych zaburzeń zmiany ekspresji izoform MHC prawdopodobnie są niewystarczające dla wyjaśnienia zmian funkcjonalnych. Hormony tarczycy regulują ekspresję genetyczną izoenzymów miozyny również podczas rozwoju płodowego. U człowieka i wyższych ssaków, w odróżnieniu od szczurów, ekspresja łańcuchów β dominuje w komorach, natomiast łańcuchów α w przedsionkach serca³⁰.

Pozagenomowe działanie trijodotyroniny na serce.

Działanie hormonów tarczycy na serce w sposób niewymagający wiązania się z receptorami jądrowymi polega na regulacji aktywności kanałów jonowych niezależnie od ekspresji genów. Dzięki temu zmiany zachodzą szybko, zaledwie w ciągu kilku minut w przeciwieństwie do mechanizmu genomowego, w przypadku którego efekty można obserwować najwcześniej po 0,5 – 2 godzinach. Trijodotyronina wpływa na aktywność kanałów jonowych znajdujących się w błonach komórkowych kardiomiocytów takich jak: ATP-aza Na^+/K^+ , wymiennicze wapniowe, kanały potasowe bramkowane napięciem oraz ATP-aza Ca^{2+} . Działanie pozagenomowe trijodotyroniny jest istotne dla utrzymania homeostazy hemodynamicznej serca. Ten sposób działania hormonów tarczycy na serce

ma istotny wpływ na pojemność minutową serca i obwodowy opór naczyniowy¹⁶. Hormony tarczycy mogą wpływać na dany proces zarówno poprzez regulację ekspresji genetycznej jak i pozagenomowo. Przykładem tego jest ATP-aza Ca^{2+} .

Wpływ trijodotyroniny na czynność mięśnia sercowego za pośrednictwem sympatycznego układu nerwowego.

W przypadku nadczynności tarczycy obserwuje się objawy wynikające z pobudzenia współczulnego układu nerwowego takie jak: częstoskurcz (tachykardia), drżenia, niepokój, natomiast w przypadku niedoczynności występują zmiany przeciwne takie jak rzadkoskurcz (bradykardia). Jednak objawom tym nie odpowiadają zmiany katecholamin we krwi, których poziom jest prawidłowy lub obniżony w nadczynności tarczycy, a podwyższony w niedoczynności. Wynika z tego, że hormony tarczycy nie tylko pobudzają uwalnianie noradrenaliny z zakończeń nerwowych, ale również regulują wrażliwość receptorów adrenergicznych na działanie amin katecholowych. Dlatego w nadczynności tarczycy, pomimo braku wzrostu stężenia noradrenaliny we krwi, występują objawy nadmiernego pobudzenia ze strony układu sympatycznego, co jest prawdopodobnie związane ze zwiększoną gęstością receptorów adrenergicznych. Natomiast w niedoczynności tarczycy, pomimo zwiększonego stężenia noradrenaliny we krwi efekt ten nie występuje, gdyż gęstość receptorów ulega zmniejszeniu. Hormony tarczycy regulują gęstość receptorów β -adrenergicznych modulując zarówno szybkość ich syntezy jak i degradacji³¹.

Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy w przypadku nadczynności tarczycy.

Wzrost stężenia hormonów tarczycy, jaki ma miejsce w przypadku nadczynności tego gruczołu przyczynia się do wystąpienia zmian w pracy serca. Przyczyną tych zmian jest pobudzenie układu współczulnego, a hamowanie układu przywspółczulnego przez hormony tarczycy. Częstym zaburzeniem obserwowanym w nadczynności tarczycy jest częstoskurcz serca (tachykardia) przekraczający 90 uderzeń na minutę, występujący również w spoczynku oraz podczas snu. Wynikiem nadmiernej sekrecji hormonów tarczycy jest wzrost wydajności pracy serca, która jest 50 – 300% wyższa niż przy prawidłowej funkcji tarczycy. Efekt ten jest wynikiem szeregu zmian hemodynamicznych serca takich jak: wzrost kurczliwości lewej komory, wzrost lewokomorowej frakcji

wyrzutowej oraz wzrost szybkości przepływu krwi przez zastawkę aorty. Poza tym dochodzi do spadku oporu naczyniowego oraz wzrostu objętości krwi. Podawanie pacjentom z nadczynnością tarczycy antagonistów receptorów beta adrenergicznych prowadzi do zwolnienia tętna, lecz nie zmienia kurczliwości mięśnia sercowego, co potwierdza bezpośrednie działanie tych hormonów na serce. Najczęstszym zaburzeniem rytmu u pacjentów z hipertyreozą jest częstoskurcz zatokowy. W nadczynności tarczycy może również występować migotanie przedsionków. U około 13% pacjentów z nieoczekiwanym migotaniem przedsionków stwierdza się nadczynność tarczycy³². Powrót do stanu eutyreozy w wyniku prowadzonego leczenia zwykle wiąże się z odwróceniem rytmu zatokowego w okresie kilku tygodni³³. Również w przypadku subklinicznej postaci nadczynności tarczycy stwierdzono prawdopodobieństwo występowania migotania przedsionków, które jest powiązane ze stężeniem hormonu tyreotropowego³⁴.

Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy w przypadku niedoczynności tarczycy.

Zmiany dotyczące pracy mięśnia sercowego typowe dla niedoczynności tarczycy są przeciwstawne do tych występujących w nadczynności. Do najczęściej występujących zaburzeń towarzyszących zmniejszonej sekrecji hormonów tarczycy należy rzadkoskurcz serca (bradykardia) oraz niewielkie nadciśnienie. Przyczyną zmniejszonej wydajności serca w niedoczynności są zmiany hemodynamiczne takie jak: spadek kurczliwości komór serca, spowodowane bradykardią wolniejsze wypełnianie komór oraz wzrost oporu naczyniowego. U 10-25% pacjentów z niedoczynnością tarczycy stwierdza się nadciśnienie rozkurczowe, które w połączeniu ze zwiększonym oporem naczyń głównych zwiększa obciążenie następcze serca³⁵. Zmiany te jednak rzadko prowadzą do niewydolności serca, gdyż u chorych z niedoczynnością tarczycy zapotrzebowanie tkanek na tlen jest zmniejszone i nawet przy spadku pojemności minutowej serca zaopatrzenie tkanek w składniki odżywcze jest zwykle wystarczające. W przypadku zaburzeń funkcji tarczycy o charakterze subklinicznym zmiany w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego są nieco słabiej zaznaczone.

Zmiany stężenia hormonów tarczycy towarzyszące innym zaburzeniom sercowo-naczyniowym.

Metabolizm hormonów tarczycy ulega zmianie u pacjentów z ostrymi i przewlekłymi chorobami serca oraz w wyniku innych chorób pozataarczycowych. Przykładowo u pacjentów z ostrym zawałem serca stężenie trijodotyroniny zmniejsza się o 20%, natomiast stężenie wolnej trijodotyroniny o około 40% osiągając wartość minimalną 4 dni po wystąpieniu objawów zawału³⁶. Również u chorych z niewydolnością serca obserwuje się spadek stężenia trijodotyroniny, a wielkość tego spadku jest proporcjonalna do stopnia zaawansowania niewydolności określonego według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association)³⁷. Nie wiadomo czy u chorych z niewydolnością serca zmiany metabolizmu hormonów tarczycy przyczyniają się do upośledzenia funkcji układu krążenia. W przeprowadzonych badaniach chorym z zaawansowaną niewydolnością serca podawano dożylnie jednorazowo trijodotyroninę i po 2 godzinach obserwowano u nich wzrost wydajności serca oraz spadek oporu naczyń głównych. U żadnego z badanych nie stwierdzono efektów ubocznych w postaci niedokrwienia serca, czy zaburzeń rytmu³⁸. W innych badaniach, u chorych z przewlekłą niewydolnością serca leczonych tyroksyną w okresie 12 tygodni, zaobserwowano wzrost wydolności fizycznej, wzrost indeksu serca oraz spadek oporu naczyniowego³⁹.

Również u pacjentów operowanych w krążeniu pozaustrojowym dochodzi do przejściowego spadku stężenia całkowitej i wolnej trijodotyroniny bezpośrednio po operacji. W przeprowadzonym badaniu, podawano pacjentom dożylnie trijodotyroninę w czasie 6 godzin rozpoczynając tuż przed operacją. W ciągu 24 godzin po operacji obserwowano u tych pacjentów większą wydajność serca i mniejszy opór systemowy w stosunku do chorych otrzymujących placebo⁴⁰. U pacjentów otrzymujących trijodotyroninę rzadziej dochodziło do migotania przedsionków w ciągu 4 dni po operacji, jednak śmiertelność pooperacyjna nie ulegała zmianie⁴¹. Dane dotyczące korzystnego wpływu trijodotyroniny u pacjentów operowanych w krążeniu pozaustrojowym znalazły potwierdzenie również w innych badaniach. W żadnym z przeprowadzonych badań nie stwierdzono działań nieporządanych wynikających z zastosowania trijodotyroniny^{42,43}.

Podsumowując hormony tarczycy wywierają bezpośredni i pośredni wpływ na układ sercowo-naczyniowy. U pacjentów z chorobami tarczycy, a szczególnie z nadczynnością tarczycy często występują zaburzenia hemodynamiczne układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia te mogą być jedynie manifestacją dysfunkcji tarczycy, dlatego u pacjentów z objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego powinna zostać

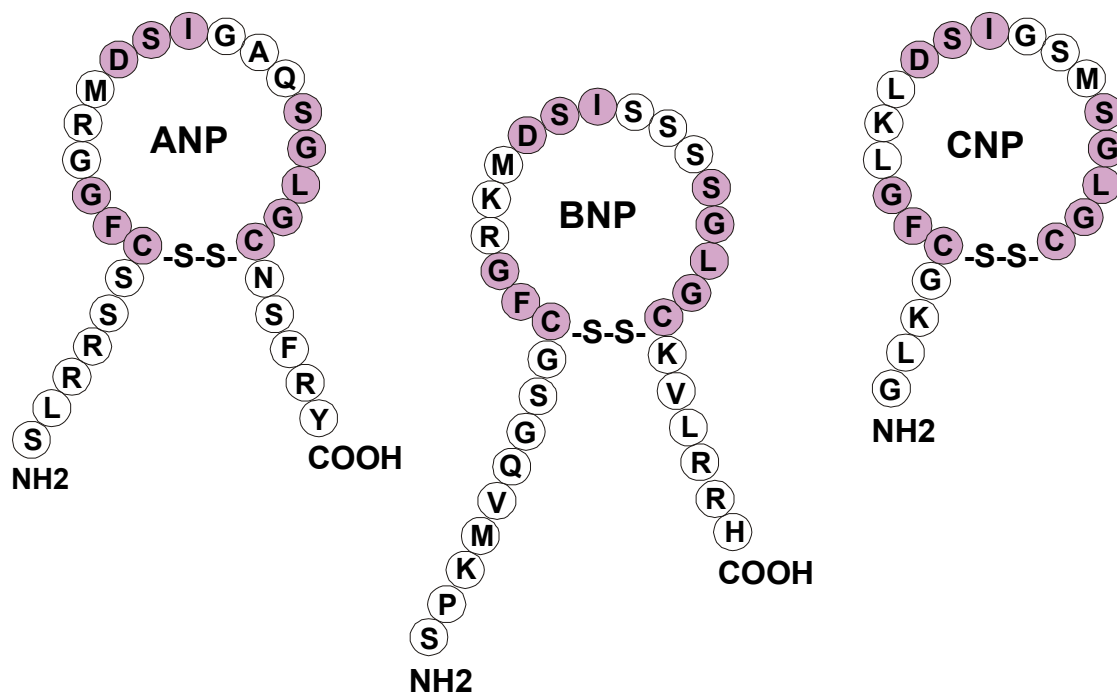
oceniona funkcja tarczycy poprzez pomiar stężenia TSH. Z kolei u pacjentów z chorobami pozatarczycowymi, w tym również z dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego, zachodzą zmiany w metabolizmie hormonów tarczycy, co może być przyczyną ich niekorzystnego działania na funkcjonowanie układu krążenia. Liczne badania sugerują, że suplementacja hormonów tarczycy u chorych z zaburzeniami funkcji serca wywiera korzystny wpływ, jednak konieczne są dalsze badania w celu ustalenia właściwych wytycznych terapeutycznych²⁷.

1.2. Peptydy natriuretyczne

1.2.1. Budowa i występowanie peptydów natriuretycznych.

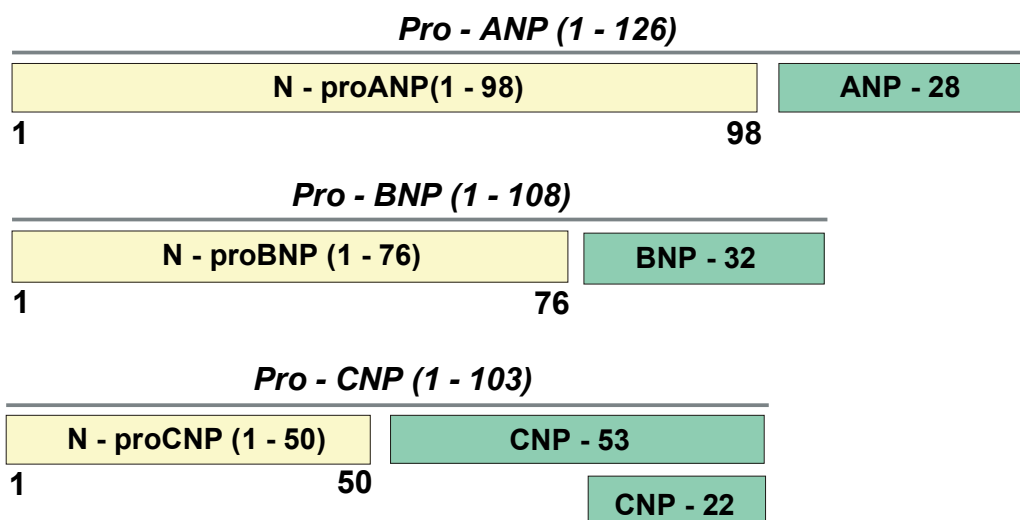
Pierwszym odkrytym przez de Bold'a i wsp.⁴⁴ w 1981 roku peptydem natriuretycznym był 28 aminokwasowy przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP – atrial natriuretic peptide). W 1988 roku Sudoh i wsp.⁴⁵ wyizolowali z mózgu świnki morskiej kolejny, 32 aminokwasowy peptyd, który nazwali mózgowym peptydem natriuretycznym. Wkrótce jednak okazało się, że największym źródłem BNP są komory serca i przyjęto nazwę peptyd natriuretyczny typu B. Kolejnym odkrytym w mózgu świnki morskiej peptydem był peptyd natriuretyczny typu C (CNP) syntetyzowany głównie w śródbłonku naczyniowym, mózgu i nerkach. Jest on czynnikiem rozszerzającym naczynia, hamującym mitogenezę, natomiast nie wykazującym działania natriuretycznego. Do rodziny peptydów natriuretycznych zaliczane są również: peptyd natriuretyczny typu D (DNP) wyizolowany z jadu węża *Dentroospis angusticeps*, urodylatyna powstająca w nerkach jako produkt alternatywnego rozszczepienia pro-ANP, wyizolowana z ludzkiego moczu oraz guanylina i uroguanylina wydzielane przez śródbłonek jelitowy.

Peptydy natriuretyczne kodowane są przez różne geny, lecz wykazują podobieństwo strukturalne. Zawierają w swej cząsteczce pętlę składającą się z 17-aminokwasów, wśród których 11 jest identycznych dla wszystkich peptydów i różnej długości łańcuchy N- i C-końcowe. Tylko CNP nie posiada łańcucha C-końcowego. W pozycjach 105 i 122 wszystkich peptydów występują reszty cysteiny tworzące mostki dwusiarczkowe niezbędne dla ich aktywności biologicznej (rys. 3).



Rysunek 3. Struktura peptydów natriuretycznych.

Peptydy natriuretyczne syntetyzowane są jako preprohormony rozszczepiane proteolitycznie do prohormonów, a następnie do aktywnych biologicznie fragmentów C-końcowych, co przedstawiono na rysunku 4. Magazynowany w ziarnistościach przedsionków pro-ANP₁₋₁₂₆ powstaje ze 151-aminokwasowego preprohormonu, a następnie ulega rozszczepieniu przez proteazy sercowe do pro-ANP₁₋₉₈ (NT-proANP) i do 28-aminokwasowej formy aktywnej. Natomiast pro-BNP₁₋₁₀₈ powstaje ze 132-aminokwasowego prepropeptydu i jest rozszczepiany do 76-aminokwasowego fragmentu N-końcowego (NT-proBNP₁₋₇₆) i 32-aminokwasowego fragmentu C-końcowego, będącego formą aktywną biologicznie. Proces ten prawdopodobnie zachodzi na powierzchni kardiomiocytów. Pro-CNP składający się ze 103 aminokwasów rozszczepiany jest do dwóch fragmentów C-końcowych: 22- i 53-aminokwasowego, z których fragment 22-aminokwasowy jest bardziej aktywny biologicznie. Fragmenty te powstają na drodze dwóch różnych mechanizmów. Fragmenty aktywne i nieaktywne peptydów natriuretycznych są uwalniane do krwi w ilościach równomolowych. W odróżnieniu od pro-ANP formy prekursorowe BNP nie są magazynowane w kardiomiocytach⁴⁶.



Rysunek 4. Proces powstawania aktywnych form peptydów natriuretycznych na drodze rozszczepienia form prekursorowych.

ANP występuje w najwyższym stężeniu w lewym przedsionku serca, następnie w prawym, prawej komorze, a w najniższym stężeniu w lewej komorze. Poza tym, występuje również w płucach, łuku aorty, mózgu, nerkach, nadnerczach, przewodzie pokarmowym i w grasicy, jednak jego stężenie w tych tkankach jest bardzo niskie. Głównym źródłem BNP są komory serca⁴⁷, chociaż występuje on również w mózgu i owodni. Istnieją jednak sytuacje, kiedy BNP wydzielany jest w niewielkich ilościach przez miocyty przedsionków i magazynowany wraz z ANP w ziarnistościach przedsionkowych⁴⁸. Również ANP może być wydzielany w dużych ilościach przez komory, a dzieje się tak u chorych z zawałem serca i dysfunkcją lewokomorową⁴⁹. BNP i ANP uwalniane są do krwioobiegu w odpowiedzi na rozciąganie miokardium spowodowane wzrostem objętości krwi wypełniającej serce i przeciążenie ciśnieniowe. Synteza peptydów natriuretycznych może również ulec zwiększeniu pod wpływem takich czynników jak: glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, endotelina-1 i angiotensyna II⁵⁰.

W odróżnieniu od ANP, którego wydzielanie regulowane jest na etapie uwalniania z ziarnistości magazynowych, regulacja wydzielania BNP odbywa się na poziomie genomowym⁵¹. W wyniku odpowiedniej stymulacji następuje szybki wzrost ekspresji genetycznej, którego rezultatem jest wzmożona synteza i wydzielanie BNP z kardiomiocytów⁵². Dlatego też jego stężenie we krwi nie zmienia się tak szybko jak stężenie ANP, który działa jako hormon szybkiej odpowiedzi, natomiast BNP wydzielany jest dopiero po dłuższym czasie zwiększonego napięcia ścian komór serca.

Obok aktywnych biologicznie ANP i BNP we krwi obecne są również wydzielane w ilościach równomolowych N-końcowe fragmenty prohormonów: NT-proANP i NT-proBNP. Okres półtrwania NT-proBNP jest najdłuższy i wynosi 120 minut, natomiast okres półtrwania BNP wynosi około 22 minut. Sugerowane zakresy wartości prawidłowych dla BNP i NT-proBNP wynoszą odpowiednio: 0,5-30 pg/ml (0,15-8,7 pmol/l)⁵³ i 68-112 pg/ml (8,2-13,3 pmol/l)⁵⁴. Stężenie BNP rośnie wraz z wiekiem i różni się w zależności od płci. Według Wallen'a i wsp.⁵⁵ stężenie BNP w grupie osób w wieku 40 lat wynosiło $4 \pm 4,8$ pg/ml, natomiast w grupie 85 letnich mężczyzn i kobiet wynosiło odpowiednio: $22,8 \pm 24,2$ i $26,6 \pm 18,4$ pg/ml. Badania Jensen'a i wsp.⁵⁶ również potwierdziły, że stężenie BNP jest nieznacznie wyższe u kobiet niż u mężczyzn.

Peptydy natriuretyczne eliminowane są z krwi na drodze trzech mechanizmów:

- ◆ w wyniku wiązania się z receptorami typu NPR-C, co prowadzi do endocytozy peptydu i jego degradacji w komórce,
- ◆ w wyniku działania enzymów proteolitycznych,
- ◆ na drodze wydalania z moczem.

Enzymem degradującym peptydy natriuretyczne jest neutralna endopeptydaza (neutral endopeptidase, NEP) zawierająca w swoim centrum aktywnym cynk. Zlokalizowana jest głównie w nerkach, płucach i naczyniach. Inaktywuje peptydy natriuretyczne poprzez rozerwanie ich struktury pierścieniowej. Największe powinowactwo do tego enzymu wykazuje CNP, mniejsze ANP, natomiast najmniejsze BNP co wpływa na różną trwałość tych peptydów we krwi⁵⁷.

1.2.2. Działanie biologiczne peptydów natriuretycznych.

Peptydy natriuretyczne pełnią swoje funkcje biologiczne za pośrednictwem receptorów guanylowych będących białkami transbłonowymi. Wyróżniamy trzy typy receptorów: NPR-A, NPR-B i NPR-C. Receptory te zlokalizowane są w tkankach docelowych takich jak: nerki, serce, nadnercza, śródbłonek naczyniowy oraz ośrodkowy układ nerwowy. Receptory typu NPR-A i NPR-B działają poprzez aktywację cyklazy guanylowej i zwiększenie stężenia cGMP, co z kolei prowadzi do defosforylacji fosforanu miozyny przy udziale kinaz białkowych, czego rezultatem jest relaksacja mięśni. Receptory typu NPR-C działają poprzez cyklazę adenylową lub aktywację fosfolipazy C⁵⁸. ANP i BNP wiążą się z receptorami typu NPR-A, lecz BNP ma 10-krotnie mniejsze powinowactwo do tych receptorów niż ANP. Receptory te są szeroko rozpowszechnione

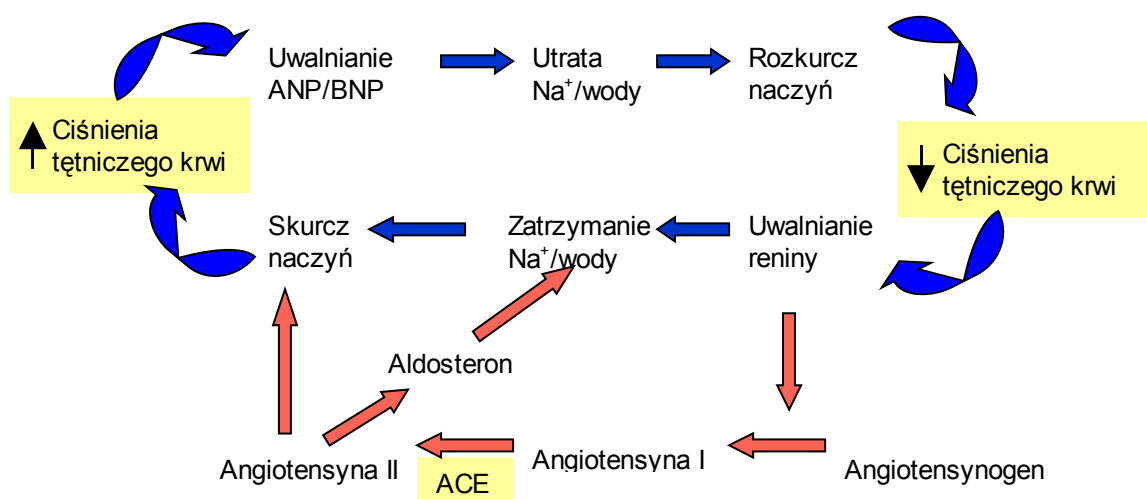
w układzie sercowo-naczyniowym. Za pośrednictwem tych receptorów ANP i BNP pełnią swoją główną rolę, jaką jest: rozszerzanie naczyń krwionośnych, zwiększenie wydalania jonów sodowych oraz hamowanie uwalniania reniny. Receptory typu NPR-B wybiórczo wiążą CNP. Natomiast receptory typu NPR-C wiążą wszystkie peptydy natriuretyczne i biorą udział w ich eliminacji z krążenia (tzw. clearance receptor), tym samym przyczyniając się do regulacji stężenia tych peptydów we krwi. BNP posiada mniejsze powinowactwo do receptora typu NPR-C, dlatego też jego okres półtrwania we krwi jest dłuższy w porównaniu z ANP⁵⁹. Zatem, zdolność usuwania poszczególnych peptydów natriuretycznych z krążenia za pośrednictwem receptorów NPR-C czy endopeptydazy ma zasadniczy wpływ na ich stężenie we krwi. Słabsze wiązanie BNP z receptorem NPR-C i NEP powoduje, że peptyd ten jest bardziej stabilny niż ANP, co może decydować o jego większej przydatności klinicznej.

Działanie peptydów natriuretycznych na układ sercowo-naczyniowy.

ANP i BNP wykazują niemal identyczne działanie na układ sercowo-naczyniowy. Biorą udział w regulacji homeostazy wodno-elektrolitowej organizmu. Stymulując rozkurcz nerkowych tętniczek doprowadzających, a skurcz tętniczek odprowadzających prowadzą do wzrostu ciśnienia w kapilarach kłębkowych, co przyczynia się do zwiększenia filtracji kłębkowej w nerkach i nasilenia diurezy. Wzmagają również natriurezę hamując reabsorbcję jonów sodowych w kanalikach nerkowych. BNP działając na podwzgórze hamuje wydzielanie wazopresyny, co również przyczynia się do zwiększenia diurezy i spadku objętości płynu pozakomórkowego. Wpływając na baroreceptory i hamując uwalnianie katecholamin na zakończeniach nerwów współczulnych peptydy natriuretyczne zmniejszają opór naczyń obwodowych i płucnych prowadząc do obniżenia ciśnienia obwodowego i płucnego oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego, a tym samym zmniejszają ciśnienie w przedsionkach i końcowo-rozkurczowe ciśnienie komór. Mają działanie antymitogenne na komórki układu sercowo-naczyniowego. Peptydy natriuretyczne wykazują hamujące działanie na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz na aktywność sercowego układu nerwowego⁶⁰.

Peptydy natriuretyczne są naturalnymi antagonistami układu renina-angiotensyna-aldosteron, hamują wydzielanie reniny i aldosteronu. Hamujący wpływ peptydów natriuretycznych na wydzielanie aldosteronu jest wynikiem ich bezpośredniego działania na korę nadnerczy lub hamowania działania angiotensyny II, która pobudza wydzielanie aldosteronu. Współdziałanie peptydów natriuretycznych z osią renina-angiotensyna-

aldosteron odbywa się na zasadzie sprzężeń zwrotnych, a efekty tego działania uzależnione są od pojemności łożyska naczyniowego i ciśnienia krwi. Skutkiem nadmiernego obciążenia serca spowodowanego wzrostem ciśnienia tętniczego krwi jest wydzielanie peptydów natriuretycznych, które przyczyniają się do utraty jonów sodowych i wody oraz powodują rozkurcz naczyń, co prowadzi do spadku ciśnienia krwi. Natomiast spadek ciśnienia tętniczego krwi powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez nerki, co prowadzi do wydzielania reniny, która aktywuje syntezę i wydzielanie pozostałych składowych układu renina-angiotensyna-aldosteron. Rezultatem działania angiotensyny II i aldosteronu jest zatrzymanie wody i jonów sodowych przez nerki oraz skurcz naczyń obwodowych, w wyniku czego dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego (rys. 5).



Rysunek 5. Peptydy natriuretyczne a układ renina-angiotensyna-aldosteron.

1.2.3. Znaczenie kliniczne oznaczenia stężenia peptydu natriuretycznego typu B.

W praktyce klinicznej oznacza się zwykle stężenie BNP lub NT-proBNP. Ich stosunek molowy we krwi jest różny, co jest związane z różnymi okresami półtrwania tych peptydów i różną szybkością ich eliminacji z krążenia. W związku z tym różna jest szybkość zmian stężenia tych peptydów spowodowanych zmianami napięcia miocytów. Odpowiedź BNP na zmiany hemodynamiczne można obserwować już po 2 godzinach, a więc jest znacznie szybsza niż odpowiedź NT-proBNP, którego zmiany stężenia

dostrzegalne są dopiero po 12 godzinach. Jednak nie ma danych, które pozwalałyby jednoznacznie wskazać, który z tych peptydów jest bardziej użyteczny klinicznie.

Ze względu na fakt, że głównym czynnikiem stymulującym wydzielanie BNP przez kardiomiocyty jest przeciążenie objętościowe i ciśnieniowe komór, przyjmuje się, że jest on markerem dysfunkcji lewokomorowej serca. Stężenie BNP we krwi wzrasta w dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej oraz w przeroście lewej komory. BNP może być również wskaźnikiem dysfunkcji prawej komory. Jest parametrem przydatnym nie tylko w diagnostyce, ale również w monitorowaniu leczenia oraz prognozowaniu u chorych z niewydolnością serca. BNP pełni również istotną rolę w diagnozowaniu i stratyfikacji ryzyka chorych z zawałem serca. Należy jednak pamiętać, że wzrost stężenia BNP występuje również w niewydolności nerek.

W niewydolności serca peptydy natriuretyczne pełnią rolę mechanizmu kompensacyjnego stanowiącego przeciwwagę dla mechanizmów neurohumoralnych uruchamianych w procesie rozwoju choroby. Dlatego wzrost stężenia BNP we krwi występuje jeszcze przed pojawieniem się objawów niewydolności serca. Jednak BNP nie jest czułym testem służącym do wykrywania dysfunkcji lewokomorowej w fazie przedobjawowej szczególnie gdy funkcja skurczowa serca jest tylko nieznacznie obniżona. Stężenie BNP u tych chorych może pokrywać się z wartościami stężeń występującymi u ludzi zdrowych⁶¹. Pomiar stężenia BNP umożliwia ocenę stopnia zaawansowania niewydolności serca, gdyż jego stężenie koreluje ze stopniami niewydolności określanymi według klasyfikacji funkcjonalnej NYHA⁶². Wzrost stężenia BNP jest związany ze wzrostem ciśnienia końcowo-rozkurczowego oraz spadkiem wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory⁶³. Jednak czułość i swoistość diagnostyczna BNP okazały się niewystarczające dla wykorzystania go jako testu przesiewowego w kierunku niewydolności serca w populacji ogólnej. Natomiast okazał się bardzo dobrym testem pozwalającym na wykluczenie niewydolności serca u chorych z grupy ryzyka (przebyty zawał serca, cukrzyca, wieloletnie nadciśnienie tętnicze). Pomiar stężenia BNP ma istotne znaczenie w różnicowaniu przyczyn duszności i ułatwia identyfikację chorych, u których przyczyną zaburzeń oddychania jest niewydolność serca⁶⁴. Za punkt odcięcia dla rozpoznania niewydolności serca przyjęto stężenie BNP wynoszące 100 pg/ml⁶⁵. Wartość ta pozwala na rozpoznanie niewydolności serca z czułością diagnostyczną wynoszącą 90% i swoistością wynoszącą 73%⁶⁶. BNP jest markerem neurohormonalnym przydatnym nie tylko w diagnostyce, ale również mającym znaczenie prognostyczne niezależnie od parametrów hemodynamicznych. Jest najlepszym testem prognostycznym u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca jak również z bezobjawową i mało

objawową dysfunkcją lewej komory. Wysokie stężenie BNP u tych chorych wiąże się z wysoką śmiertelnością. Maeda i wsp.⁶⁷ wykazali, że u pacjentów z niewydolnością serca wysokie stężenie BNP utrzymujące się przez trzy miesiące po optymalizacji leczenia jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu pomimo poprawy klinicznej i wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory. Natomiast chorzy z niskim stężeniem BNP mieli dobre rokowanie niezależnie od stosowanego leczenia⁶⁸.

Wzrost stężenia peptydu natriuretycznego typu B obserwuje się również u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW), u których odzwierciedla on rozległość oraz stopień niedotlenienia mięśnia sercowego, którego skutkiem jest upośledzenie kurczliwości. Pomiar stężenia BNP w przypadku ostrych zespołów wieńcowych pozwala przewidzieć ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz ryzyko wystąpienia zawału w przyszłości.

Pomiar stężenia BNP u chorych z ostrym zawałem serca jest użytecznym parametrem określającym stopień dysfunkcji lewokomorowej, stopień remodelingu oraz umożliwiającym długoterminowe prognozowanie. Stężenie BNP wzrasta tuż po rozpoczęciu objawów niedokrwienia osiągając szczyt w 16-24 godzinie po zawale, a następnie stopniowo obniża się. W zależności od ciężkości zawału wydzielanie BNP może mieć charakter jedno lub dwufazowy. U chorych z rozległym zawałem i znacznym obniżeniem funkcji komory 4-5 dni po zawale występuje powtórny szczyt wydzielania BNP związany z przebudową mięśnia sercowego po zawale. Dwufazowe uwalnianie BNP najczęściej występuje u pacjentów z: zawałem przedniej ściany serca, zastoinową niewydolnością serca, zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory oraz wyższym stężeniem izoenzymu sercowego kinazy kreatyniny (CK-MB)⁶⁹. Wielkość wzrostu stężenia BNP koreluje z rozległością zawału i może być użytecznym markerem umożliwiającym długoterminowe prognozowanie dalszego przebiegu choroby⁷⁰. Wg Choy i wsp.⁷¹ BNP jest użytecznym wskaźnikiem dysfunkcji lewokomorowej (frakcja wyrzutowa lewej komory <40%), którego czułość diagnostyczna przy stężeniu 50 pg/ml wynosi 84%, a swoistość 62% u pacjentów, którzy przeżyli 2 doby po zawale. Również Motwani i wsp.⁷² wykazali, że pomiar stężenia BNP po zawale pozwala na odróżnienie pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory niższą niż 40% od tych, u których wielkość frakcji wyrzutowej przekracza 40%.

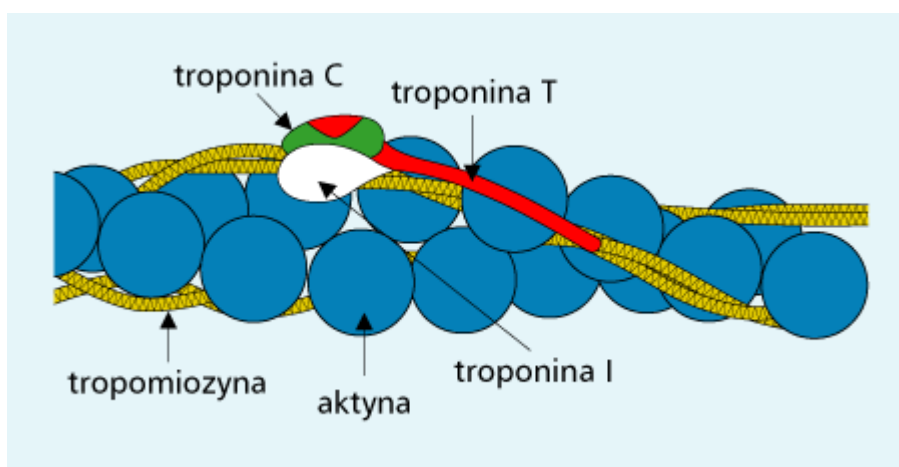
Peptyd natriuretyczny typu B charakteryzuje się wyższą użytecznością kliniczną jako wskaźnik prognostyczny niż diagnostyczny. Podwyższone stężenie BNP może być niezależnym czynnikiem prognostycznym zarówno w ocenie stopnia nasilenia niewydolności prawokomorowej serca, jak i śmiertelności w przypadku przewlekłej

niewydolności serca, ostrych zespołów wieńcowych czy zawału⁷³. BNP mierzone 3 dni po zawale było jedynym, niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności, które nie zostało zidentyfikowane klinicznie, ani poprzez pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory⁷⁴. Pomiar stężenia BNP obok pomiaru frakcji wyrzutowej lewej komory dostarcza dodatkowych informacji prognostycznych umożliwiając długoterminowe prognozowanie. BNP jest również użytecznym markerem biochemicznym w ocenie postępu remodelingu komory i zmian struktury komory, jakie zachodzą w wyniku rozległego zawału⁷⁵. Ponieważ lokalne zmiany w miokardium powstałe w wyniku zawału mogą nie zostać zidentyfikowane klinicznie czy echokardiograficznie pomiar stężenia BNP może być niedrogim i niezawodnym parametrem przydatnym w stratyfikacji ryzyka po zawale serca.

1.3. Troponiny sercowe.

1.3.1. Budowa i występowanie troponin.

Kompleks troponin w połączeniu z tropomiozyną i aktyną tworzy strukturę filamentu cienkiego mięśni i jest zaangażowany w zależną od jonów wapnia regulację skurczu mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego. W skład kompleksu troponiny wchodzi trzy białka kodowane przez różne geny: troponina T (TnT), troponina I (TnI) i troponina C (TnC). Troponina T jest białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej 37 kDa, które łączy się z tropomiozyną. Troponina I jest białkiem hamującym o masie 22 kDa, które blokuje skurcz mięśni przy braku jonów wapnia oraz troponina C wiążąca wapń (rys. 6).



Rysunek 6. Schemat budowy kompleksu troponina-tropomiozyna.

Troponiny T i I znalazły zastosowanie kliniczne w kardiologii, gdyż posiadają izoformy swoiste dla serca tzw. sercowe troponiny (cardiac troponins: cTnT i cTnI). Kodowane są one przez odrębne geny, mają różną sekwencję aminokwasową, a struktura ich izoform występujących w mięśniach szkieletowych jest inna. Natomiast troponina C występuje we wszystkich mięśniach w postaci jednej izoformy, dlatego nie ma zastosowania klinicznego⁷⁶. W mięśniu sercowym występuje tylko jedna izoforma cTnI. Na fragmencie N-końcowym tej izoformy znajduje się 32-aminokwasowy łańcuch, którego sekwencja w około 45% różni się od sekwencji aminokwasowych pozostałych izoform, co umożliwia wytworzenie swoistych przeciwciał monoklonalnych niereagujących krzyżowo z innymi izoformami troponin⁷⁷. Forma cTnT kodowana jest przez trzy geny, w wyniku czego powstaje szereg izoform zakończonych na biegunach N- i C-końcowych łańcuchami o różnych sekwencjach aminokwasów⁷⁸. W ludzkim sercu występują cztery izoformy cTnT, lecz tylko jedna jest charakterystyczna dla serca dorosłych, dlatego wytwarzane są swoiste przeciwciała reagujące z N-końcową sekwencją tej izoformy⁷⁹. W sercu płodu obecne są izoformy występujące w mięśniach szkieletowych, które podczas rozwoju płodowego zastępowane są przez cTnI i cTnT. Sercowa izoforma troponiny I nie ulega ekspresji w mięśniach szkieletowych i innych tkankach podczas rozwoju, w odpowiedzi na procesy zwyrodnieniowe i regeneracyjne mięśni czy też w wyniku uszkodzenia tkanek⁸⁰. Natomiast cTnT ulega ekspresji w mięśniach szkieletowych w pewnych stanach chorobowych takich jak: zapalenie mięśni, procesy chorobowe związane z regeneracją mięśni szkieletowych np. dystrofia mięśniowa Duchenne'a⁸¹ oraz przewlekła niewydolność nerek. W przypadku nowszych metod immunochemicznych „drugiej generacji” stosowanych do oznaczania stężenia cTnT stosuje się wysoko swoiste przeciwciała dla tej izoformy sercowej, dzięki czemu nie obserwuje się fałszywie dodatnich wyników oznaczeń cTnT w tych stanach⁸².

Wzrost stężenia troponin we krwi jest odzwierciedleniem uszkodzenia kardiomiocytów, lecz nie wskazuje na mechanizm jego powstania. W obrębie komórki przeważająca część troponin związana jest z kompleksem tropomiozyny (94-97%), a tylko niewielka część występuje w cytoplazmie (6-8% cTnT, 3-8% cTnI). Gdy dochodzi do martwicy kardiomiocytów troponiny uwalniane są do krwioobiegu najpierw z puli cytoplazmatycznej, a następnie z połączeń z tropomiozyną⁸³. Bezpośrednio po zawale uwalniana jest do krążenia forma wolna cTnT, a dopiero później forma wolna cTnI, kompleksy cTnT-cTnI-cTnC i sporadycznie fragmenty cTnT. Kompleks cTnT-cTnI-cTnC ma krótki okres półtrwania, ponieważ szybko ulega hydrolizie do wolnej cTnT i kompleksu cTnI-cTnC. Natomiast cTnI uwalniana jest w przeważającej ilości w połączeniu z cTnC.

Stosunek ilości wolnej cTnI i połączonej z cTnC (cTnI-cTnC) uwalnianych do krwi w wyniku zawału zmienia się w czasie jego trwania. Po uwolnieniu do krążenia cTnI i jej kompleksy ulegają fosforylacji, defosforylacji i degradacji proteolitycznej. Obecność tak licznych form cTnI w krążeniu powoduje wystąpienie różnic w wartościach stężeń cTnI uzyskanych przy użyciu różnych metod immunochemicznych, gdyż różne metody różnią się zdolnością rozpoznawania różnych form cTnI. Według International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) w celu oznaczania stężenia cTnI zaleca się stosowanie metod immunochemicznych z użyciem przeciwciał skierowanych przeciwko epitopom znajdującym się pomiędzy 30-110 aminokwasem cząsteczki troponiny I. Ten fragment cząsteczki cTnI charakteryzuje się wysoką stabilnością i nie ulega on zmianom lub ulega tylko w niewielkim stopniu pod wpływem tworzenia się kompleksów *in vivo*⁸⁴.

W warunkach fizjologicznych sercowe izoformy troponin nie występują we krwi, a oznaczane minimalne wartości ich stężeń wynikają z granicy wykrywalności danej metody (detection limit). Zgodnie z wytycznymi European Society of Cardiology i American College of Cardiology za wartość decyzyjną (wartość odcięcia) służącą do rozpoznania zawału serca przyjmuje się wartość stężenia 99-tego percentyla dla populacji ludzi zdrowych. Jednak wymagane jest, aby metody służące do oznaczania stężenia troponin charakteryzowały się precyzją wyrażaną jako współczynnik zmienności nieprzekraczającą 10%. Pozwala to na zmniejszenie prawdopodobieństwa występowania wyników fałszywie dodatnich⁸⁵.

Wartości decyzyjne stężeń troponin zależą od metody oznaczania, płci i rasy oraz rodzaju pobranego materiału (osocze, surowica). Szczególnie w przypadku cTnI, aby właściwie zinterpretować wynik należy uzyskać informację odnośnie stosowanej metody i właściwej dla niej wartości odcięcia. Natomiast w przypadku cTnT oznaczanej dwiema porównywalnymi metodami jednego producenta, zalecana wartość odcięcia dla rozpoznania zawału wynosi 0,03 ng/ml⁸⁶.

1.3.2. Znaczenie kliniczne oznaczania stężenia troponin sercowych.

Troponiny sercowe uznawane są za najbardziej swoiste z dostępnych obecnie markerów biochemicznych stosowanych w diagnostyce niedotlenienia serca⁸⁷. Oznaczanie stężenia troponin pozwala na wykrycie nawet niewielkich obszarów martwicy określanych niegdyś jako minimalne uszkodzenie (minor myocardial damage), co

zwiększa ich użyteczność kliniczną⁸⁸. Oznaczanie stężenia cTnI lub cTnT przedstawia dużą wartość w diagnostyce zawału serca niezależnie od tego, którą z nich oznaczamy⁸⁹. Jednak stężenie troponin wzrasta nie tylko w wyniku martwicy kardiomiocytów, ale także w innych stanach klinicznych (Tab. 2).

Tabela 2. Stany kliniczne związane ze wzrostem stężenia troponin sercowych.

- ◆ Zawał serca
- ◆ Zatorowość płucna i towarzyszące jej przeciążenie prawej komory
- ◆ Zapalenie osierdzia
- ◆ Zapalenie mięśnia sercowego
- ◆ Ostra i ciężka zastoinowa niewydolność serca
- ◆ Sepsa
- ◆ Wstrząs
- ◆ Stosowanie leków kardiotoksycznych (np. adriamycyna, dokсорubicyna, 5-fluorouracyl)
- ◆ Uraz serca, m.in. podczas zabiegów kardiochirurgicznych, angioplastyki wieńcowej, ablacji i kardiowersji
- ◆ Przewlekła niewydolność nerek
- ◆ Niedoczynność tarczycy

W wyniku zawału wzrost stężenia cTnT we krwi pojawia się wcześniej (3-4 godz.) niż cTnI (4-6 godz.) od momentu wystąpienia objawów niedokrwienia. cTnT osiąga najwyższą wartość stężenia po 12 godzinach od rozpoczęcia zawału, która utrzymuje się przez około 48 godzin, a następnie stopniowo spada w ciągu około 10 dni. Jednak czas utrzymywania się podwyższonego stężenia cTnT zależy od wielkości zawału i może wahać się od 7-21 dni⁹⁰. Kinetyka wydzielania cTnI jest podobna jak w przypadku cTnT, lecz cTnI osiąga niższą maksymalną wartość stężenia niż cTnT, a powrót jej stężenia do wartości prawidłowych następuje szybciej i również uzależniony jest od rozległości zawału⁹¹. Długi czas utrzymywania się podwyższonego stężenia troponin we krwi utrudnia rozpoznanie fazy rozwoju martwicy mięśnia sercowego jak też tzw. „dorzutu” zawału, natomiast umożliwia wykrycie zawału do 2 tygodni od wystąpienia objawów. Oznaczanie stężenia troponin pozwala na wykrycie zawału z czułością diagnostyczną wynoszącą prawie 100% w 12 godzinie od wystąpienia objawów niedokrwienia⁹². Poza diagnostyką zawału serca oznaczanie stężenia troponin przydatne jest również w ocenie skuteczności leczenia reperfuzyjnego oraz w stratyfikacji ryzyka chorych z ostrymi zespołami

wieńcowymi. Wykazano, iż wzrost stężenia troponiny T koreluje ryzykiem wystąpienia zawału lub zgonu u chorych z niestabilną dusznicą⁹³.

Rola markerów biochemicznych w diagnozowaniu, monitorowaniu leczenia bądź stratyfikacji ryzyka schorzeń sercowo–naczyniowych takich jak ostre zespoły wieńcowe w tym zawał serca jest niewątpliwa. Wraz z pojawieniem się tak wysoce swoistych dla serca markerów jak troponiny, rozpoznanie zawału serca nawet niewielkiego stopnia nie nastręcza trudności. Jednak wraz z postępem medycyny coraz częściej metodą leczenia schorzeń sercowo-naczyniowych są operacje kardiochirurgiczne. Najczęstszym powikłaniem tego typu operacji jest okołooperacyjny zawał serca, którego rozpoznanie jest znacznie trudniejsze niż u pacjentów nieoperowanych. Wczesne wykrycie okołooperacyjnego niedokrwienia serca umożliwia szybką interwencję, co ogranicza uszkodzenie serca, a zatem polepsza prognozę. Żaden z obecnie znanych markerów sercowych nie pozwala na jednoznaczne i wczesne rozpoznanie tego typu zawału. W związku z rosnącą liczbą pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym wciąż poszukuje się prostych markerów, które umożliwiałyby z wysoką czułością i swoistością diagnostyczną rozpoznanie okołooperacyjnego zawału serca.

2. Cel pracy

Celem pracy była:

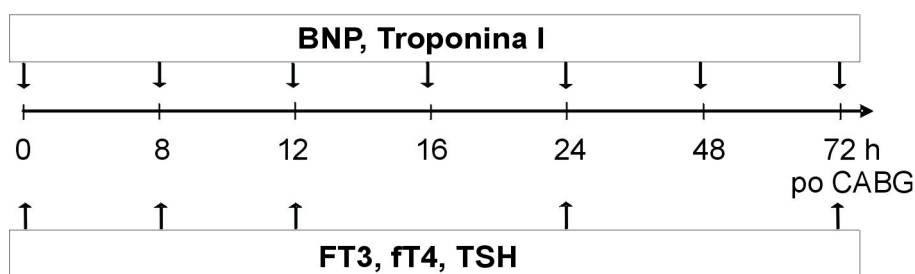
1. Ocena przydatności oznaczania stężenia BNP i troponiny I (cTnI) w diagnozowaniu zawału okołoperacyjnego u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CABG).
2. Ocena przebiegu zmian stężenia hormonów tarczycy: (fT₃, fT₄) oraz hormonu tyreotropowego (TSH) u chorych podczas CABG.
3. Ustalenie wartości diagnostycznej dla hormonów tarczycy przed i po zabiegu CABG do oceny zawału okołoperacyjnego.

3. Materiał i metody

3.1. Materiał kliniczny.

Badaniem zostało objętych 40 chorych (7 kobiet, 33 mężczyzn) w wieku od 49 do 78 lat, poddanych planowym zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CABG), leczonych w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Instytutu Kardiologii Collegium Medicum UJ w Krakowie. Pierwszą grupę (grupa I, n=20) stanowili chorzy, u których nie stwierdzono zawału serca w okresie okołoperacyjnym, natomiast do drugiej grupy (grupa II, n=20) zakwalifikowano chorych z rozpoznaniem zawału w okresie do 72 godzin po CABG. Zawał okołoperacyjny rozpoznawano według algorytmu przyjętego w Klinice Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii obejmującego: badanie EKG (zmiany odcinka ST, nowa fala Q, nowy blok odnogi pęczka Hisa), ocenę stężeń następujących parametrów: cTnI, kinazy kreatyniny (CK) i jej izoformy sercowej (CKMB_{masa}) oraz ocenę stanu hemodynamicznego na podstawie badania echokardiograficznego (nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości).

U wszystkich pacjentów poddanych CABG pobierano krew przed zabiegiem (czas „0”) oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po operacji. W zebranych próbkach krwi oznaczano stężenia następujących parametrów: TSH, hormonów tarczycy: fT₃, fT₄ oraz cTnI i BNP. Stężenia TSH, fT₃ i fT₄ oznaczano w czasie „0” oraz 8, 12, 24 i 72 godziny po CABG, natomiast cTnI i BNP oznaczano we wszystkich wyżej wymienionych czasach.



Do grupy III zakwalifikowano 40 pacjentów (23 kobiety, 17 mężczyzn) w wieku od 49 do 71 lat leczonych w Poradni Endokrynologicznej Kliniki Endokrynologii Collegium Medicum UJ w Krakowie, u których na podstawie kwalifikacji lekarskiej obejmującej m.in. wywiad, badanie lekarskie i badania czynnościowe nie stwierdzono zaburzeń sercowo-

naczyniowych. Spośród tych pacjentów wyodrębniono osoby z prawidłową funkcją tarczycy (grupa IIIa, n=20) oraz z nieprawidłową funkcją tarczycy (nadczynność tarczycy) (grupa IIIb, n=20). Podstawą tego zakwalifikowania było badanie lekarskie oraz wyniki oznaczeń stężenia TSH, fT_3 i fT_4 . Oznaczenie stężenia parametrów tarczycowych oraz troponiny I i BNP zostało u tych pacjentów wykonane jednokrotnie.

U wszystkich pacjentów krew pobierano do przygotowanych wcześniej, schłodzonych próbek z antykoagulantem (EDTA), a następnie wirowano w wirówce chłodzonej (4°C, 2000g, 10 minut). Uzyskane osocze przenoszono do przygotowanych wcześniej, odpowiednio oznakowanych próbek i zamrażano w temp. (-20°C). Do osocza, które było przeznaczone do oznaczenia stężenia BNP dodawano 50 µl aprotyny w celu zahamowania aktywności proteaz.

3.2. Oznaczenia laboratoryjne.

3.2.1. Oznaczenie stężenia TSH.

Stężenie TSH oznaczano metodą immunoradiometryczną (BRAHMS, Niemcy) polegającą na użyciu dwóch typów przeciwciał monoklonalnych rozpoznających różne miejsca antygenowe na cząsteczkach TSH. Przeciwciało wychwytyjące unieruchomione było na wewnętrznej powierzchni próbki, a przeciwciało sygnałowe znakowane było jodem-125. Po dodaniu do próbki 100 µl surowicy oraz 200 µl roztworu zawierającego przeciwciała sygnałowe oba przeciwciała wiązały się z cząsteczkami TSH obecnymi w surowicy, tworząc kompleks typu „sandwich” (rysunek 7). Po godzinnej inkubacji (temperatura pokojowa, wytrząsanie na wytrząsarce horyzontalnej 170-250 obr./min) nadmiar niezwiązanych przeciwciał sygnałowych usuwano poprzez płukanie próbek 2 ml roztworu płuczającego. Radioaktywność każdej próbki mierzona w liczniku scyntylacyjnym promieniowania gamma (Wizard 1470 Wallac, czas pomiaru 1 minuta) była wprost proporcjonalna do stężenia TSH w próbce. Wartości stężeń TSH w próbkach obliczano na podstawie krzywej kalibracyjnej uzyskanej dla odpowiednich wzorców. Czułość analityczna testu wynosiła 0,04 mIU/l, a współczynnik zmienności wewnątrz seryjnej wynosił poniżej 7% (CV<7%).

3.2.2. Oznaczenie stężenia wolnej trijodotyroniny (fT₃).

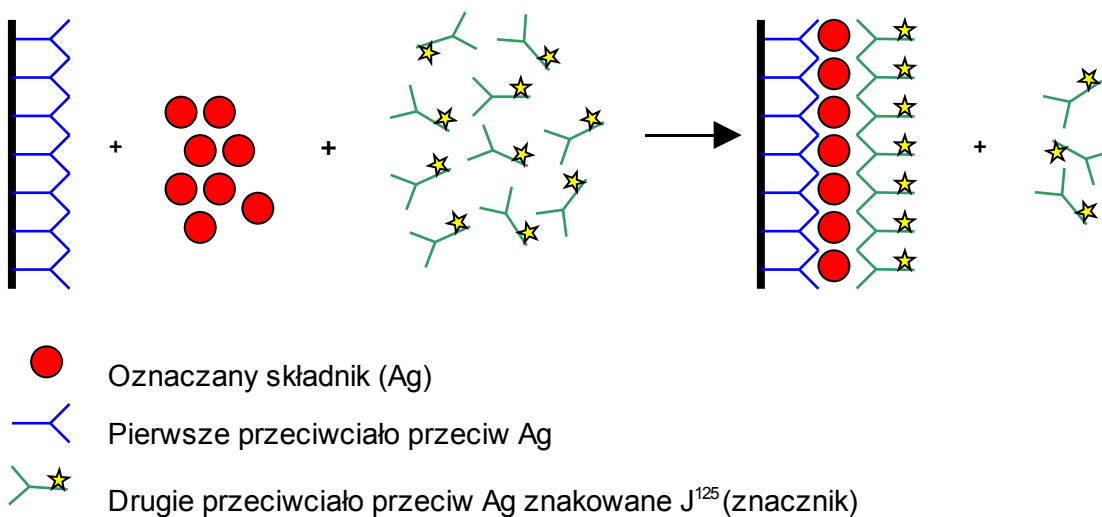
Stężenie fT₃ oznaczano metodą radioimmunologiczną (BRAHMS, Niemcy). Jest to metoda kompetycyjna, w której unieruchomiony na ściankach probówki analog T₃ (ligand) konkuruje z fT₃ obecną w badanej próbce o ograniczoną ilość miejsc wiążących na cząsteczkach przeciwciał znakowanych jodem-125 (przeciwciała sygnałowe). Do opłaszczonych probówek dodawano po 100 µl próbek badanych oraz 400 µl roztworu zawierającego przeciwciała sygnałowe (rysunek 8). Następnie poddawano próbki dwugodzinnej inkubacji (temperatura pokojowa, wytrząsanie na wytrząsarce horyzontalnej 170-350 obr./min), po upływie której usuwano (przez dekantację) z mieszaniny reakcyjnej nadmiar niezwiązanych z ligandem przeciwciał. Radioaktywność każdej probówki mierzona w liczniku scyntylicyjnym promieniowania gamma (Wizard 1470 Wallac, czas pomiaru 1 minuta) była odwrotnie proporcjonalna do stężenia fT₃ w poszczególnych próbkach. Wartości stężeń fT₃ w próbkach obliczano na podstawie krzywej kalibracyjnej uzyskanej dla odpowiednich wzorców. Czułość analityczna testu wynosiła 0,7 pmol/l, a współczynnik zmienności wewnątrz seryjnej wynosił poniżej 6,45% (CV<6,45%).

3.2.3. Oznaczenie stężenia wolnej tyroksyny (fT₄).

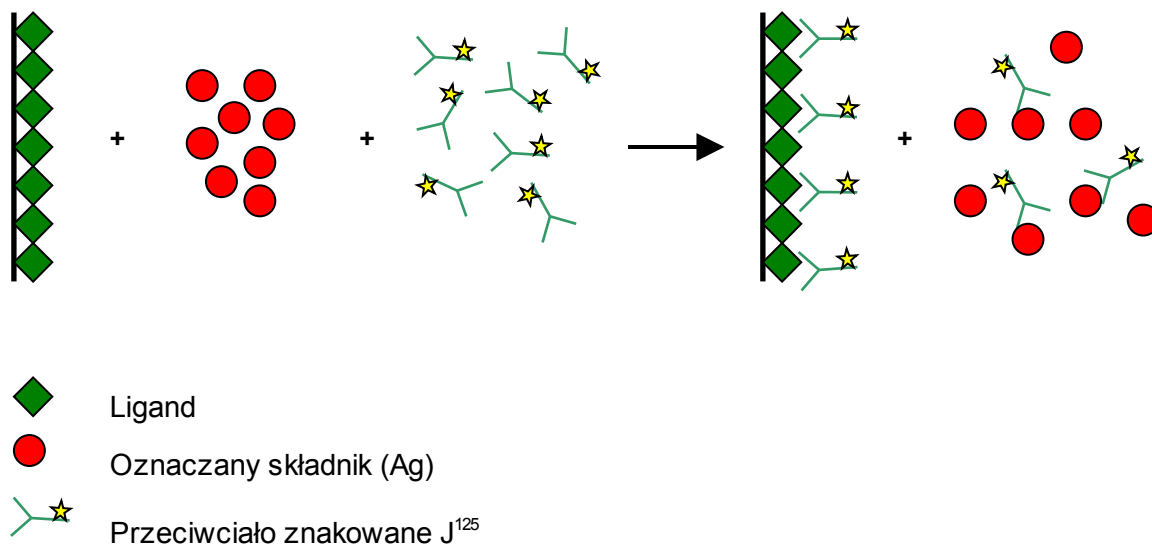
Stężenie fT₄ oznaczano metodą radioimmunologiczną (BRAHMS, Niemcy). Jest to metoda kompetycyjna, gdzie unieruchomiony na ściankach probówki analog T₄ (ligand) konkuruje z fT₄ obecnym w badanej próbce o ograniczoną ilość miejsc wiążących na cząsteczkach przeciwciał znakowanych jodem-125 (przeciwciała sygnałowe) (rysunek 8). Do opłaszczonych probówek dodawano po 50 µl próbek badanych oraz 500 µl roztworu zawierającego przeciwciała sygnałowe. Po dwugodzinnej inkubacji (temperatura pokojowa, wytrząsanie na wytrząsarce horyzontalnej 170-250 obr./min), usuwano z mieszaniny reakcyjnej (przez dekantację) nadmiar niezwiązanych z ligandem przeciwciał, a następnie próbki dwukrotnie płukano 2 ml roztworu płuczącego. Radioaktywność każdej probówki mierzona w liczniku scyntylicyjnym promieniowania gamma (Wizard 1470 Wallac, czas pomiaru 1 minuta) była odwrotnie proporcjonalna do stężenia fT₄ w poszczególnych próbkach. Wartości stężeń fT₄ w próbkach obliczano na podstawie krzywej kalibracyjnej uzyskanej dla odpowiednich wzorców. Czułość analityczna testu wynosiła 1,25 pmol/l, a współczynnik zmienności wewnątrz seryjnej wynosił poniżej 8,7% (CV<8,7%).

3.2.4. Oznaczenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP).

Stężenie BNP oznaczano metodą immunoradiometryczną (CIS, Francja), w której wykorzystano dwa typy przeciwciał monoklonalnych wiążących się z oznaczanym antygenem (BNP). Pierwsze przeciwciało zostało opłaszczzone na kulkach stanowiących fazę stałą, natomiast drugie przeciwciało było znakowane jodem-125 (przeciwciała sygnałowe) (rysunek 7). Do plastikowych probówek dodawano po 100 μ l próbki badanej, 200 μ l roztworu zawierającego przeciwciała sygnałowe oraz kulkę opłaszczoną przeciwciałami. BNP obecne w próbkach badanych wiązało się z przeciwciałami opłaszczonymi na kulkach oraz z przeciwciałami sygnałowymi tworząc kompleks typu „sandwich”. Następnie próbki poddawano inkubacji w temperaturze 2-8^oC przez 18-22 godzin. Po tym czasie nadmiar niezwiązanych przeciwciał sygnałowych usuwano odsysając zawartość probówek i płuczając je dwukrotnie 2 ml roztworu płuczającego. Radioaktywność każdej probówki mierzono w liczniku scyntylicyjnym promieniowania gamma (Wizard 1470 Wallac, czas pomiaru 2 minuty). Wartości stężeń BNP w próbkach obliczano na podstawie krzywej kalibracyjnej uzyskanej dla odpowiednich wzorców. Współczynnik zmienności wewnątrz seryjnej wynosił poniżej 2,7% (CV<2,7%).



Rysunek 7. Ogólna zasada metody immunoradiometrycznej (IRMA).



Rysunek 8. Ogólna zasada metody radioimmunologicznej (RIA).

3.2.5. Oznaczenie stężenia troponiny I (cTnI).

Stężenie cTnI oznaczano immunochemiczną metodą kolorymetryczną (OPUS; Dade Behring, Niemcy). Zasada tej metody polega na tym, że badana próbka zawierająca antygen (cTnI) poddawana jest inkubacji z przeciwciałami wychwytyjącymi swoistymi dla cTnI opłaszczonymi na cząsteczkach dwutlenku chromu (CrO₂-Ab) oraz z przeciwciałami znakowanymi sprzężonymi z fosfatazą alkaliczną (Ab-ALP). W reakcji tej dochodzi do utworzenia kompleksu typu „sandwich”: (CrO₂-Ab) – cTnI – (Ab-ALP), który zostaje unieruchomiony na kulkach magnetycznych, a nadmiar przeciwciał znakowanych ulega odpłukaniu. Następnie kulki magnetyczne z kompleksem przenoszone są do kuwety gdzie zachodzi cykl następujących reakcji (kaskada amplifikacji):

- ◆ ALP defosforyluje syntetyczny fosfodinukleotyd flawinoadeninowy (FADP), w wyniku czego powstaje FAD + Pi,
- ◆ FAD wiąże się z oksydazą apo-D-aminokwasową i przekształca ją w aktywną oksydazę holo-D-aminokwasową,
- ◆ Każda cząsteczka oksydazy holo-D-aminokwasowej produkuje cząsteczki nadtlenu wodoru (H₂O₂),

- ◆ cząsteczki H_2O_2 w obecności peroksydazy chrzanowej (HRP) przekształcają kwas 3,5-dichloro-2-hydroksybenzenosulfonowy (DCHBS) i 4-aminoantypirynę (4-AAP) w produkt barwny absorbujący światło przy długości 510 nm.

Natężenie barwy jest wprost proporcjonalne do stężenia cTnI w próbce badanej. Czułość analityczna tej metody wynosi 0,04 ng/ml. Natomiast współczynnik zmienności wewnątrz seryjnej wynosił poniżej 10% (CV<10%).

Kontrola laboratoryjna

Do wszystkich metod, za pomocą których oznaczano stężenia wyżej wymienionych parametrów dołączane były próbki kontrolne o niskim i wysokim stężeniu danego analitu. Stężenia próbek kontrolnych oznaczano zawsze równolegle z próbkami badanymi, a uzyskane wyniki porównywano z zakresami wartości stężeń podanymi przez producenta danego zestawu. Wartości stężeń wszystkich próbek kontrolnych odpowiadały stężeniom podanym przez producentów zestawów zarówno w przypadku stężeń niskich jak i wysokich. Ponadto do każdej serii próbek badanych dołączano próbki kontrolne o niskim i wysokim stężeniu danego parametru firmy BioRad. Otrzymane wartości stężeń wszystkich oznaczanych parametrów mieściły się w zakresach podanych przez producenta. Powtarzalność międzyseryjną sprawdzano poprzez dołączenie do kolejnych zestawów tych samych surowic trzech pacjentów z wartościami stężeń danego parametru na poziomie niskim, średnim i wysokim. W żadnym przypadku współczynnik zmienności nie przekraczał 10%.

3.3. Obliczenia statystyczne.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej. Cechy statystyczne typu ilościowego opisano poprzez podanie: liczebności badanej grupy, wartości średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego oraz błędu standardowego średniej. Normalność rozkładu analizowanych parametrów zbadano przy użyciu testu W Shapiro-Wilka. Do oceny różnic analizowanych parametrów pomiędzy badanymi grupami zastosowano test ANOVA. Jako poziom istotności przyjęto $p < 0.05$. Do obliczeń statystycznych zastosowano program Statistica 7.1.

4. Wyniki badań

4.1. FT₃, FT₄ i TSH u chorych z zawałem i bez zawału okołoperacyjnego operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

W tabelach 3 i 4 zestawiono średnie wartości stężenia, SD, SE oraz zakres stężeń dla FT₃, FT₄ i TSH uzyskane przed i w różnych okresach po zabiegu operacyjnym CABG u chorych bez zawału (tab. 3) i chorych z zawałem w okresie okołoperacyjnym (tab. 4). Przed zabiegiem operacyjnym średnie wartości stężenia FT₃ oraz zakresy stężeń uzyskane dla grupy I (chorzy bez zawału) nie różniły się od analogicznych uzyskanych dla grupy II (chorzy z zawałem) i mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Analizując zakresy uzyskanych wartości stwierdzono, że w grupie II już od 8 godziny po zabiegu zakresy były szersze, a dolne granice były przy zdecydowanie niższych wartościach niż w grupie pacjentów bez zawału (rys. 12a). W obu grupach chorych najwyższą średnią wartość stężenia FT₃ uzyskano przed zabiegiem pomostowania tętnic wieńcowych. Po zabiegu operacyjnym stwierdzono spadek średnich wartości stężenia FT₃ w obu grupach, jednakże większe obniżenie obserwowano w grupie II. W grupie I wyraźny spadek stężenia stwierdzono dopiero w 12 godzinie po zabiegu. W przeciwieństwie do chorych bez zawału, u pacjentów z zawałem obniżenie średniej wartości stężenia FT₃ uzyskano już w 8 godzinie po zabiegu. W obu grupach średnie wartości stężenia FT₃ uzyskane w 12, 24 i 72 godzinie po CABG były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do średniej wartości uzyskanej przed zabiegiem ($p < 0.001$ we wszystkich przypadkach) (rys. 9). Najniższą średnią wartość stężenia FT₃ uzyskano dla obu grup w 24 godzinie po zabiegu. W 72 godzinie po zabiegu dla obu grup stwierdzono wyższe średnie stężenie FT₃ w porównaniu do wartości uzyskanej w 24 godzinie, ale tylko dla grupy I różnica była istotna statystycznie ($p < 0.001$). Chociaż, średnie wartości stężeń FT₃ w 8, 12, 24 i 72 godzinie po zabiegu były wyraźnie niższe w grupie II (chorzy z zawałem) w porównaniu do grupy I (chorzy bez zawału), jednak różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 3

Średnie wartości stężenia, SD, SE oraz zakres stężeń dla FT3, FT4 oraz TSH uzyskane przed zabiegiem ("0") oraz w 8, 12, 24 i 72 godzinie po zabiegu u chorych bez zawału okołoperacyjnego (grupa I) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Czas pobrania		Przed zabiegiem "0"	Po zabiegu operacyjnym			
			8 h	12 h	24 h	72 h
FT3 (pmol/l)	Średnia	4,87	4,81	3,73	3,05	3,69
	SD	0,59	0,74	0,71	0,53	0,48
	SE	0,14	0,18	0,17	0,13	0,2
	Zakres	3,98-6,06	3,70-6,54	2,22-5,30	2,35-4,19	2,80-4,60
FT4 (pmol/l)	Średnia	18,6	19,5	19,6	19,5	19,7
	SD	2,76	3,0	3,13	3,31	2,02
	SE	0,67	0,73	0,76	0,8	0,49
	Zakres	12,5-23,6	13,8-24,9	15,6-27,7	13,9-24,7	14,9-22,8
TSH (mIU/l)	Średnia	1,71	1,48	0,99	0,89	1,24
	SD	1,10	1,18	0,75	0,69	0,89
	SE	0,26	0,28	0,18	0,16	0,21
	Zakres	0,59-4,45	0,39-4,18	0,24-2,86	0,3-2,76	0,1-3,21

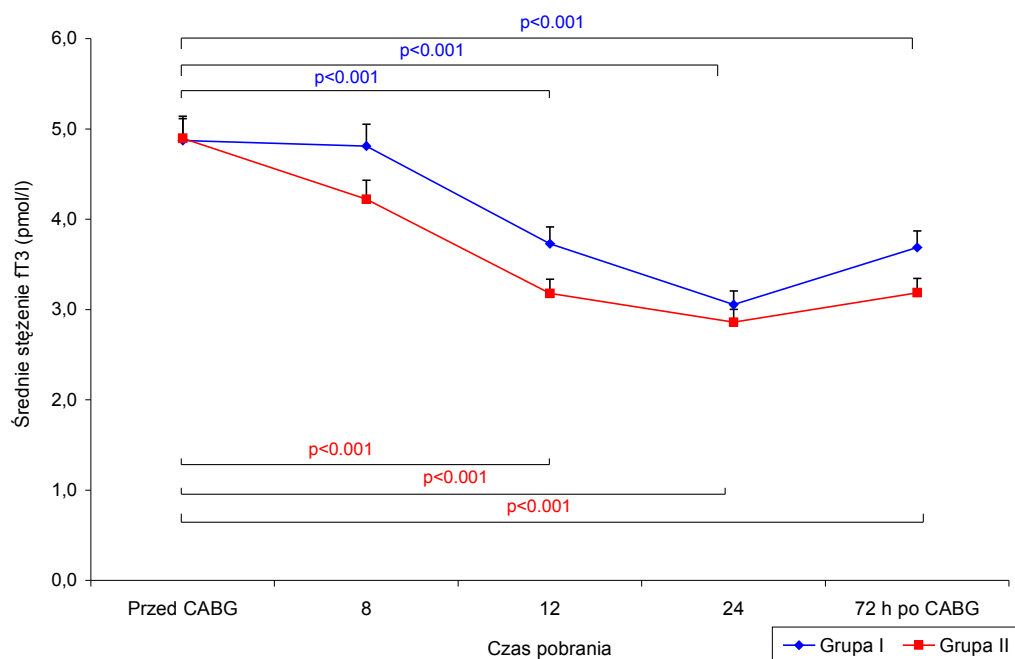
Tabela 4

Średnie wartości stężenia, SD, SE oraz zakres stężeń dla FT3, FT4 oraz TSH uzyskane przed zabiegiem ("0") oraz w 8, 12, 24 i 72 godzinie po zabiegu u chorych z zawłatem okołoperacyjnym (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

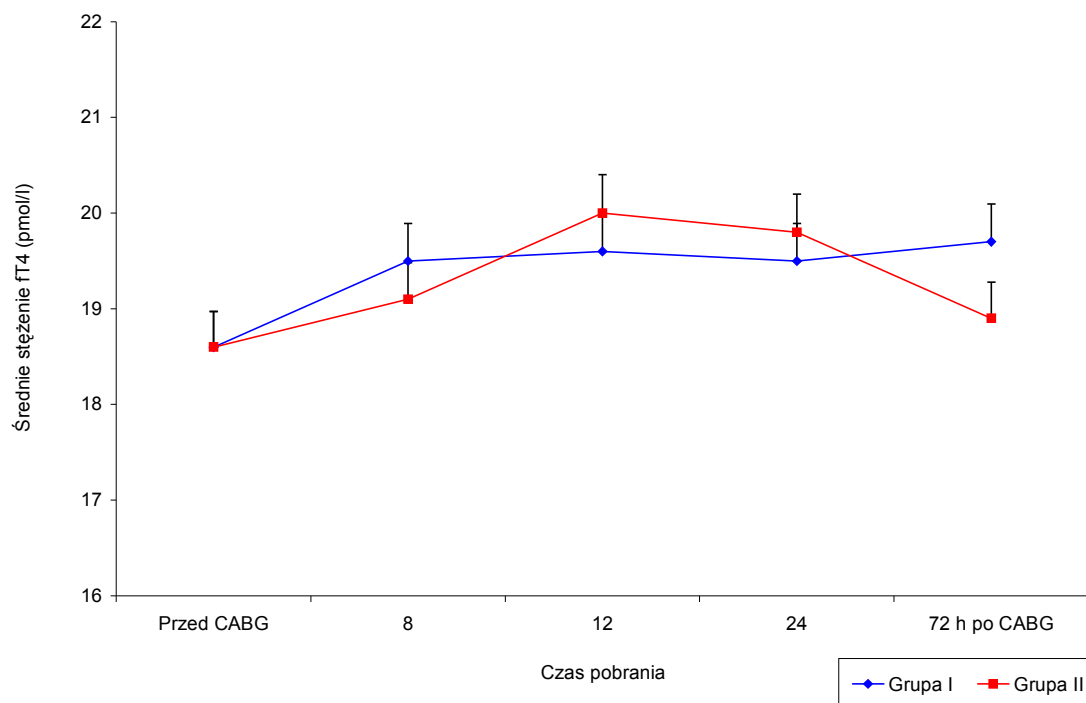
Czas pobrania		Przed zabiegiem "0"	Po zabiegu operacyjnym			
			8 h	12 h	24 h	72 h
FT3 (pmol/l)	Średnia	4,90	4,22	3,18	2,70	3,19
	SD	0,82	1,16	1,07	1,14	0,52
	SE	0,21	0,29	0,27	0,29	0,14
	Zakres	3,50-6,34	1,90-6,88	1,20-5,11	1,30-4,50	2,20-3,95
FT4 (pmol/l)	Średnia	18,6	19,1	20,0	19,8	18,9
	SD	2,01	1,81	1,67	2,52	3,65
	SE	0,49	0,44	0,42	0,61	0,88
	Zakres	16,0-25,0	16,2-22,6	17,6-22,8	15,6-25,3	14,8-20,8
TSH (mIU/l)	Średnia	2,95	1,41	0,95	0,75	1,44
	SD	1,56	0,95	0,65	0,63	1,19
	SE	0,40	0,24	0,17	0,16	0,32
	Zakres	1,17-5,36	0,54-4,34	0,35-2,45	0,14-1,88	0,06-4,50

Przed zabiegiem operacyjnym średnie wartości stężenia fT_4 oraz zakresy stężeń uzyskane dla grupy I (chorzy bez zawału) nie różniły się od analogicznych uzyskanych dla grupy II (chorzy z zawałem) i mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Zakresy uzyskanych wartości nie różniły się między grupami (rys. 12b). W obu grupach chorych średnie wartości stężenia fT_4 uzyskane w każdym okresie po zabiegu operacyjnym nie różniły się, chociaż stwierdzono tendencję wzrostową w 8 i 12 godzinie. W 24 i 72 godzinie po zabiegu średnie wartości stężenia fT_4 były prawie identyczne zarówno w grupie I jak i w grupie II. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami stężeń fT_4 uzyskanymi w grupie pacjentów bez zawału (grupa I) i grupie pacjentów z zawałem (grupa II) ani przed zabiegiem operacyjnym ani w żadnym punkcie czasowym po zabiegu (rys 10).

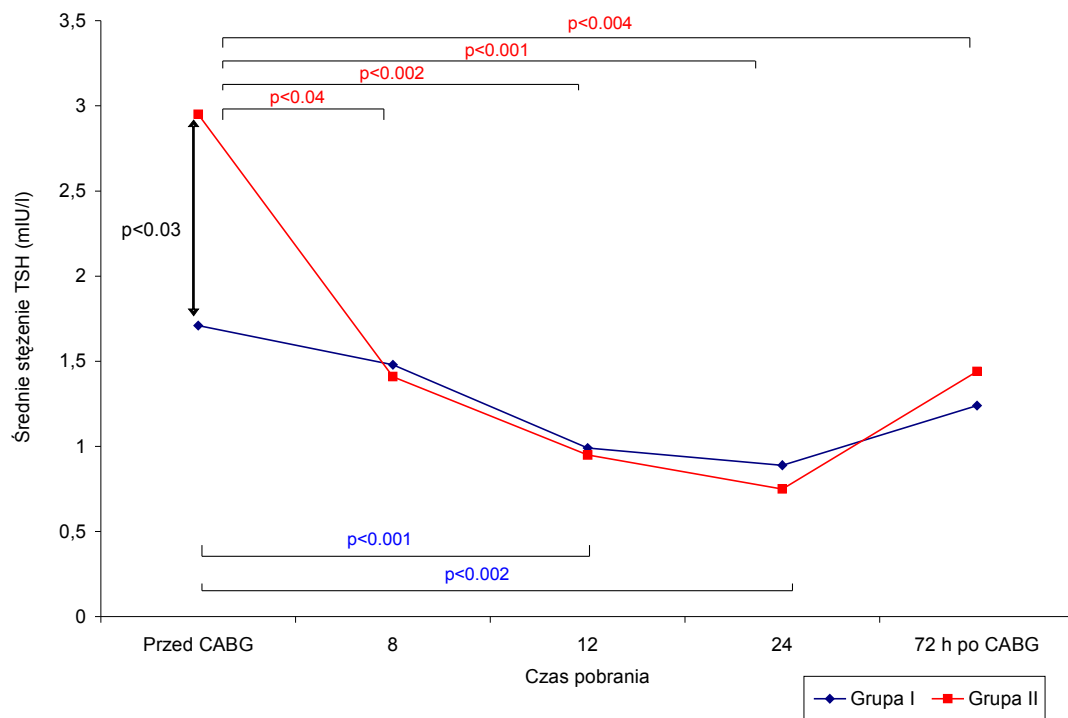
Przed zabiegiem operacyjnym średnie wartości stężenia TSH, a także średnie wartości tego hormonu po zabiegu uzyskane dla obu grup były w granicach wartości prawidłowych. Również przed zabiegiem obserwowano najwyższe wartości stężeń TSH w obu grupach. Tylko w tym czasie wartości stężeń TSH były wyższe u chorych z zawałem okołoperacyjnym (grupa II) w porównaniu z chorymi, którzy nie przeszli zawału (grupa I). Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0.03$) (rys. 11). U chorych z zawałem już w 8 godzinie po zabiegu obserwowano gwałtowny spadek stężenia TSH. Jednak średnie wartości dla obu grup w każdym punkcie czasowym po zabiegu nie różniły się. U chorych z zawałem (grupa II) średnie wartości stężeń TSH uzyskane w 8, 12, 24 i 72 godzinie po zabiegu CABG były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do średniej wartości uzyskanej przed zabiegiem ($p < 0.04$, $p < 0.002$, $p < 0.001$, $p < 0.003$). Natomiast w grupie chorych bez zawału (grupa I) różnice znamienne statystycznie uzyskano tylko w 12 ($p < 0.001$) i 24 ($p < 0.002$) godzinie po zabiegu. Najniższą średnią wartość stężenia TSH dla obu grup obserwowano w 24 godzinie po zabiegu, również zakresy stężeń w tym czasie były najniższe (rys. 12c).



Rysunek 9. Średnie wartości stężeń fT_3 u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

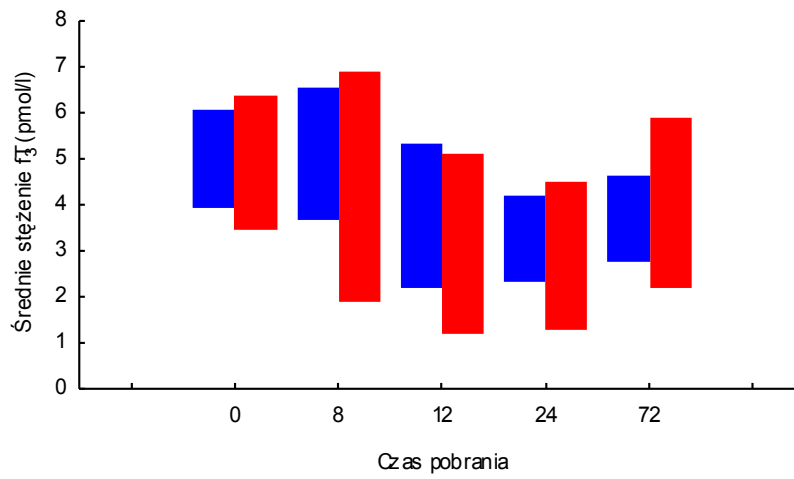


Rysunek 10. Średnie wartości stężeń fT_4 u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

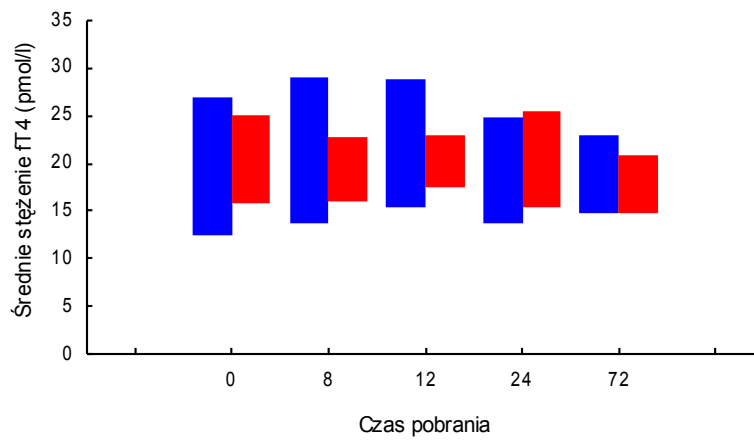


Rysunek 11. Średnie wartości stężeń TSH u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

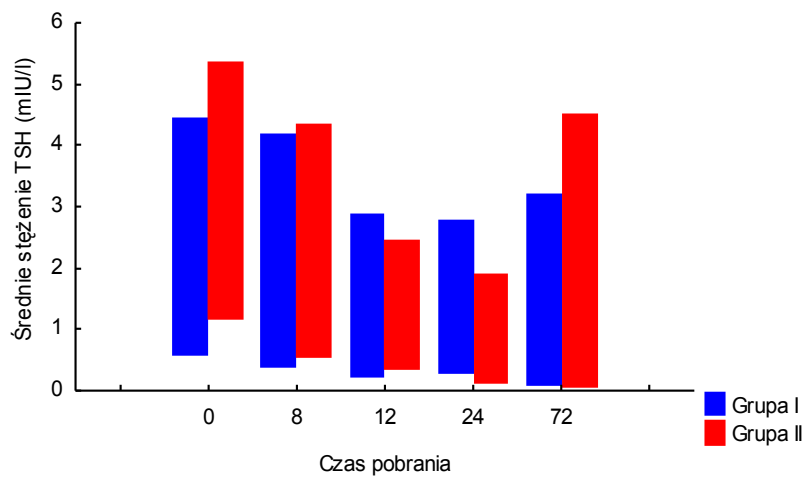
a)



b)



c)



Rysunek 12. Zakresy stężeń dla fT_3 , fT_4 i TSH u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

4.2. BNP i cTnI u chorych z zawałem i bez zawału okołoperacyjnego operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

W tabelach 5 i 6 zestawiono średnie wartości stężenia, SD, SE oraz zakres stężeń dla BNP i cTnI przed i w różnych okresach po zabiegu operacyjnym CABG u chorych bez zawału (tab. 5) i chorych z zawałem w okresie okołoperacyjnym (tab. 6).

Przed zabiegiem operacyjnym obserwowano najniższe średnie wartości stężenia BNP oraz zakresy stężeń dla obu grup. U chorych bez zawału (grupa I) średnie stężenie BNP w tym czasie było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do chorych z zawałem (grupa II) ($p < 0.05$). Począwszy od 8 godziny po zabiegu u wszystkich chorych następował wzrost stężenia BNP. Najwyższą średnią wartość stężenia BNP u chorych bez zawału (grupa I) obserwowano w 16 godzinie po zabiegu (rys. 13), natomiast u chorych z zawałem (grupa II) w 24 godzinie (rys. 14). Po tym czasie średnie wartości stężeń BNP obniżały się w obu grupach. Również zakresy stężeń były najszersze w 24 godzinie po zabiegu dla obu grup (rys. 16a). Zarówno w grupie I jak i II średnie wartości stężeń BNP w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe od średnich wartości obserwowanych przed zabiegiem ($p < 0.001$ we wszystkich przypadkach). W przeciwieństwie do chorych, którzy nie przeszli zawału okołoperacyjnego (grupa I), u chorych z zawałem (grupa II) średnia wartość stężenia BNP w 72 godzinie po zabiegu była wyższa w stosunku do średniej wartości obserwowanej w 48 godzinie po zabiegu. Jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Średnie wartości stężeń BNP we wszystkich punktach czasowych po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe u chorych z zawałem względem wartości średnich uzyskanych w tych samych czasach u chorych bez zawału okołoperacyjnego ($p < 0.01-0.001$) (rys. 15).

Przed zabiegiem operacyjnym u chorych z grupy I 39% wartości stężeń BNP wynosiło poniżej 18 pg/ml, natomiast w grupie II tylko 19% (rys. 17). Największy odsetek wartości stężeń tj.: 61% w grupie I i 75% w grupie II mieściło się w zakresie od 18 do 100 pg/ml. Tylko w grupie II stwierdzono w tym czasie 6% stężeń wynoszących powyżej 100 pg/ml. U chorych bez zawału w kolejnych czasach po zabiegu operacyjnym odsetek wartości wynoszących poniżej 18 pg/ml zmniejszał się i wynosił tylko 17% i 10% w 8 i 12 godzinie, a następnie wartości te pojawiały się dopiero w 72 godzinie i w tym czasie stanowiły 9%. Odsetek wyników z przedziału od 18 do 100 pg/ml był w tej grupie chorych najwyższy w 8, 12 i 72 godzinie po zabiegu (odpowiednio 66%, 61% i 59%), natomiast najniższy w 16 i 24 godzinie (32%). Odsetek wartości stężeń z przedziału od 100 do 300

Tabela 5

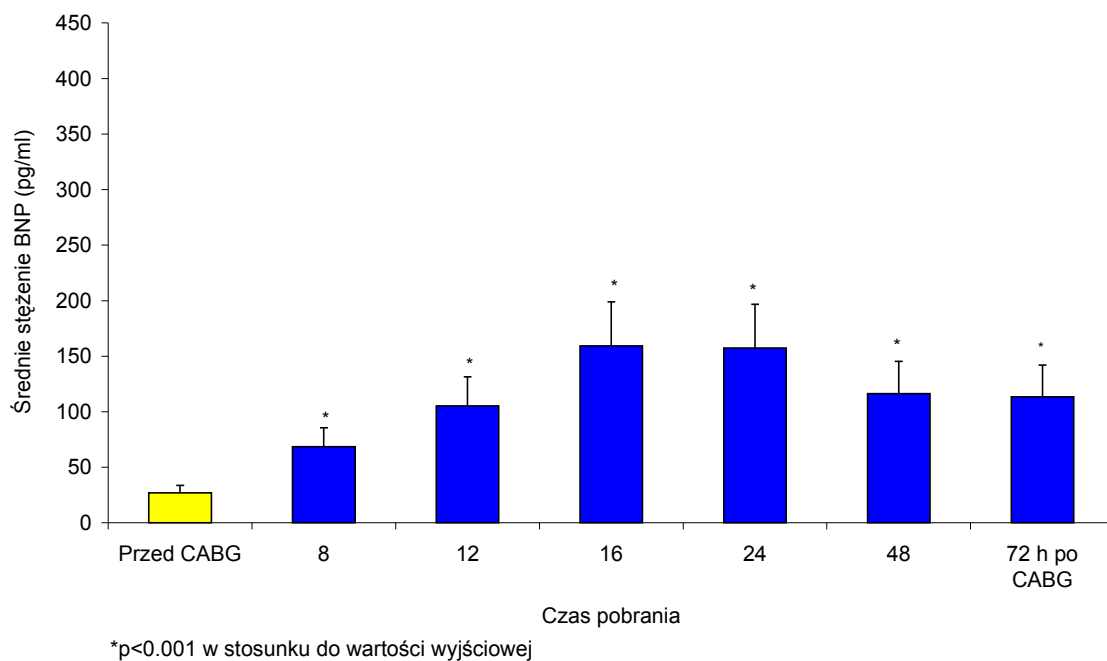
Średnie wartości stężeń, SD, SE oraz zakres stężeń dla BNP i cTnl uzyskane przed zabiegiem ("0") oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po zabiegu u chorych bez zawału okołoperacyjnego (grupa I) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Czas pobrania	Przed zabiegiem "0"	Po zabiegu operacyjnym					
		8 h	12 h	16 h	24 h	48 h	72 h
BNP (pg/ml)	Średnia	68,4	105,1	159,2	157,4	116,3	113,5
	SD	51,8	72,0	106,1	108,8	55,6	65,2
	SE	4,32	15,7	22,6	23,2	11,6	13,9
cTnl (ng/ml)	Zakres	12,0-188,2	11,0-291,5	32,5-450,6	23,1-546,4	40,9-218,6	10,0-292,4
	Średnia	2,11	2,73	2,43	1,81	0,86	0,45
	SD	0,82	1,08	0,97	0,84	0,64	0,22
SE	0,20	0,27	0,24	0,20	0,16	0,05	
	Zakres	0,82-3,43	1,08-4,64	0,98-4,29	0,68-4,17	0,26-3,0	0,13-1,09

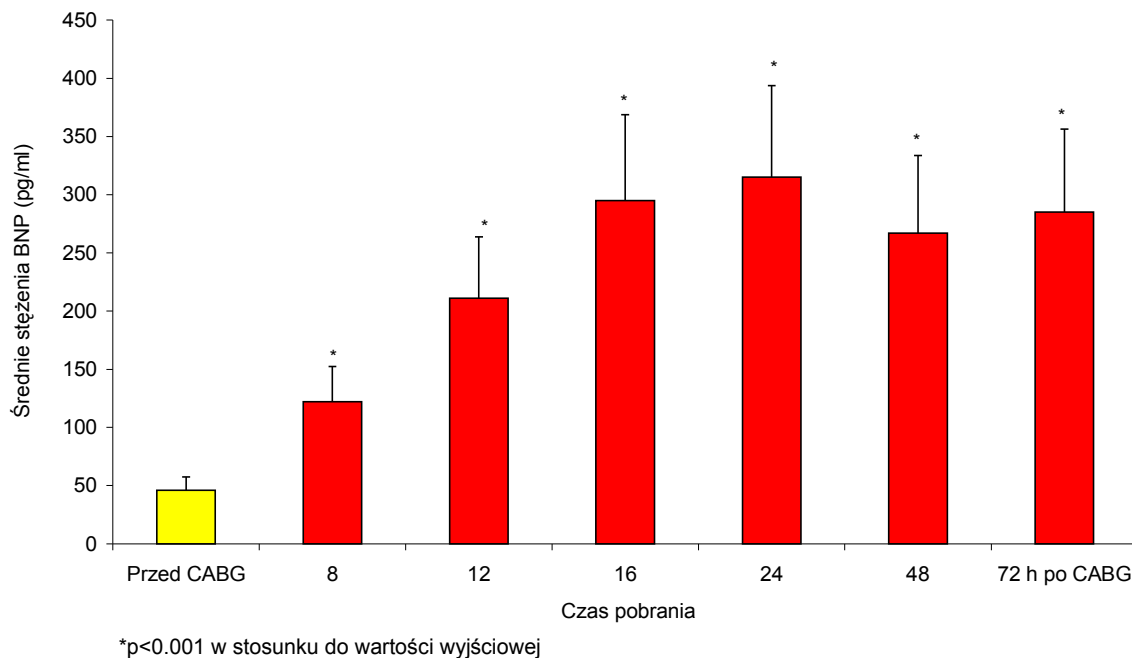
Tabela 6

Średnie wartości stężenia, SD, SE oraz zakres stężeń dla BNP i cTnI uzyskane przed zabiegiem ("0") oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po zabiegu u chorych z zawałem okołoperacyjnym (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

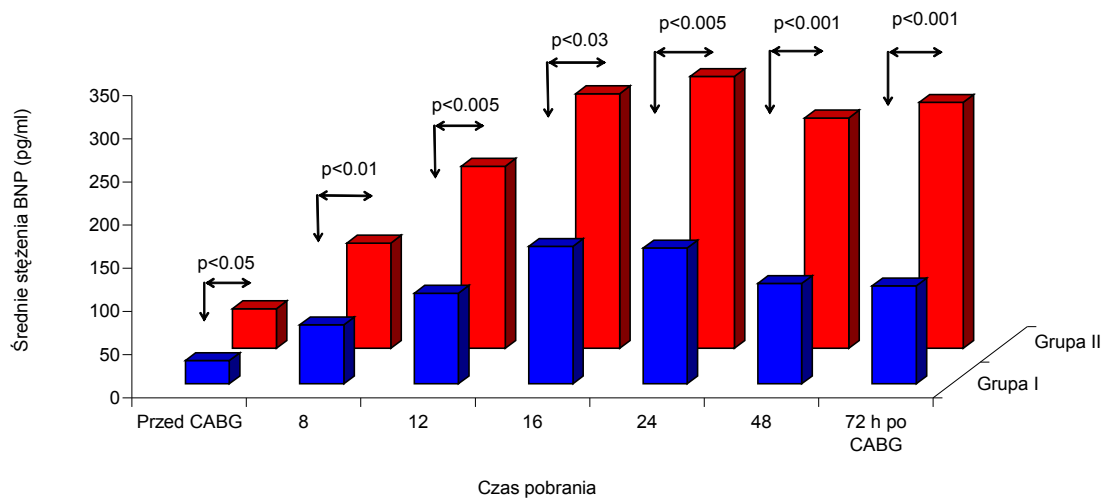
Czas pobrania	Przed zabiegiem "0"	Po zabiegu operacyjnym					
		8 h	12 h	16 h	24 h	48 h	72 h
BNP (pg/ml)	Średnia	122,2	211,1	294,6	315,4	266,8	285,2
	SD	88,8	130,4	179,9	212,1	103,2	135,7
	SE	22,2	32,6	46,4	54,8	27,6	36,3
cTnI (ng/ml)	Zakres	44,3-368,4	74,8-510,4	77,4-669,4	82,7-790	137,1-432,1	124,2-561,3
	Średnia	17,04	30,20	34,16	38,20	27,40	13,62
	SD	17,4	28,4	25,8	32,4	39,2	9,88
	SE	4,22	6,88	6,26	8,11	9,80	2,74
Zakres		3,57-78,3	3,79-112,5	3,05-103,5	1,81-101,0	0,63-161,5	0,75-33,0



Rysunek 13. Średnie wartości stężeń BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.



Rysunek 14. Średnie wartości stężeń BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

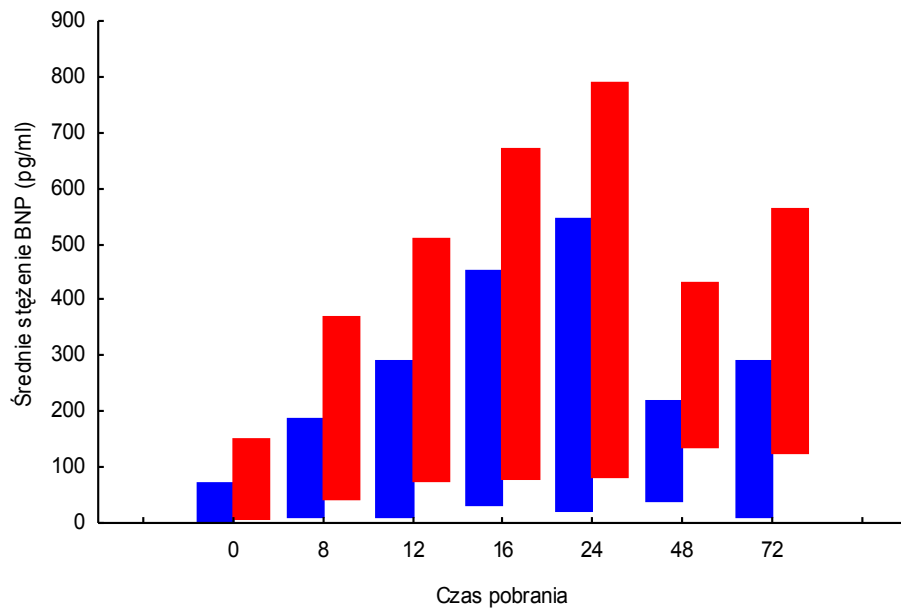


Rysunek 15. Różnice średnich stężeń BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

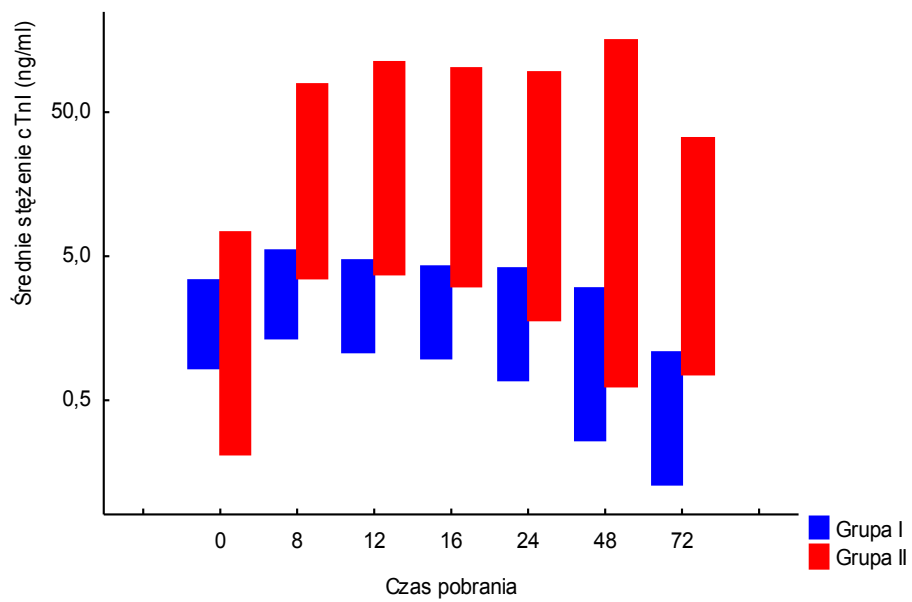
pg/ml był najniższy w 8 godzinie po zabiegu (17%), a następnie wzrastał do 63% w 24 godzinie po CABG i w kolejnych czasach ulegał ponownemu obniżeniu. W przeciwieństwie do chorych z zawałem w grupie chorych bez zawału tylko w 16 i 24 godzinie po zabiegu u 9% i 5% pacjentów wartości stężeń BNP przekraczały 300 pg/ml. U chorych z zawałem okołoperacyjnym w żadnym czasie po zabiegu wartości stężeń BNP nie były niższe niż 18 pg/ml. Odsetek wartości z przedziału od 18 do 100 pg/ml był najwyższy (50%) w 8 godzinie po CABG, a następnie ulegał zmniejszeniu do 7% w 16 i 24 godzinie. Odsetek wartości stężeń mieszczących się w przedziale od 100 do 300 pg/ml był dla tej grupy najwyższy w 12 godzinie (68%), po czym odsetek ten systematycznie zmniejszał się osiągając w 72 godzinie po zabiegu 43%. W odróżnieniu od grupy I, w grupie II odsetek wartości przekraczających 300 pg/ml zwiększał się od 8 godziny po CABG, w której wynosił tylko 6% do 57% występujących w 72 godzinie.

Przed zabiegiem operacyjnym średnia wartość stężenia cTnI u chorych z zawałem okołoperacyjnym (grupa II) była nieznacznie wyższa w porównaniu do chorych bez zawału (grupa I), ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Analizując wartości średnich uzyskane po zabiegu operacyjnym stwierdzono, że w grupie I we wszystkich punktach czasowych średnie wartości stężeń cTnI były istotnie statystycznie niższe w stosunku do średnich wartości w grupie II ($p < 0.001$) (rys.19). Również zakresy stężeń były szersze, a

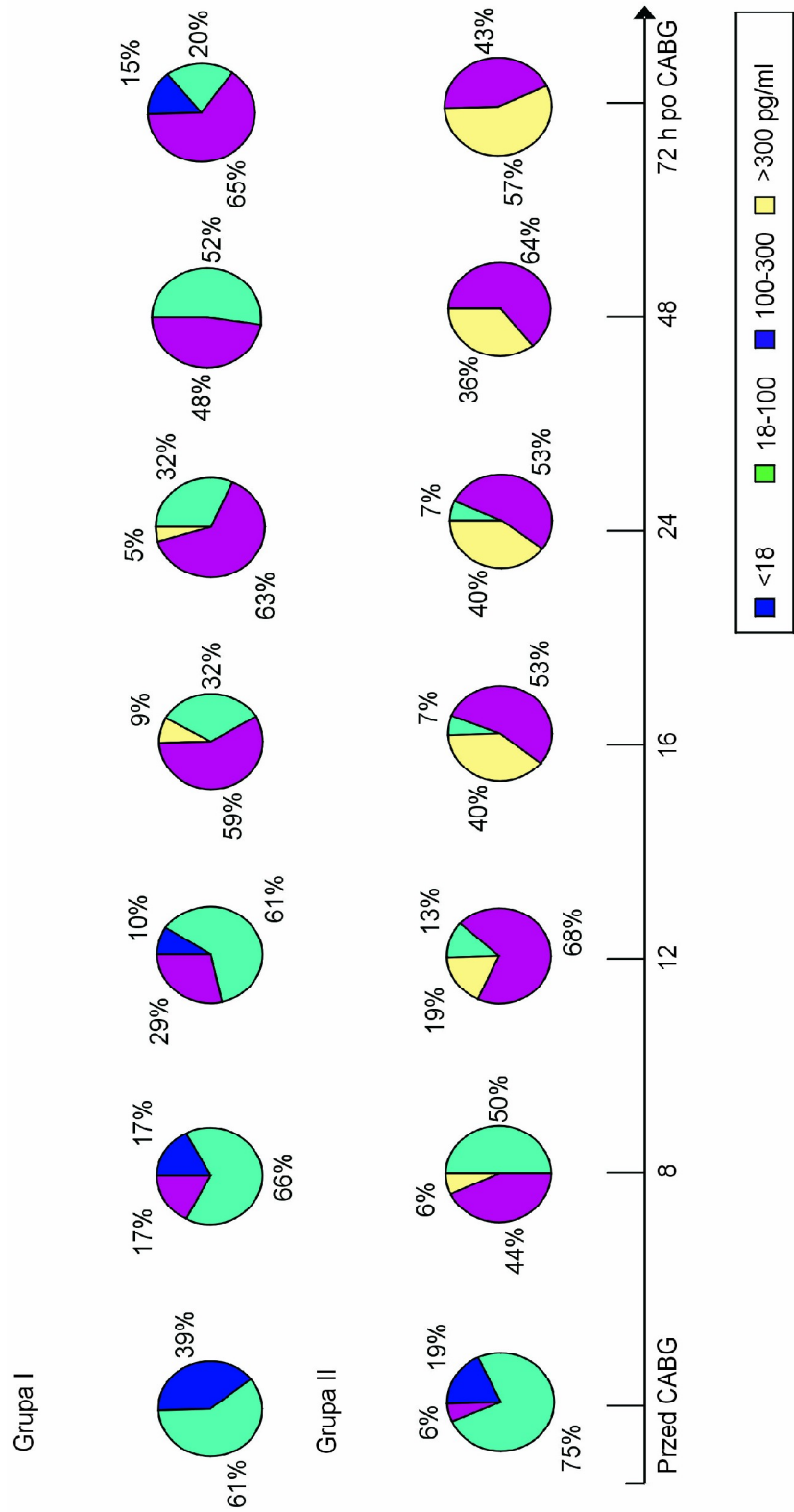
a)



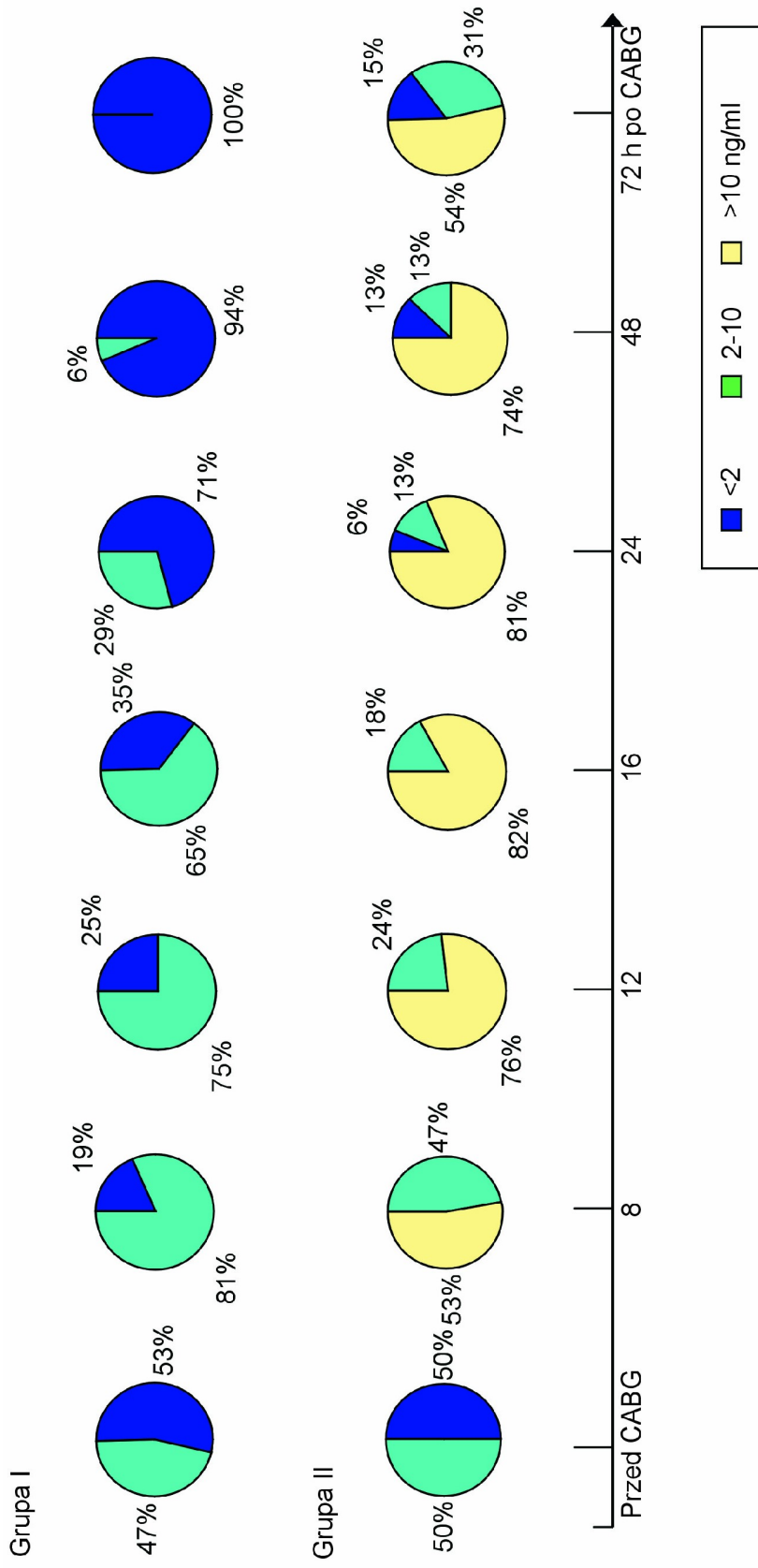
b)



Rysunek 16. Zakresy stężeń dla cTnI i BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.



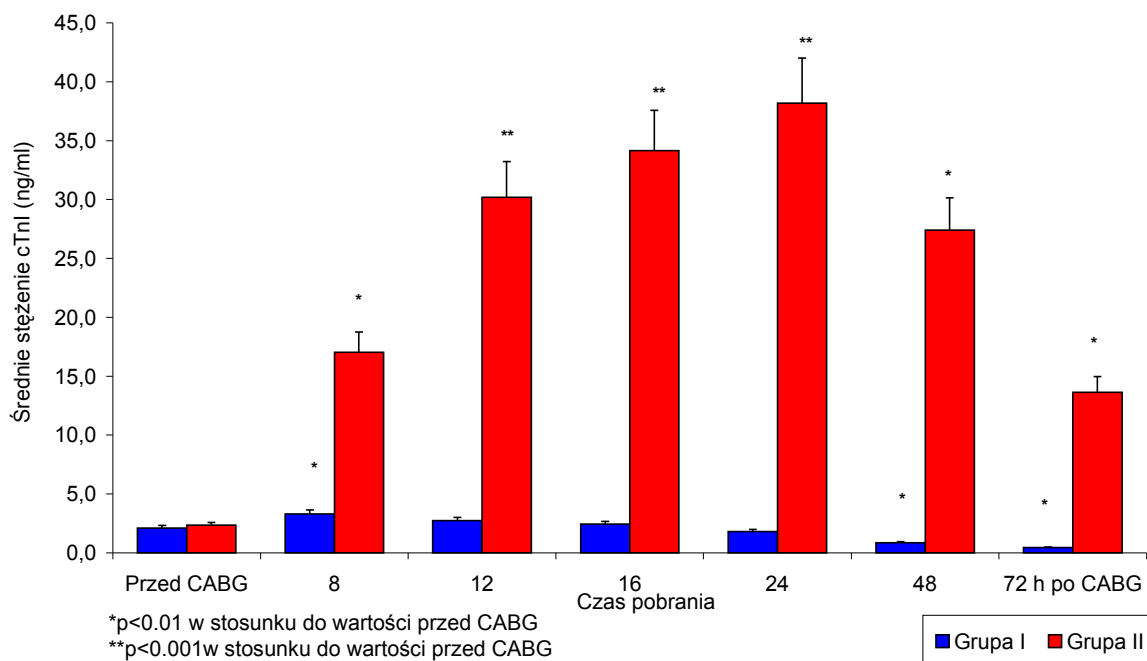
Rysunek 17. Udział procentowy prawidłowych wartości stężeń BNP przed i w różnym czasie po CABG.



Rysunek 18. Udział procentowy arbitralnie przyjętych wartości stężeń cTnI przed i w różnym czasie po CABG.

dolne granice były przy zdecydowanie wyższych wartościach u chorych z zawałem niż w grupie chorych bez zawału (rys. 16b). Najwyższą średnią wartość stężenia cTnI w grupie I obserwowano w 8 godzinie po zabiegu. W grupie II gwałtowny wzrost wartości średniej następował już w 8 godzinie po zabiegu, osiągając wartość najwyższą w 24 godzinie, a w 48 i 72 godzinie obserwowano spadek wartości średniej cTnI i pomimo, że w 72 godzinie była ponad połowę niższa od wartości uzyskanej w 24 godzinie, to nadal jej wartość kilkakrotnie przekraczała wartość uzyskaną przed zabiegiem. W przeciwieństwie do chorych bez zawału, w grupie chorych z zawałem średnie wartości stężeń cTnI uzyskane we wszystkich punktach czasowych po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe od wartości średniej uzyskanej przed zabiegiem ($p < 0.01$ - $p < 0.001$). U chorych bez zawału tylko w 8 godzinie po zabiegu średnie stężenie cTnI było istotnie statystycznie wyższe od średniej obserwowanej przed zabiegiem ($p < 0.01$), natomiast w 48 i 72 godzinie po zabiegu średnie stężenia cTnI u tych chorych były istotnie statystycznie niższe od obserwowanych przed zabiegiem ($p < 0.001$).

Przed zabiegiem operacyjnym odsetek wartości stężeń cTnI niższych niż 2 ng/ml oraz będących w przedziale od 2 do 10 ng/ml był zbliżony u chorych z zawałem i u chorych bez zawału okołoperacyjnego (rys. 18). U chorych bez zawału w 8 godzinie po zabiegu odsetek wartości stężeń cTnI niższych niż 2 ng/ml zmniejszył się z 53% przed zabiegiem do wartości najniższej wynoszącej 19%. W kolejnych czasach po zabiegu odsetek ten stopniowo wzrastał do 100% w 72 godzinie. W tej samej grupie chorych najwyższy odsetek wartości stężeń należących do przedziału od 2 do 10 ng/ml stwierdzono również w 8 godzinie po zabiegu i wynosił 81%, czyli 34% więcej w stosunku do wartości obserwowanej przed zabiegiem. W kolejnych czasach po zabiegu udział procentowy wartości należących do tego przedziału zmniejszał się i w 48 godzinie wynosił już tylko 6%. Natomiast u chorych z zawałem wartości stężeń niższe niż 2 mg/ml pojawiały się dopiero 24 godziny po zabiegu zaledwie u 6% pacjentów i u 15% pacjentów w 72 godzinie. Dla grupy II podobnie jak dla grupy I odsetek wartości stężeń w zakresie od 2 do 10 ng/ml również był najwyższy w 8 godzinie po zabiegu (47%) i był w tym czasie nieznacznie niższy od wartości obserwowanej przed zabiegiem. W kolejnych czasach po zabiegu odsetek wartości z tego przedziału zmniejszał się do 13% w 24 i 48 godzinie, a następnie zwiększał się do 31% w 72 godzinie. W odróżnieniu od chorych bez zawału, u chorych z zawałem po zabiegu CABG przeważały wartości stężeń cTnI przekraczające 10 ng/ml. Odsetek tych wartości był najwyższy w 16 godzinie po zabiegu i wynosił 82%, natomiast najniższy w 8 i 72 godzinie (53%, 54%).



Rysunek 19. Średnie wartości stężeń troponiny I u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Na podstawie analizy krzywych ROC (receiver operating characteristic curve) obliczono czułość i swoistość diagnostyczną dla poszczególnych wartości stężeń cTnI otrzymanych przed zabiegiem oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po zabiegu. Otrzymane wartości zestawiono w tabeli 7.

Przed zabiegiem operacyjnym wartość stężenia cTnI pozwalająca na prognostyczną ocenę wystąpienia zawału z czułością diagnostyczną 94% i swoistością diagnostyczną 77% wynosiła 3,34 ng/ml. Natomiast po zabiegu najwyższą wartość odcięcia dla rozpoznania zawału okołoperacyjnego obserwowano w 8 godzinie i wynosiła 5,5 ng/ml (czułość diagnostyczna 94%, swoistość diagnostyczna 77%). W kolejnych czasach po zabiegu wartość ta zmniejszała się przy zachowaniu zbliżonej czułości i swoistości diagnostycznej. W 24 godzinie po zabiegu zakres stężeń cTnI umożliwiających rozpoznanie zawału z czułością diagnostyczną 94% i swoistością diagnostyczną 77% był dość szeroki i wynosił od 3,14 do 3,60 ng/ml. Jednak przy stężeniu cTnI wynoszącym 2,95 ng/ml można w tym czasie rozpoznać zawał z czułością diagnostyczną 94% i swoistością diagnostyczną 85%. W 48 godzinie po zabiegu wartość stężenia cTnI dla rozpoznania zawału z czułością diagnostyczną 94% i swoistością diagnostyczną 92% spadała do 1,98 ng/ml. Natomiast w 72 godzinie po zabiegu wykazano, że już wartość stężenia cTnI wynosząca 0,70 ng/ml pozwala na rozpoznanie zawału z wysoką czułością i swoistością diagnostyczną (94% i 100%).

Tabela 7

Czułość i swoistość diagnostyczna dla cTnl przed zabiegiem („0”) oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po zabiegu CABG.

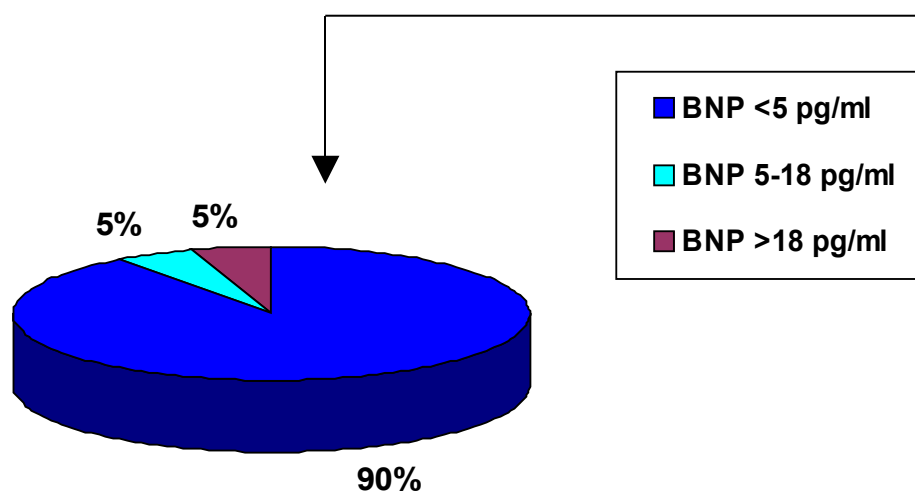
cTnl (ng/ml)	Czas pobrania													
	Przed zabiegiem „0”		Po zabiegu operacyjnym											
	Czułość (%)	Swoistość (%)	8 h		12 h		16 h		24 h		48 h		72 h	
Czułość (%)			Swoistość (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)	Czułość (%)	Swoistość (%)	
< 0,70	0	92,3	0	92,3	0	92,3	0	92,3	11,7	92,3	43,7	100,0	94,1	100,0
< 0,92	12,5	92,3	6,2	92,3	6,2	92,3	5,8	92,3	17,6	92,3	68,7	92,3	94,1	92,3
< 1,42	25,0	92,3	12,5	92,3	12,5	92,3	23,5	92,3	29,4	92,3	87,5	92,3	100,0	92,3
< 1,98	50,0	84,6	18,7	84,6	31,2	84,6	35,2	92,3	64,7	84,1	93,7	92,3	100,0	92,3
< 2,38	56,2	84,6	25,0	84,6	37,5	84,6	41,1	84,6	82,3	84,1	93,7	84,6	100,0	84,6
< 2,95	87,5	84,6	37,5	84,6	62,5	84,6	58,8	84,6	94,1	84,6	100,0	84,6	100,0	84,6
< 3,14	87,5	76,9	50,0	76,9	62,5	76,9	76,4	76,9	94,1	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9
< 3,34	93,7	76,9	56,2	76,9	68,7	76,9	82,3	76,9	94,1	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9
< 3,60	100,0	76,9	62,5	76,9	75,0	76,9	88,2	76,9	94,1	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9
< 3,84	100,0	76,9	68,7	76,9	81,2	76,9	94,1	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9
< 4,39	100,0	76,9	81,2	76,9	93,7	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9
< 5,49	100,0	76,9	93,7	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9	100,0	76,9
< 7,92	100,0	69,2	100,0	69,2	100,0	69,2	100,0	69,2	100,0	69,2	100,0	69,2	100,0	69,2
< 9,70	100,0	61,5	100,0	61,5	100,0	61,5	100,0	61,5	100,0	61,5	100,0	61,5	100,0	61,5
< 15,7	100,0	38,4	100,0	38,4	100,0	38,4	100,0	38,4	100,0	38,4	100,0	38,4	100,0	38,4
< 20,6	100,0	23,0	100,0	23,0	100,0	23,0	100,0	23,0	100,0	23,0	100,0	23,0	100,0	23,0
< 30,0	100,0	7,6	100,0	7,6	100,0	7,6	100,0	7,6	100,0	7,6	100,0	7,6	100,0	7,6

4.3. FT₃, FT₄, TSH, BNP oraz cTnI u pacjentów bez zaburzeń sercowo-naczyniowych z prawidłową funkcją tarczycy oraz z nadczynnością tarczycy.

Średnie wartości stężeń FT₃, FT₄, TSH oraz BNP i cTnI u pacjentów, u których nie stwierdzono zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz nieprawidłowości związanych z funkcją tarczycy zostały przedstawione w tabeli 8.

Tabela 8. Średnie wartości stężeń, SD, SE i zakresy dla FT₃, FT₄, TSH, BNP i cTnI u pacjentów bez zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz ze zdrową tarczycą.

	Średnia	SD	SE	Zakres
FT3 (pmol/l)	4,85	1,0	0,2	3,50-7,10
FT4 (pmol/l)	19,1	2,5	0,5	13,2-24,0
TSH (mIU/l)	1,78	0,89	0,17	0,50-3,70
BNP (pg/ml)	5,6	3,3	0,6	2,0-21,2
cTnI (ng/ml)	<czułości met.	-	-	-

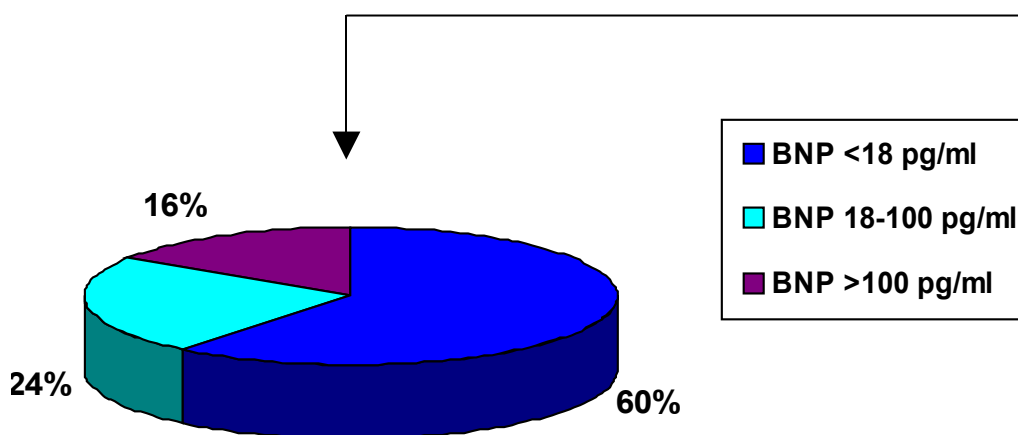


U wszystkich pacjentów bez zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz z prawidłową funkcją tarczycy wartości stężeń TSH, trijodotyroniny i tyroksyny były w zakresie wartości prawidłowych. Średnie stężenie BNP wynoszące 5,6 pg/ml było również wartością znajdującą się w zakresie wartości prawidłowych dla badań przesiewowych (<18 pg/ml). U 90% pacjentów wartości stężeń BNP były niższe niż 5 pg/ml, natomiast tylko u 5% mieściły się w przedziale od 5 do 18 pg/ml, a u 5% przekraczały 18 pg/ml. U wszystkich pacjentów w tej grupie stwierdzono stężenie troponiny I będące poniżej czułości metody (<0,01 ng/ml).

Średnie wartości stężeń fT_3 , fT_4 , TSH, BNP i cTnI u chorych bez zaburzeń sercowo – naczyniowych, ale z nieprawidłową funkcją tarczycy (nadczynność tarczycy) zostały przedstawione w tabeli 9.

Tabela 9. Średnie wartości stężeń, SD, SE i zakresy dla fT_3 , fT_4 , TSH, BNP i cTnI u pacjentów bez zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz z nadczynnością tarczycy.

	Średnia	SD	SE	Zakres
FT3 (pmol/l)	13,05	10,6	1,4	2,8-59,3
FT4 (pmol/l)	37,9	21,7	2,9	18,6-101,0
TSH (mIU/l)	0,15	0,33	0,05	0,04-1,80
BNP (pg/ml)	34,7	59,7	8,1	5,0-217,0
CTnI (ng/ml)	0,02	0,007	0,003	0,01-0,03



Średnie wartości stężeń TSH, fT_3 i fT_4 obserwowane u pacjentów z nadczynnością tarczycy, u których nie stwierdzono zaburzeń sercowo – naczyniowych były charakterystyczne dla tego typu schorzenia i wynosiły dla TSH 0,15 mIU/l, dla fT_3 13,05 pmol/l oraz dla fT_4 37,9 pmol/l.

Wartości stężeń BNP w tej grupie pacjentów mieściły się w zakresie od 5 do 217 pg/ml. Jednak u ponad 60% pacjentów wartość stężenia BNP wynosiła poniżej 18 pg/ml. U około 24% pacjentów wartość stężenia BNP przekraczała wartość 18 pg/ml, ale była niższa od 100 pg/ml. Natomiast u około 16% pacjentów z tej grupy stwierdzono wartości stężeń BNP przekraczające 100 pg/ml.

Wszyscy pacjenci w tej grupie mieli prawidłowe stężenie troponiny I mieszczące się w zakresie wartości 0,01-0,03 ng/ml.

5. Dyskusja

Choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów w krajach rozwijających się, w tym również w Polsce. Najczęstszą z chorób układu krążenia jest choroba niedokrwienna serca. Jest ona spowodowana zmianami miażdżycowymi w obrębie naczyń wieńcowych, w wyniku czego dochodzi do postępującego zwężania światła tych naczyń prowadzącego do niedokrwienia niektórych obszarów mięśnia sercowego. Pod wpływem różnych czynników dochodzi do pęknięcia blaszki miażdżycowej i w konsekwencji do zamknięcia światła naczynia, czego rezultatem jest zawał serca. Co roku zawał dotyczy około 100 000 chorych tj. 10% spośród miliona pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu śmiertelność związana z zawałem serca jest nadal wysoka.

Znaczny postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie kardiologii interwencyjnej umożliwia nie tylko leczenie pacjentów z zawałem, ale również zapobieganie występowaniu ostrych incydentów wieńcowych. Jedną ze stosowanych metod leczenia chirurgicznego, obok angioplastyki wieńcowej, jest pomostowanie tętnic wieńcowych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (cardiopulmonary artery bypass grafting, CABG). Jest to zabieg wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych wykonywany u osób z niestabilną chorobą wieńcową mający na celu leczenie nawracającego lub utrzymującego się niedokrwienia mięśnia sercowego oraz zapobieganie wystąpieniu zawału serca lub zgonu. Operacja pomostowania tętnic wieńcowych polega na ominięciu przeszkód w naczyniach wieńcowych i doprowadzeniu krwi do położonych za zwężeniem części naczyń za pomocą sztucznych połączeń między tętnicą główną (aortą) a tętnicami wieńcowymi, co zwiększa ukrwienie mięśnia sercowego. Operacje pomostowania tętnic wieńcowych są jednymi z częściej wykonywanych zabiegów w ośrodkach kardiologicznych na całym świecie. Jednym z najczęstszych, a zarazem najgroźniejszych powikłań tego typu zabiegów, jest wystąpienie zawału w czasie operacji lub we wczesnym okresie pooperacyjnym⁹⁴.

Za okołoperacyjny zawał serca uważa się nowo powstałe ostre niedokrwienie z nowym miejscowym upośledzeniem kurczliwości lewej komory w wyniku zamknięcia nierewaskularyzowanej tętnicy wieńcowej lub pomostowanego naczynia. Ważne jest wczesne rozpoznanie tego stanu, gdyż może on stanowić przyczynę wielu poważnych, zagrażających życiu chorego powikłań. Zawał serca jest jedną z najważniejszych przyczyn zgonów w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddanych pomostowaniu tętnic wieńcowych⁹⁵. Jego wystąpienie związane jest z gorszym rokowaniem

długoterminowym. U 49% pacjentów, którzy przeszli zawał w trakcie lub bezpośrednio po operacji wystąpił ponowny zawał w ciągu dwóch lat⁹⁶. Jednak brak jest jednego, ogólnie przyjętego standardu postępowania, który pozwalałby na pewne rozpoznanie okołoperacyjnego zawału serca⁹⁷. W tym celu najczęściej stosowany jest algorytm obejmujący: zmiany niedokrwienne w EKG, zaburzenia kurczliwości serca w badaniu echokardiograficznym, ocenę stanu hemodynamicznego pacjenta oraz zmiany wartości stężeń markerów biochemicznych w seryjnych oznaczeniach po zakończeniu operacji. Zarówno badanie echokardiograficzne jak i badanie EKG charakteryzują się zbyt niską czułością i swoistością diagnostyczną, aby umożliwić w sposób jednoznaczny rozpoznanie zawału u pacjentów poddanych pomostowaniu tętnic wieńcowych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Coraz większą rolę w tym zakresie pełnią oznaczenia markerów biochemicznych. Jednak w związku ze specyfiką operacji kardiochirurgicznych rozpoznanie zawału okołoperacyjnego z zastosowaniem oznaczeń markerów biochemicznych jest znacznie trudniejsze niż rozpoznanie zawału u pacjentów nieoperowanych. Markery biochemiczne, pomimo ogromnej roli jaką pełnią w rozpoznawaniu uszkodzenia myocardium oraz zaburzeń hemodynamicznych w okresie okołoperacyjnym, nie dają możliwości różnicowania pomiędzy zawałem serca z powodu niedrożności pomostu, a uszkodzeniem komórek serca z innych powodów. Operacja kardiochirurgiczna wiąże się z uszkodzeniem mięśnia sercowego, którego mechanizmy mogą być różne i wynikać z takich czynników jak:

- ◆ technika operacyjna,
- ◆ niedokrwienie w wyniku niedostatecznej perfuzji, niepełnej ochrony kardiomiocytów lub anoksji podczas krążenia pozaustrojowego,
- ◆ zatory do tętnic wieńcowych bądź pomostów,
- ◆ zaawansowanie procesu chorobowego u danego pacjenta⁹⁸.

Markerami charakteryzującymi się wysoką czułością i swoistością diagnostyczną w ocenie stopnia okołoperacyjnego uszkodzenia serca są troponiny. Nie tylko troponina T, ale również troponina I są czułymi i swoistymi markerami niedokrwienia serca podczas operacji pomostowania tętnic wieńcowych⁹⁹. Wydaje się, że ze względu na większą swoistość dla mięśnia sercowego troponina I może być nawet lepszym markerem niż troponina T w diagnozowaniu okołoperacyjnego uszkodzenia serca¹⁰⁰. Pomiar stężenia cTnI pozwala na rozpoznanie uszkodzenia nawet niewielkiej liczby kardiomiocytów¹⁰¹. Podwyższone stężenie troponin po operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym ma również wartość prognostyczną, gdyż koreluje z gorszym stanem chorego po operacji i wyższą śmiertelnością¹⁰².

Wzrost stężenia troponin w wyniku operacji kardiochirurgicznej może być wynikiem nie tylko uszkodzenia serca na skutek zawału lub nieefektywnej protekcji serca podczas zabiegu, ale również sam zabieg kardiochirurgiczny przyczynia się do kilkukrotnego wzrostu stężenia troponin przekraczającego wartość stężenia przyjętą za punkt odcięcia (wartość decyzyjna) dla rozpoznania zawału w kardiologii nieinterwencyjnej. W przypadku troponin nie posługujemy się zakresem wartości prawidłowych rozumianym jako zbiór wartości zawartych w przedziale wyznaczonym przez wartość średnią i zakres dwóch odchyłeń standardowych wokół średniej, gdyż sercowe izoformy troponin nie występują we krwi w warunkach prawidłowych, a oznaczane minimalne wartości ich stężeń wynikają z granicy wykrywalności danej metody (czułości metody). Z tego powodu za wartość stężenia służącą do rozpoznania zawału serca przyjmuje się wartość stężenia 99-tego percentyla dla populacji ludzi zdrowych. W przypadku cTnT za wartość odcięcia dla rozpoznania zawału serca przyjęto wartość stężenia wynoszącą 0,03 ng/ml, natomiast dla cTnI wartość decyzyjna w zależności od metody oznaczania mieści się w przedziale 0,012-0,4 ng/ml¹⁰³. W przypadku pacjentów z CABG również konieczne byłoby przyjęcie odpowiednich wartości odcięcia dla troponin pozwalających na rozpoznanie zawału okołoperacyjnego, co nie należy do prostych zadań analitycznych.

Według Lehrke i wsp.¹⁰⁴ wartości stężeń troponiny T przekraczające 0,46 ng/ml były związane z jedenastokrotnie wyższym ryzykiem ostrych zaburzeń hemodynamicznych oraz z około siedmiokrotnie wyższym ryzykiem zgonu pacjenta. Natomiast według innych autorów stężenia cTnT przekraczające 3 ng/ml są już niezależnym czynnikiem ryzyka okołoperacyjnego zatoru tętnic wieńcowych¹⁰⁵.

Również w przypadku troponiny I proponowane przez licznych autorów wartości odcięcia dla rozpoznania zawału okołoperacyjnego różnią się, co może wynikać ze stosowania różnych metod oznaczania stężeń cTnI oraz czasu po zabiegu operacyjnym, w którym zostało wykonane oznaczenie. Gensini i wsp.¹⁰⁶ przyjęli wartość stężenia troponiny I wynoszącą 9,2 ng/ml dla odróżnienia pacjentów z okołoperacyjnym zawałem serca od pacjentów bez zawału. Natomiast Sadony i wsp.¹⁰⁷ zaproponowali wartości odcięcia troponiny I w 8, 12 i 24 godzinie po CABG, które wynosiły odpowiednio: 6,5 ng/ml, 9,8 ng/ml i 11,6 ng/ml. Według Noory i wsp.¹⁰⁸ stężenie troponiny I przekraczające 15 ng/ml w 30-48 godzinie po zabiegu było najbardziej diagnostycznym stężeniem pozwalającym na rozpoznanie zawału z czułością diagnostyczną wynoszącą 100% i swoistością diagnostyczną wynoszącą 91%.

W obecnej pracy wykazano, że pacjenci z okołoperacyjnym zawałem serca mieli w 8, 12, 24 i 72 godzinie po operacji kilkukrotnie wyższe wartości średnich stężeń

troponiny I w porównaniu do pacjentów bez zawału. Natomiast przed operacją średnie wartości stężenia troponiny I w obu tych grupach nie wykazywały różnic. Maksymalne średnie stężenie troponiny I u pacjentów bez zawału występowało w 8 godzinie po operacji, a następnie obserwowano spadek średnich wartości stężeń. W 72 godzinie po operacji średnie stężenie troponiny I było niższe od wartości obserwowanej w tej grupie przed operacją. Natomiast w przypadku pacjentów z zawałem maksymalne średnie stężenie troponiny I stwierdzono dopiero w 24 godzinie po operacji, jednak już od 8 godziny średnie wartości stężeń cTnI w tej grupie były kilkukrotnie wyższe niż u pacjentów bez zawału. W 72 godzinie po operacji nie następował wyraźny spadek wartości średniej cTnI, a obserwowana wartość była nadal sześciokrotnie wyższa od wartości wyjściowej. Podobne zmiany obserwowali Fellali i wsp.¹⁰⁹, którzy najwyższe stężenie troponiny I u pacjentów bez zawału okołoperacyjnego otrzymali w 12 godzinie po CABG, natomiast u pacjentów z zawałem w 24 godzinie.

Fransen i wsp.¹¹⁰ wykazali, że stężenia cTnT u pacjentów z zawałem okołoperacyjnym wzrastały w okresie od 4 do 20 godziny od rozpoczęcia CABG w stosunku do pacjentów bez zawału, u których stężenie cTnT po 4 godzinach od rozpoczęcia operacji zaczynało powoli spadać. Ci sami autorzy obserwowali, że w grupie pacjentów z zawałem stężenie cTnT w 20 godzinie od rozpoczęcia CABG było ponad sześciokrotnie wyższe w porównaniu do pacjentów bez zawału. Wartości stężeń troponin są wypadkową uszkodzenia kardiomiocytów u wszystkich pacjentów i ustalenie punktu odcięcia na tej podstawie nie ma podstaw ani klinicznych ani analitycznych. Analizując jednak zakresy wartości uzyskiwanych w poszczególnych czasach można jednoznacznie stwierdzić, że u osób bez zawału okołoperacyjnego nie uzyskano wartości powyżej 5,5 ng/ml. Z kolei w grupie osób z zawałem w 8, 12 i 16 godzinie po CABG nie uzyskano wartości poniżej 3 ng/ml. Można pokusić się zatem, o ustalenie zakresu wartości „szarej strefy” pomiędzy 3,0 a 5,5 ng/ml, a także o stwierdzenie, że u chorych z wartością stężenia troponiny I poniżej 3 ng/ml zawał okołoperacyjny jest mało prawdopodobny. Na podstawie przeprowadzonej analizy krzywych ROC wykazano, że najwyższa wartość stężenia troponiny I pozwalająca na rozpoznanie zawału z wysoką czułością (94%) i swoistością diagnostyczną (77%) wynosi 5,50 ng/ml i dotyczy 8 godziny po zabiegu. Natomiast od 12 godziny po zabiegu wartości odcięcia dla cTnI były niższe niż 3,0 ng/ml przy zachowaniu tej samej czułości diagnostycznej i wyższej swoistości diagnostycznej (czułość diagnostyczna 94%, swoistość diagnostyczna 85% dla wartości stężenia cTnI wynoszącej 2,94 ng/ml w 24 godzinie oraz 94% i 92% dla wartości stężenia cTnI wynoszącej 1,98 w 48 godzinie po CABG). W 72 godzinie po zabiegu punkt odcięcia cTnI

dla rozpoznania zawału wynosił 0,7 ng/ml (czułość diagnostyczna 94%, swoistość diagnostyczna 100%).

Innym markerem przydatnym w ocenie upośledzenia funkcji serca podczas operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym jest peptyd natriuretyczny typu B. Jednak przyczyny wzrostu stężenia BNP są inne niż w przypadku zmian stężenia troponin. BNP jest parametrem hemodynamicznym, którego wzrost stężenia jest wynikiem upośledzonej kurczliwości głównie lewej komory serca. Stężenie peptydu natriuretycznego typu B koreluje ze stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego również podczas operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym, dlatego mógłby on być markerem użytecznym w diagnozowaniu okołoperacyjnego zawału serca. Jednak w dostępnej literaturze niewiele jest danych na ten temat.

U pacjentów, u których stwierdzono okołoperacyjny zawał serca stężenie BNP w 24, 48 i 72 godzinie po operacji pomostowania tętnic wieńcowych było znamienne wyższe w porównaniu do pacjentów, u których zawału nie stwierdzono¹¹¹. Według Morimoto i wsp.¹¹² wzrost stężenia BNP rozpoczynał się około 12 godzin po operacji pomostowania tętnic wieńcowych osiągając najwyższą wartość w 24 godzinie po operacji, a następnie w okresie 3 tygodni stężenie BNP obniżało się do wartości stężenia uzyskanego przed zabiegiem. Według tych samych autorów stężenie peptydu natriuretycznego typu B w 24 godzinie po operacji korelowało ze stężeniem obserwowanym u tych pacjentów przed operacją. Może to sugerować, że wartość stężenia peptydu natriuretycznego typu B przed operacją może być czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrej niewydolności serca po operacji.

W przeprowadzonych w obecnej pracy badaniach wykazano, że średnie wartości stężeń peptydu natriuretycznego typu B były znamienne wyższe w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po operacji u pacjentów z zawałem okołoperacyjnym w stosunku do pacjentów, u których zawału nie stwierdzono. Wykazano również istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnim stężeniem BNP przed operacją u pacjentów bez zawału okołoperacyjnego w stosunku do pacjentów z zawałem, co może mieć znaczenie w stratyfikacji ryzyka. Podobnie jak Morimoto i wsp.¹¹² najwyższą średnią wartość stężenia BNP u pacjentów z zawałem obserwowano w 24 godzinie po operacji. Jednak jak dotąd nieznana jest wartość stężenia BNP, która mogłaby posłużyć za punkt odcięcia dla rozpoznania zawału w okresie okołoperacyjnym. Tak jak w przypadku troponiny I można poddać analizie zakresy stężeń BNP uzyskane w poszczególnych punktach czasowych po zabiegu. W przeciwieństwie jednak do troponiny I zakresy stężeń bardziej się nakładały, mimo że średnie wartości stężeń BNP od 8 godziny po zabiegu były co

najmniej dwukrotnie wyższe u chorych z zawałem w porównaniu do chorych bez zawału. Zmiany stężenia BNP, który jest częścią układu hormonalnego człowieka bardziej zależą od indywidualnego pacjenta i są odzwierciedleniem reakcji organizmu, a nie skutkiem uszkodzenia kardiomiocytów, jak to ma miejsce w przypadku troponin. Innymi słowy, BNP to parametr bardziej podatny na zmiany adaptacyjne i trudno na podstawie obecnych danych sugerować jego istotną rolę w diagnostyce zawału okołoperacyjnego.

Zawał serca¹¹³ oraz operacje kardiochirurgiczne w krążeniu pozaustrojowym (CABG)¹¹⁴, podobnie jak wiele innych ciężkich chorób układowych, mogą przyczyniać się do wystąpienia zespołu niskiej T_3 (low T_3 syndrome). Laboratoryjną cechą tego zespołu jest niskie stężenie T_3 , prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie T_4 i podwyższone stężenie rT_3 przy prawidłowym lub nieco obniżonym stężeniu TSH. Prawdopodobną przyczyną tych zmian jest obniżona aktywność 5'-dejodynazy typu 1 w wątrobie i nerkach oraz upośledzony transport T_4 do wątroby spowodowany spadkiem stężenia białek transportujących. Niedobór 5'-dejodynazy typu 1 przyczynia się do ograniczenia konwersji T_4 do T_3 w tkankach przy jednocześnie zwiększonym wytwarzaniu rT_3 . Wzrost stężenia nieaktywnej rT_3 związany jest nie tylko z nadmiernym jej wytwarzaniem, ale także z upośledzoną degradacją w wyniku dalszej dejodynacji. W zespole niskiej T_3 obserwuje się także podwyższone stężenie kortyzolu i adrenaliny oraz obniżone stężenie albuminy szczególnie u chorych w starszym wieku. Ponadto, zaobserwowano zmiany stężeń cytokin takich jak interleukina-6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) i interferon α (INF- α)¹¹⁵. Podwyższone stężenie wymienionych cytokin koreluje ujemnie ze stężeniem T_3 i dodatnio ze stężeniem rT_3 . Wystąpienie podobnych zmian u osób zdrowych, którym podano IL-6 było dowodem na to, że cytokiny mają wpływ na stężenie hormonów tarczycy¹¹⁶. Przypuszcza się, że cytokiny mogą zmieniać aktywność wątrobowej 5'-dejodynazy typu 1, jednak ich rola w regulacji obwodowego metabolizmu hormonów tarczycy nie jest do końca poznana. IL-6 wywiera również hamujący wpływ na transkrypcję genów dla białek nośnikowych (TBG, TBPA i albuminy), co ogranicza transport T_4 do wątroby. Zespół niskiej T_3 prawdopodobnie jest odpowiedzią organizmu na sytuacje stresowe np. operacje chirurgiczne. Występuje najczęściej u chorych w starszym wieku, u których wiąże się z dłuższą hospitalizacją i wyższą śmiertelnością pooperacyjną¹¹⁷. Przypuszcza się, że wystąpienie zespołu niskiej T_3 związane jest z mechanizmem kompensacyjnym organizmu mającym na celu ograniczenie zużycia energii¹¹⁸.

U pacjentów z zawałem serca obserwowano obniżone stężenie trijodotyroniny i podwyższone stężenie odwrotnej trijodotyroniny (rT_3) w zależności od stopnia

uszkodzenia mięśnia sercowego¹¹⁹. Większy spadek stężeń T_3 obserwowano u chorych z zawałami serca przebiegającymi z powikłaniami w stosunku do wartości stężeń T_3 występujących u chorych z zawałami przebiegającymi bez powikłań. Dlatego też wielkość spadku stężenia trijodotyroniny może mieć znaczenie nie tylko w ocenie stopnia uszkodzenia serca, ale również może mieć wartość prognostyczną. Friberg i wsp.¹²⁰ stwierdzili, że u pacjentów, u których stwierdzono zgon w ciągu roku po zawale serca, średnie stężenie T_3 było niższe bezpośrednio po zawale w porównaniu do pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok.

Zmiany charakterystyczne dla zespołu niskiej T_3 występują również u pacjentów poddanych operacjom kardiochirurgicznym. Według Cerillo i wsp.¹²¹ w wyniku operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym o niepowikłanym przebiegu dochodziło do spadku stężeń T_3 i fT_3 oraz do zmian stężeń T_4 , fT_4 i TSH. Zmiany stężeń hormonów tarczycy utrzymywały się kilka dni po CABG i korelowały ze stanem klinicznym chorych. Przypuszcza się, że operacja pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym nie jest jedyną przyczyną spadku stężenia trijodotyroniny obserwowanego u pacjentów poddanych tej operacji, u których wystąpił okołoperacyjny zawał serca. Jednak nie ma w literaturze danych dotyczących zmian stężeń hormonów tarczycy podczas operacji pomostowania tętnic wieńcowych powikłanej zawałem okołoperacyjnym.

Przeprowadzone w obecnej pracy badania wykazały, że po operacji pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym następował statystycznie znamieny spadek stężenia wolnej trijodotyroniny w stosunku do stężenia uzyskanego przed operacją zarówno u pacjentów, którzy przeszli zawał okołoperacyjny jak i tych, u których zawału nie stwierdzono. Jednak średnie wartości stężeń trijodotyroniny po operacji były niższe w grupie pacjentów z zawałem w porównaniu do pacjentów bez zawału, chociaż różnice te nie były znamienne statystycznie. Najniższe wartości stężeń trijodotyroniny obserwowano u wszystkich chorych w 24 godzinie po operacji. W przypadku tyroksyny średnie wartości stężeń uzyskane po operacji pomostowania tętnic wieńcowych nie różniły się od średnich wartości stężeń obserwowanych przed zabiegiem zarówno u pacjentów z zawałem okołoperacyjnym jak i bez zawału. Również nie wykazano znamienych różnic pomiędzy średnimi wartościami stężeń wolnej tyroksyny w obu grupach zarówno przed operacją jak i po operacji.

Natomiast w przypadku TSH najwyższe wartości stężeń obserwowano przed operacją. Były one statystycznie znamienne wyższe ($p < 0.03$) u pacjentów z zawałem okołoperacyjnym w porównaniu z pacjentami, którzy nie przeszli zawału w okresie

okołooperacyjnym. Po operacji następował spadek wartości stężeń TSH w obu grupach. Najniższe wartości zaobserwowano w 24 godzinie po operacji, jednak nie różniły się one znamienne w obu grupach.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano, że zmiany stężeń hormonów tarczycy i TSH u chorych poddanych operacjom pomostowania tętnic wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym są większe u pacjentów, u których rozpoznano okołooperacyjny zawał serca w stosunku do pacjentów, u których zawału nie stwierdzono, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie.

U każdego z pacjentów bez zaburzeń sercowo-naczyniowych i z prawidłową funkcją tarczycy stężenie BNP mieściło się w zakresie wartości prawidłowych. Natomiast, w przypadku około 24% pacjentów bez stwierdzonych zaburzeń sercowo-naczyniowych, ale z nadczynnością tarczycy, wartości stężeń BNP przekraczały wartości prawidłowe. U około 16% wykazano wartości przekraczające 100 pg/ml, a więc przewyższały wartość uznawaną za punkt odcięcia. Tylko u około 60% tych pacjentów wartości stężeń BNP mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Wyjaśnienie tych wyników może być dwojakie. Po pierwsze, czułość badania klinicznego była zbyt niska. Z drugiej strony, zaburzenia regulacji osi hormonalnej z udziałem BNP są częstsze u chorych z nadczynnością tarczycy. Bez względu na próbę wyjaśnienia takich wyników, należy zwracać większą uwagę na zaburzenia sercowo – naczyniowe w tej grupie chorych. Nie jest to równoznaczne z sugestią oznaczania stężenia BNP u chorych z nadczynnością tarczycy, ale w wątpliwych sytuacjach klinicznych, oznaczenie stężenia BNP może być przydatne.

Reasumując, funkcja tarczycy u chorych leczonych operacyjnie (pomostowanie aortalno – wieńcowe w krążeniu pozaustrojowym) jest prawidłowa przed zabiegiem. Zmiany hormonalne w okresie okołooperacyjnym są z jednej strony wynikiem zabiegu, a z drugiej jego ciężkością, co odzwierciedlają wyniki oznaczeń fT_3 i TSH. Oznaczenie TSH i fT_3 w wątpliwych przypadkach może być bardzo pomocne.

6. Wnioski

1. Stężenie troponiny I koreluje ze stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CABG) i powinno być oznaczane u tych chorych w celu potwierdzenia zawału okołoperacyjnego.
2. Stężenie peptydu natriuretycznego typu B odzwierciedla funkcję lewej komory serca u pacjentów z CABG, ale ocena zmian dynamicznych BNP w okresie okołoperacyjnym może mieć tylko wartość pomocniczą w diagnozowaniu zawału okołoperacyjnego.
3. Pomiar stężenia TSH przed zabiegiem może być dodatkowym markerem prognostycznym zawału okołoperacyjnego u chorych poddanych CABG.

7. Streszczenie

Hormony tarczycy wywierają istotny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Przyspieszają tętno, zwiększają kurczliwość mięśnia sercowego, zmniejszają obwodowy opór naczyniowy oraz zwiększają objętość krwi krążącej, co prowadzi do zwiększenia pojemności minutowej serca. Zmiany stężeń hormonów tarczycy mogą wynikać z zaburzeń czynności gruczołu tarczowego lub mogą być efektem chorób pozatarczycowych. Przykładem jest zespół niskiej T_3 występujący w ciężkich chorobach układowych, w wyniku operacji chirurgicznych w tym kardiochirurgicznych oraz ostrych i przewlekłych chorób serca takich jak zawał czy niewydolność serca. U chorych z zawałem stężenie T_3 spada proporcjonalnie do stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego. Większy spadek stężeń T_3 obserwuje się w zawałach serca przebiegających z powikłaniami w stosunku do stężeń T_3 występujących w zawałach bez powikłań. Po operacji kardiochirurgicznej zmiany stężeń hormonów tarczycy utrzymują się kilka dni i korelują ze stanem klinicznym chorych.

Innymi markerami pozwalającymi na ocenę stopnia uszkodzenia serca są BNP i troponiny. Stężenie BNP wydzielanego głównie z komór serca koreluje z wielkością frakcji wyrzutowej, a tym samym odzwierciedla funkcję lewej komory. W zawałe serca obserwuje się wzrost stężenia BNP we krwi, którego wielkość uzależniona jest od rozległości zawału. Wzrost stężenia BNP w wyniku zabiegów kardiochirurgicznych w krążeniu pozaustrojowym jest proporcjonalny do stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego podczas operacji, dlatego może okazać się użytecznym markerem w diagnozowaniu okołoperacyjnego zawału serca. Kolejnym markerem pozwalającym z wysoką czułością i swoistością diagnostyczną ocenić stopień okołoperacyjnego uszkodzenia serca jest cTnI. Zawał serca jest jedną z częstszych komplikacji występujących podczas operacji kardiochirurgicznych, lecz jego rozpoznanie jest znacznie trudniejsze u chorych poddanych CABG niż u pacjentów nieoperowanych. W związku z rosnącą liczbą pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym poszukuje się prostych markerów, które umożliwiałyby z wysoką czułością i swoistością diagnostyczną rozpoznanie okołoperacyjnego zawału serca.

Celem pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia BNP i cTnI w diagnozowaniu zawału okołoperacyjnego, a także ocena przebiegu zmian stężenia fT_3 , fT_4 i TSH oraz ustalenie wartości diagnostycznej tych zmian przed i po zabiegu u chorych poddanych CABG.

Badaniem zostało objętych 40 chorych w wieku od 49 do 78 lat poddanych planowym zabiegom CABG. Chorych podzielono na dwie grupy: grupa I (n=20), chorzy bez zawału serca w okresie okołoperacyjnym, grupa II (n=20), chorzy z zawałem w okresie do 72 godzin po CABG. Wszystkim chorym poddanym CABG pobierano krew przed zabiegiem (czas „0”) oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po operacji. W zebranych próbkach krwi oznaczano stężenia następujących parametrów: TSH, fT_3 , fT_4 oraz cTnI i BNP. Stężenia TSH, fT_3 i fT_4 oznaczano tylko w 8, 12, 24 i 72 godzinie po CABG, natomiast cTnI i BNP oznaczano we wszystkich wyżej wymienionych czasach.

Grupę III (n=40) stanowili pacjenci w wieku 49 do 71 lat, u których nie stwierdzono zaburzeń sercowo-naczyniowych. Pacjentów tych podzielono na dwie grupy: grupa IIIa (n=20), osoby z prawidłową funkcją tarczycy, grupa IIIb (n=20), chorzy z nadczynnością tarczycy. Oznaczenie stężenia parametrów tarczycowych oraz cTnI i BNP zostało u tych pacjentów wykonane jednokrotnie. Oznaczenia wykonywano metodami immunochemicznymi.

Najwyższą średnią wartość stężenia fT_3 dla obu grup uzyskano przed zabiegiem operacyjnym. W tym czasie średnie wartości stężenia fT_3 uzyskane dla grupy I i II nie różniły się i mieściły się w zakresie wartości prawidłowych. Po zabiegu stwierdzono spadek średnich wartości stężenia fT_3 w obu grupach. Pomimo, że obniżenie to było większe w grupie II w porównaniu do grupy I, jednak różnice nie były istotne statystycznie. W obu grupach średnie wartości stężenia fT_3 uzyskane w 12, 24 i 72 godzinie po CABG były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do średniej wartości uzyskanej przed zabiegiem ($p < 0.001$ we wszystkich przypadkach). Najniższą średnią wartość stężenia fT_3 uzyskano dla obu grup w 24 godzinie po zabiegu. W 72 godzinie po zabiegu dla obu grup stwierdzono wyższe średnie stężenie fT_3 w porównaniu do wartości uzyskanej w 24 godzinie, ale tylko dla grupy I różnica była istotna statystycznie ($p < 0.001$).

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami stężeń fT_4 uzyskanymi w grupie I i grupie II ani przed zabiegiem operacyjnym ani w żadnym punkcie czasowym po zabiegu.

Przed zabiegiem operacyjnym obserwowano najwyższe średnie wartości stężeń TSH w obu grupach, lecz były w granicach wartości prawidłowych. Tylko w tym czasie wartości stężeń TSH były statystycznie istotnie wyższe w grupie II w porównaniu z grupą I ($p < 0.03$). Po zabiegu średnie wartości dla obu grup w każdym punkcie czasowym nie różniły się. W grupie II średnie wartości stężeń TSH uzyskane w 8, 12, 24 i 72 godzinie po zabiegu były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do średniej wartości uzyskanej przed zabiegiem ($p < 0.04$, $p < 0.002$, $p < 0.001$, $p < 0.003$). Natomiast w grupie I różnice

znamiennie statystycznie uzyskano tylko w 12 ($p<0.001$) i 24 ($p<0.002$) godzinie po zabiegu.

Najniższe średnie wartości stężenia BNP obserwowano przed zabiegiem. U chorych z grupy I średnie stężenie BNP w tym czasie było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do chorych z grupy II ($p<0.05$). Począwszy od 8 godziny po zabiegu następował wzrost stężenia BNP w obu grupach. Najwyższą średnią wartość stężenia BNP w grupie I obserwowano w 16 godzinie po zabiegu, natomiast w grupie II w 24 godzinie. Zarówno w grupie I jak i II średnie wartości stężeń BNP uzyskane po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe od średnich wartości obserwowanych przed zabiegiem ($p<0.001$ we wszystkich przypadkach). W przeciwieństwie do chorych z grupy I, u chorych z grupy II średnia wartość stężenia BNP w 72 godzinie po zabiegu była wyższa w stosunku do średniej wartości uzyskanej w 48 godzinie po zabiegu. Jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Średnie wartości stężeń BNP we wszystkich punktach czasowych po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe w grupie II względem wartości średnich uzyskanych w tych samych czasach w grupie I ($p<0.01-0.001$).

Przed zabiegiem operacyjnym średnia wartość stężenia cTnI uzyskana dla grupy II była nieznacznie wyższa w porównaniu do grupy I, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Średnie wartości stężeń cTnI we wszystkich punktach czasowych po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe w grupie II względem wartości średnich uzyskanych w tych samych czasach w grupie I ($p<0.001$). Najwyższą średnią wartość stężenia cTnI w grupie I obserwowano w 8 godzinie po zabiegu natomiast w grupie II w 24 godzinie. W grupie I tylko w 8 godzinie po zabiegu średnie stężenie cTnI było istotnie statystycznie wyższe od średniej obserwowanej przed zabiegiem ($p<0.01$), natomiast w 48 i 72 godzinie po zabiegu średnie stężenia cTnI u tych chorych były istotnie statystycznie niższe od obserwowanych przed zabiegiem ($p<0.001$). W przeciwieństwie do grupy I, w grupie II średnie wartości stężeń cTnI uzyskane we wszystkich punktach czasowych po zabiegu były istotnie statystycznie wyższe od wartości średniej uzyskanej przed zabiegiem ($p<0.01-p<0.001$).

U pacjentów bez zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz z prawidłową funkcją tarczycy średnie wartości stężeń TSH, fT_3 i fT_4 oraz BNP były w zakresie wartości prawidłowych, natomiast stężenie troponiny I było poniżej czułości metody ($<0,01$ ng/ml).

Średnie wartości stężeń TSH, fT_3 i fT_4 obserwowane u pacjentów z nadczynnością tarczycy, u których nie stwierdzono zaburzeń sercowo – naczyniowych były charakterystyczne dla tego typu schorzenia. Wartości stężeń BNP w tej grupie pacjentów mieściły się w zakresie od 5 do 217 pg/ml. Jednak u ponad 60% pacjentów wartość

stężenia BNP wynosiła poniżej 18 pg/ml. Wszyscy pacjenci w tej grupie mieli prawidłowe stężenie cTnI mieszczące się w zakresie wartości 0,01-0,03 ng/ml.

Wnioski:

1. Stężenie troponiny I koreluje ze stopniem uszkodzenia mięśnia sercowego u chorych poddanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CABG) i powinno być oznaczane u tych chorych w celu potwierdzenia zawału okołoperacyjnego.
2. Stężenie peptydu natriuretycznego typu B odzwierciedla funkcję lewej komory serca u pacjentów z CABG, ale ocena zmian dynamicznych BNP w okresie okołoperacyjnym może mieć tylko wartość pomocniczą w diagnozowaniu zawału okołoperacyjnego.
3. Pomiar stężenia TSH przed zabiegiem może być dodatkowym markerem prognostycznym zawału okołoperacyjnego u chorych poddanych CABG.

Summary

Thyroid hormones have many effects on the heart and cardiovascular system. They have inotropic and chronotropic effects, decrease systemic vascular resistance and increase blood volume. The combination of these effects results in an increased cardiac output. Abnormalities in thyroid homeostasis can occur in a variety of non thyroid diseases such as sepsis, myocardial infarction, cardiac surgery (i.e. cardiopulmonary artery bypass grafting, CABG) and other severe illnesses. In patients with myocardial infarction the rate of T_3 decrease is proportional to the severity of cardiac damage. The decrease in plasma T_3 concentration is greater in patients with complicated as compared to those with uncomplicated infarct. After CABG the altered metabolism of thyroid hormones may persist for several days and correlates with surgical outcome.

BNP and cardiac troponin I (cTnI) are the markers correlated with the degree of cardiac damage. BNP, secreted mainly by cardiac ventricles, is inversely related to left ventricle ejection fraction. The increase of BNP concentration in the blood after acute myocardial infarction is proportional to the severity of infarction. The CABG causes increased secretion of BNP by the heart proportional to the degree of cardiac damage during the operation. That is why BNP can be used as an indicator of perioperative myocardial infarction (PMI). CTnI is a marker assessing the degree of myocardial damage caused by cardiac surgery with high sensitivity and specificity. PMI is one of the most serious complications after CABG and is associated with a substantial increase of postoperative morbidity and mortality as well as with a poor long-term outcome. Early diagnosis of PMI is difficult in patients undergoing CABG. An increasing number of patients with CABG are the main reason for looking for the best biochemical marker, which would be useful to diagnose PMI with high diagnostic sensitivity and specificity.

The aim of the study was:

- The evaluation of suitability of the measurement of BNP and cTnI concentration for diagnosing PMI,
- the evaluation of changes in fT_3 , fT_4 and TSH concentrations,
- the assessment of diagnostic value of these changes before and after surgery in patients undergoing CABG.

The study included 40 patients selected to CABG (33 men and 7 women, of age between 49-79 years). These patients were divided into two groups: group I (n=20), the

patients without PMI, group II (n=20), the patients having PMI up to 72 hours after surgery. The measurements of cTnI and BNP were performed before surgery ("0") and 8, 12, 16, 24, 48 and 72 hours after surgery in all the patients who underwent CABG. The plasma fT₃, fT₄ and TSH concentrations were measured before surgery ("0") and 8, 16, 24 and 72 hours after surgery.

Group III (n=40) included patients (of age between 49-71 years) without cardiovascular disturbances. All these patients were divided into two subgroups: subgroup IIIa (n=20), the patients in euthyroid state, subgroup IIIb (n=20), the hyperthyroid patients. In these subgroups plasma fT₃, fT₄, TSH, BNP and cTnI concentrations were measured only once. All tests were performed by immunochemical methods.

In each group of patients undergoing CABG the highest mean values of fT₃ were observed before surgery. The mean values of fT₃ concentration obtained for group I and II did not differ and were within a reference range. After the surgery the decrease of mean plasma fT₃ concentration was observed in all groups. The decrease was greater in group II as compared to group I but the differences were not statistically significant at any point of time. In each group the mean plasma fT₃ levels obtained at 12, 24 and 72 hour after CABG were significantly lower than the mean fT₃ levels observed before surgery (p<0.001 at each time point). The lowest mean fT₃ concentration was obtained at 24th hour after surgery for groups I and II. At 72nd hour after CABG higher mean fT₃ concentration than at 24th hour after surgery in all groups was observed, but only for group I this difference was statistically significant (p<0.001).

The mean values of fT₄ were similar before and after surgery in all groups and did not differ significantly.

The highest mean TSH levels were observed before surgery for all groups, but they were within a reference range. Only at this point of time the mean TSH value in group II was significantly higher than in group I (p<0.03). After surgery, the mean value of TSH was similar for groups I and II. In group II the mean TSH concentrations obtained at 8th, 12th, 24th and 72nd hour after surgery were significantly lower than the mean value observed before surgery (p<0.04, p<0.002, p<0.001, p<0.003 respectively). Statistically significant differences in group I were obtained only at 12th (p<0.001) and at 24th hour (p<0.002) after CABG.

The lowest values of mean BNP concentrations were observed before surgery. At this time the mean BNP level in group I was significantly lower than that in group II (p<0.05). From 8th hour after surgery the increase of BNP level was observed in all

groups. The mean value of BNP in group I was the highest at 16th hour after surgery, while in group II at 24th hour. In each group the mean values of BNP obtained after surgery were significantly higher than the mean value of BNP obtained before surgery ($p < 0.001$ at each time point). Unlike the patients of group I, patients of group II had the mean BNP level at 72nd hour after surgery higher than the mean BNP value obtained at 48th hour after CABG, but this difference was not significant. The mean values of BNP obtained after surgery in group II were significantly higher than the mean value obtained at the same point of time in group I ($p < 0.01$ to $p < 0.001$ respectively).

Before CABG the mean cTnI value observed for group II was slightly higher than the mean value obtained for group I, but this difference was not statistically significant. The mean values of cTnI obtained after surgery in group II was significantly higher than the mean value obtained at the same point of time in group I ($p < 0.001$). The highest mean value of cTnI in group I was observed at 8th hour after surgery, whereas in group II at 24th hour. In group I only at 8th hour after surgery the mean cTnI level was significantly higher than the mean value observed before surgery ($p < 0.01$), whereas at 48th and at 72nd hour after surgery the mean value of cTnI in this group was significantly lower as compared to the mean value obtained before surgery ($p < 0.001$). Unlike in group I, in group II the mean cTnI values at each point of time after CABG were significantly higher than the mean value obtained before surgery ($p < 0.01$ - $p < 0.001$).

In euthyroid patients without cardiovascular disturbances the mean values of TSH, fT₃, fT₄ and BNP were within the reference range, while the mean cTnI level was below the sensitivity of method ($< 0,01$ ng/ml).

The mean values of TSH, fT₃ and fT₄ obtained in hyperthyroid patients without cardiovascular disturbances were typical for this condition. The values of BNP concentrations in this group were between 5 and 217 pg/ml. However, more than 60% of patients have the BNP concentration lower than 18 pg/ml. In all the patients of this group the cTnI concentrations were within the reference range (0,01-0,03).

Conclusion:

1. The cardiac troponin I level correlates with the degree of myocardial damage in patients undergoing CABG and should be measured for the purpose of confirmation of PMI.

2. The BNP level reflects the left ventricle function in patients undergoing CABG, but the evaluation of the changes of BNP concentration in perioperative time can have only supportive value in diagnostic of PMI.
3. The measurement of TSH concentration before surgery can be used as an additional, prognostic marker of PMI in patients undergoing CABG.

8. Piśmiennictwo

- ¹ Kim PS, Arvan P „Folding and assembly of newly synthesized thyroglobulin occurs in a pre-Golgi compartment”. *J Biol Chem* 1991; 266: 12412-18.
- ² Xiao S, Dorris ML, Rawitch AR, Taurog A „Selectivity in tyrosyl iodination sites in human thyroglobulin”. *Arch Biochem Biophys* 1996; 334: 284–94.
- ³ Carrasco N „Iodide transport in the thyroid gland”. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1154: 65-82.
- ⁴ Russo D, Bulotta S, Bruno R i wsp. „Sodium/iodide symporter (NIS) and pendrin are expressed differently in hot and cold nodules of thyroid toxic multinodular goiter”. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 591-97.
- ⁵ Taurog A, Dorris ML, Doerge DR „Mechanism of simultaneous iodination and coupling catalyzed by thyroid peroxidase”. *Arch Biochem Biophys* 1996; 330: 24–32.
- ⁶ Penel C, Gruffat D, Alquier C, i wsp. „Thyrotropin chronically regulates the pool of thyroperoxidase and its intracellular distribution: a quantitative confocal microscopic study”. *J Cell Physiol* 1998;174: 160-69.
- ⁷ Vijlder JJ, Hortog MT „Anionic iodotyrosine residues are required for iodothyronine synthesis”. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 227-31.
- ⁸ Kohrle J, Spanka M, Imscher K i wsp. „Flavonoid effects on transport, metabolism and action of thyroid hormones”. *Prog Clin Biol Res* 1988; 280: 323-40.
- ⁹ Berry MJ, Banu L, Chen YY i wsp. „Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region”. *Nature* 1991; 353: 273–76.
- ¹⁰ Janssen OE, Golcher H, Grasberger H i wsp. „Characterization of T₄-binding globulin cleaved by human leukocyte elastase”. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1217-22.
- ¹¹ Refetoff S, Robin NI, Fang VS „Parameters of thyroid function in serum of 16 selected vertebrate species: A study of PBI, serum T₄, free T₄, and the pattern of T₄ and T₃ binding to serum proteins”. *Endocrinology* 1970; 86: 793-805.
- ¹² Lazar MA „Nuclear hormone receptors: from molecules to diseases”. *J Invest Med* 1999; 47: 364–8.
- ¹³ Katz D, Lazar MA „Dominant negative activity of an endogenous thyroid hormone receptor variant (α_2) is due to competition for binding sites on target genes”. *J Biol Chem* 1993; 268: 20904-10.
- ¹⁴ Glass CK, Holloway JM „Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor”. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1032: 157-76.
- ¹⁵ Bradley DJ, Towle HC, Young WS „Spatial and temporal expression of α - and β -thyroid hormone receptor mRNAs, including the β_2 -subtype in the developing mammalian nervous system”. *J Neurosci* 1992; 12: 2288-302.
- ¹⁶ Davis PJ, Davis FB „Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart”. *Thyroid* 2002; 12(6): 459-66.

- ¹⁷ Mutvei A, Husman B, Andersson G, Nelson BD „Thyroid hormone and not growth hormone is the principal regulator of mammalian mitochondrial biogenesis”. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 223-28.
- ¹⁸ Casas F, Rochard P, Rodier A i wsp. „A variant form of the nuclear triiodothyronine receptor c-ErbA α 1 plays a direct role in regulation of mitochondrial RNA synthesis”. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 7913–24.
- ¹⁹ Leary SC, Barton KN, Ballantyne JS „Thyroid effects of 3,5,3-triiodothyronine and 3,5-diiodothyronine on mitochondrial metabolism in the goldfish *Carassius auratus*”. *Gen Comp Endocrinol* 1996; 104: 61–66.
- ²⁰ Sterling K, Campbell GA, Brenner MA „Purification of the mitochondrial triiodothyronine (T₃) receptor from rat liver”. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 391–7.
- ²¹ Romania A, Marfella C, Lakshmanan M „Mobilization of Mg²¹ from rat heart and liver mitochondria following the interaction of thyroid hormone with adenine nucleotide translocase”. *Thyroid* 1996; 6: 513–19.
- ²² Kahaly GJ, Dillmann WH “Thyroid Hormone Action in the Heart”. *Endocrinol Rev* 2005; 26(5): 704–28.
- ²³ Park KW, Dai HB, Ojamaa K i wsp. „The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries”. *Anesth Analg* 1997; 85: 734-8.
- ²⁴ Resnick LM, Laragh JH „Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency”. *Life Sci* 1982; 30: 585-6.
- ²⁵ Brent GA „The molecular basis of thyroid hormone action”. *N Engl J Med* 1994; 331: 847–53.
- ²⁶ Harvey CB, Williams GR „Mechanism of thyroid hormone action”. *Thyroid* 2002; 12: 441–6.
- ²⁷ Klein I, Ojamaa K „Thyroid hormone and the cardiovascular system”. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
- ²⁸ Carr AN, Kranias EG „Thyroid hormone regulation of calcium cycling proteins”. *Thyroid* 2002; 12: 453–58.
- ²⁹ Dillmann WH „Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart”. *Am J Med* 1990; 88: 626-30.
- ³⁰ Morkin E „Regulation of myosin heavy chain genes in the heart”. *Circulation* 1993; 87: 1451-60.
- ³¹ Polikar R, Burger AG, Scherrer U i wsp. „The thyroid and the heart”. *Circulation* 1993; 87(5): 1435-41.
- ³² Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR i wsp. „How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation?”. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2221-4.
- ³³ Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N i wsp. „Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state”. *Am J Med* 1982; 72: 903-6.
- ³⁴ Sawin CT, Geller A, Wolf PA i wsp. „Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons”. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-52.
- ³⁵ Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T i wsp. „Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and

magnetic resonance imaging". *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1822-7.

³⁶ Franklyn JA, Gammage MD, Ramsden DB i wsp. „Thyroid status in patients after acute myocardial infarction". *Clin Sci* 1984, 67: 585-90.

³⁷ Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA „Altered hormone metabolism in advanced heart failure". *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 91-5.

³⁸ Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC i wsp. „Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure". *Am J Cardiol* 1998; 81: 443-7.

³⁹ Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG „Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy". *Am J Med* 1996; 101: 461-7.

⁴⁰ Klemperer JD, Klein I, Gomez M i wsp. „Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery". *N Engl J Med* 1995; 333: 1522-7.

⁴¹ Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K i wsp. „Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations". *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1323-9.

⁴² Mullis-Janson SL, Argenziano M, Corwin S i wsp. „A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery". *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 1128-34.

⁴³ Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD i wsp. „Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *JAMA* 1996; 275: 687-92.

⁴⁴ DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT i wsp. „A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats". *Life Sci* 1981; 28: 89-94.

⁴⁵ Sudoh T, Kangawa K, Minamino N i wsp. „A natriuretic peptide in porcine brain". *Nature* 1988; 332: 78-81.

⁴⁶ Hino J, Tateyama H, Minamino N i wsp. „Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium". *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 167: 693-700.

⁴⁷ Takeda T, Kohno M „Brain natriuretic peptide in hypertension". *Hypertens Res* 1995; 259-66.

⁴⁸ Doyama K, Fukumoto M, Takemura G i wsp. „Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria". *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1832-38.

⁴⁹ Sumida H, Yasue H, Yoshimura M i wsp. „Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction". *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1105-10.

⁵⁰ De Lemos JA, Mc Guire DK, Drazner MH „B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease". *Lancet* 2003; 362: 316-22.

⁵¹ Onuocha GN, Nicholls DP, Patterson A i wsp. „Neuropeptide secretion in exercise". *Neuropeptides* 1998; 32: 319-25.

⁵² Hama N, Itoh H, Shirakami G i wsp. „Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction". *Circulation* 1995; 92: 1558-64.

- ⁵³ Clerico A, Iervasi G, Mariani G „Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans”. *Horm Metab Res* 1999; 31: 487-98.
- ⁵⁴ Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG i wsp. „Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction”. *Circulation* 1998; 97: 1921-29.
- ⁵⁵ Wallen T, Landahl S, Hedner T i wsp. „Brain natriuretic peptide in an elderly population”. *J Intern Med* 1997; 242: 307-11.
- ⁵⁶ Jensen KT, Carsens J, Ivarsen P i wsp. „A new fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases”. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 529-40.
- ⁵⁷ Kenny AJ, Bourne A, Ingram J „Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase 24.11”. *J Biol Chem* 1993; 291: 83-88.
- ⁵⁸ Sahai A, Ganguly PK „Atrial natriuretic peptide: Pathophysiological consideration”. *Indian J Physiol Pharmacol* 1992; 36: 3-14.
- ⁵⁹ Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K i wsp. „Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide”. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
- ⁶⁰ Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL i wsp. „Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects”. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-27.
- ⁶¹ Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG i wsp. „Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study”. *JAMA* 2002; 288: 1252-59.
- ⁶² Wieczorek SJ, Bailly KR, Thomas P i wsp. „Clinical evaluation of the Triage B-type natriuretic peptide assay for the point of care testing of patients with congestive heart failure”. *Clin Chem* 2000; 46: A77.
- ⁶³ Valli N, Georges A, Corcuff JB i wsp. „Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: Comparison with radionuclide ventriculography data”. *Clin Chim Acta* 2001; 306(1-2): 19-26.
- ⁶⁴ Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P i wsp. „Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea”. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
- ⁶⁵ Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM i wsp. „Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure”. *NEJM* 2002; 347: 161-7.
- ⁶⁶ Cullough PA, Nowak RM, Cord J i wsp. „B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure”. *Circulation* 2002; 106: 416-22.

- ⁶⁷ Maeda K, Tsutamoto T, Wada A i wsp. „High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure”. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
- ⁶⁸ Tsutamoto T, Wada A, Maeda K i wsp. „Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction – comparison with angiotensin II and endothelin-1”. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799-807.
- ⁶⁹ Morita E, Yasue H, Yoshimura M i wsp. „Increased plasma level of BNP in patients with acute myocardial infarction”. *J Am Coll Cardiol* 1993; 88: 82-91.
- ⁷⁰ Arakawa N, Nakamura M, Aoki H i wsp. „Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size”. *Cardiology* 1994; 85: 334-40.
- ⁷¹ Choy AM, Darbar D, Lang CC i wsp. „Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical echographic and neurohormonal methods”. *Br Heart J* 1994; 72: 16-22.
- ⁷² Motwani JG, McAlfine H, Kennedy N i wsp. „Plasma BNP as an indicator for angiotensin - converting enzyme inhibition after myocardial infarction”. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
- ⁷³ Arakawa N, Nakamura M, Aoki H i wsp. „Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute MI”. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1656-61.
- ⁷⁴ Darbar D, Dawidson NC, Gillespie N i wsp. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentration in patients with acute myocardial infarction”. *Am J Cardiol* 1996; 78: 284-7.
- ⁷⁵ Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y i wsp. „Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction”. *Am Heart J* 1998; 135: 21-8.
- ⁷⁶ Schreier T, Kedes L, Gahlmann R „Cloning, structural analysis and expression of the human slow switch skeletal muscle/cardiac troponin C gene”. *J Biol Chem* 1990; 265: 21247-53.
- ⁷⁷ Larue C, Defacque-Lacquement H, Calzolari C i wsp. „New monoclonal antibodies as probes for human cardiac troponin I: epitopic analysis with synthetic peptides”. *Mol Immunol* 1992; 29: 271-8.
- ⁷⁸ Perry SV „Troponin T: genetics, properties and function”. *J Muscle Res Cell Motil* 1998; 19: 575-602.
- ⁷⁹ Anderson PA, Malouf NN, Oakeley AE i wsp. „Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart and adult and fetal skeletal muscle”. *Circ Res* 1991; 69: 1226-33.
- ⁸⁰ Bodor GS, Porterfield D, Voss EM i wsp. „Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue”. *Clin Chem* 1995; 41:1710-5.
- ⁸¹ Bodor GS, Servant L, Voss EM i wsp. „Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle”. *Clin Chem* 1997; 43: 476-84.
- ⁸² Muller-Bardorff M, Hallermayer K, Schroder A i wsp. „Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation”. *Clin Chem*

1997; 43: 458-66.

⁸³ Panteghini M „Biochemical assessment of myocardial damage with new diagnostic tools”. *Cardiologia* 1999; 44: 419-25.

⁸⁴ Wu AHB, Feng YJ, Moore R i wsp. „Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I”. *Clin Chem* 1998; 44: 1198-208.

⁸⁵ Apple FS, Wu AH, Jaffe AS „European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials”. *Am Heart J* 2002; 144: 981-6.

⁸⁶ Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B i wsp. „Troponin T 0.1 µg/l is an inappropriate cut-off value for risk stratification in unstable coronary artery disease using the new third generation troponin T assay (abstract)”. *Eur Heart J* 2000; 21 (suppl): 522.

⁸⁷ Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R i wsp. „It's time for a change to a troponin standard”. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.

⁸⁸ Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W i wsp. „Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction”. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 677-85.

⁸⁹ Piątkowski R, Filipiak KJ, Zieliński A i wsp. „Troponiny w diagnostyce martwicy mięśnia sercowego”. *Terapia* 2001; 111: 53.

⁹⁰ Collinson PO, Boa FG, Gaze DC „Measurement of cardiac troponins”. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 423-49.

⁹¹ Bertinchant JP, Larue C, Pernel I i wsp. „Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury”. *Clin Biochem* 1996; 29: 587-94.

⁹² Hegner N, Baum H, Eller T i wsp. „Multicenter evaluation of OPUS troponin I compared to myoglobin and CK-MB concentrations in cardiac diseases”. *Clin Lab* 1997; 43: 501.

⁹³ Lindahl B, Venge P, Wallentin L „Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease”. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.

⁹⁴ Guiteras VP, Pelletier LC, Galinanes H i wsp. „Diagnosis criteria and prognosis of perioperative myocardial infarction following coronary bypass”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 878-86.

⁹⁵ Force T, Hibberd P, Weeks G i wsp. „Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification”. *Circulation* 1990; 82: 903-12.

⁹⁶ Jain U „Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery”. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 13: 53-9.

⁹⁷ Mangano DT „Beyond CK MB: biochemical markers for perioperative myocardial infarction”. *Anesthesiology* 1994; 81: 1317-20.

⁹⁸ Stępień E, Śnieżek-Maciejewska M, Szajda-Zych M, Sadowski J „Biochemiczne markery niedokrwienia mięśnia sercowego w diagnostyce okołoperacyjnego uszkodzenia serca”. *Forum kardiologów* 2002; 7(4): 135-42.

- ⁹⁹ Kallner G, Lindblom D, Forssell G i wsp. „Myocardial release of troponin I after coronary bypass surgery”. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1994; 28: 67-72.
- ¹⁰⁰ Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G i wsp. „Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery”. *Chest* 1998; 114(2): 482-86.
- ¹⁰¹ Adams JE 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG i wsp. „Cardiac troponin I a marker with high specificity for cardiac injury”. *Circulation* 1993; 88: 101-6.
- ¹⁰² Carrier M, Pellerin M, Perrault LP i wsp. „Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting”. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 435-40.
- ¹⁰³ Panteghini M “Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era”. *Chest* 2002; 122: 1428-35.
- ¹⁰⁴ Lehrke S, Steen H, Sievers H i wsp. „Cardiac troponin T for prediction of short - and long - term morbidity and mortality after elective open heart surgery”. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1560-67.
- ¹⁰⁵ Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C i wsp. „Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery”. *Chest* 2002; 121(1): 103-11.
- ¹⁰⁶ Gensini GF, Fisi C, Conti AA i wsp. “Cardiac troponin I and Q-wave perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery”. *Crit Care Med* 1998; 26 (12): 1986-90.
- ¹⁰⁷ Sadony V, Korber M, Elbes G i wsp. “Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery”. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13 (1): 57-65.
- ¹⁰⁸ Noora J, Ricci C, Hastings D i wsp. “Determination of troponin I release after CABG surgery”. *J Card Surg* 2005; 20: 129-35.
- ¹⁰⁹ Fellahi JL, Le'ger P, Philippe E i wsp. “Pericardial cardiac troponin i release after coronary artery bypass grafting”. *Anesth Analg* 1999; 89: 829–34.
- ¹¹⁰ Fransen E, Diris J, Maessen J i wsp. „Evaluation of „New” cardiac markers for ruling out myocardial infarction after coronary artery bypass grafting”. *Chest* 2002; 122(4): 1316-21.
- ¹¹¹ Sztefko K, Kalfas-Paluch D, Śnieżek-Maciejewska M, Sadowski J „Brain natriuretic peptide (BNP) as a marker of perioperative cardiac damage after coronary artery bypass grafting (CABG)”. *Point of Care* 2005; 4(1): 20-23.
- ¹¹² Morimoto K, Mori T, Ishiguro S i wsp. „Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide in patient undergoing cardiac surgery”. *Jpn J Surg* 1998; 28: 23-29.
- ¹¹³ Eber W, Schumacher M, Langsteger W i wsp. „Changes in thyroid hormone parameters after acute myocardial infarction” *Cardiology* 1995; 86: 152-56.
- ¹¹⁴ Cerillo AG, Sabatino L, Bevilacqua S i wsp. „Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass grafting” *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 82-87.
- ¹¹⁵ Bartalena L, Brogioni S, Grasso L i wsp. „Relationship of the increased serum interleukin-6 concentration to changes of thyroid function in nonthyroidal illness”. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:

269–74.

¹¹⁶ Torpy DJ, Tsigos C, Lotsikas AJ i wsp. „Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans”. *Metabolism* 1998; 47: 1289-93.

¹¹⁷ Girvent M, Maestro S, Hernandez R i wsp. „Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation”. *Surgery* 1998; 123: 560-7.

¹¹⁸ Utiger RD „Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery: to treat or not to treat?” *N Engl J Med* 1995; 333: 1562-63.

¹¹⁹ Pavlou HN, Kliridis PA, Panagiotopoulos AA i wsp. „Euthyroid sick syndrome in acute ischemic syndromes” *Angiology* 2002; 53(6): 699.

¹²⁰ Friberg L, Werner S, Eggertsen G i wsp. „Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina?” *Arch Intern Med* 2002; 162(12): 1388.

¹²¹ Cerillo AG, Storti S, Mariani M i wsp. „The non-thyroidal illness syndrome after coronary artery bypass grafting: a 6-month follow-up study” *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(3): 289-93.

9. Spis tabel i rysunków

9.1. Tabele

Tabela 1. Wpływ hormonów tarczycy na transkrypcję genetyczną białek sercowych.

Tabela 2. Stany kliniczne związane ze wzrostem stężenia troponin sercowych.

Tabela 3. Średnie wartości stężenia, SD i SE dla fT_3 , fT_4 oraz TSH uzyskane przed operacją („0”) oraz w 8, 12, 24 i 72 godzinie po operacji u pacjentów bez zawału okołoperacyjnego (grupa I) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Tabela 4. Średnie wartości stężenia, SD i SE dla fT_3 , fT_4 oraz TSH uzyskane przed operacją („0”) oraz w 8, 12, 24 i 72 godzinie po operacji u pacjentów z zawałem okołoperacyjnym (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Tabela 5. Średnie wartości stężenia, SD i SE dla BNP i cTnI uzyskane przed operacją („0”) oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po operacji u pacjentów bez zawału okołoperacyjnego (grupa I) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Tabela 6. Średnie wartości stężenia, SD i SE dla BNP i cTnI uzyskane przed operacją („0”) oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po operacji u pacjentów z zawałem okołoperacyjnym (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Tabela 7. Czulość i swoistość diagnostyczna dla cTnI przed zabiegiem („0”) oraz w 8, 12, 16, 24, 48 i 72 godzinie po zabiegu CABG.

Tabela 8. Średnie wartości stężeń, SD, SE i zakresy dla fT_3 , fT_4 , TSH, BNP i cTnI u pacjentów bez zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz ze zdrową tarczycą.

Tabela 9. Średnie wartości stężeń, SD, SE i zakresy dla fT_3 , fT_4 , TSH, BNP i cTnI u pacjentów bez zaburzeń sercowo – naczyniowych oraz z nadczynnością tarczycy.

9.2. Rysunki

Rysunek 1. Schemat biosyntezy trijodotyroniny (T_3) i tyroksyny (T_4) w komórkach pęcherzykowych tarczycy. W części podstawnej komórki występuje: NIS (symporter Na^+/I^-) – umożliwiający akumulację I^- w komórce, TSH-R (receptor TSH), G (białko G), AC (cyklaza adenylova) i ATP-aza Na^+/K^+ , natomiast w części szczytowej komórki występuje: TPO (peroksydaza tarczycowa) oraz białko odpowiedzialne za transport jodków do koloidu.

Rysunek 2. Wpływ hormonów tarczycy na hemodynamikę układu sercowo-naczyniowego.

Rysunek 3. Struktura peptydów natriuretycznych.

Rysunek 4. Proces powstawania aktywnych form peptydów natriuretycznych na drodze rozszczepienia form prekursorowych.

Rysunek 5. Peptydy natriuretyczne a układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Rysunek 6. Schemat budowy kompleksu troponina-tropomiozyna.

Rysunek 7. Ogólna zasada metody immunoradiometrycznej (IRMA).

Rysunek 8. Ogólna zasada metody radioimmunologicznej (RIA).

Rysunek 9. Średnie wartości stężeń fT_3 u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 10. Średnie wartości stężeń fT_4 u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 11. Średnie wartości stężeń TSH u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 12. Zakresy stężeń dla fT_3 , fT_4 i TSH u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 13. Średnie wartości stężeń BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 14. Średnie wartości stężeń BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 15. Różnice średnich stężeń BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 16. Zakresy stężeń dla cTnI i BNP u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.

Rysunek 17. Udział procentowy prawidłowych wartości stężeń BNP przed i w różnym czasie po CABG.

Rysunek 18. Udział procentowy arbitralnie przyjętych wartości stężeń cTnI przed i w różnym czasie po CABG.

Rysunek 19. Średnie wartości stężeń troponiny I u chorych z zawałem (grupa I) i bez zawału okołoperacyjnego (grupa II) operowanych w krążeniu pozaustrojowym.