

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

СОКОЛОВ

Дмитрий Александрович

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

Козлов Игорь Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Ярославль — 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы).....	18
1.1. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии — актуальная медико-социальная проблема .....	18
1.2. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии.....	23
1.3. Роль биомаркеров в прогнозировании и диагностике сердечно- сосудистых осложнений в некардиальной хирургии .....	37
1.4. Кардиопротекция в некардиальной хирургии .....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	60
2.1. Общие критерии включения в исследование и клинические наблюдения .....	60
2.2. Дизайн, критерии включения и общая характеристика клинических наблюдений в отдельных исследованиях .....	62
2.3. Анестезиолого-реанимационное обеспечение .....	85
2.4. Выполненные исследования .....	88
2.5. Методы сбора и обработки научной информации .....	91
ГЛАВА 3. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРУЕМЫХ НА СОСУДАХ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ .....	94
3.1. Частота и структура годовых сердечно-сосудистых осложнений после плановых сосудистых операций .....	94
3.2. Демографические показатели и сердечно-сосудистая коморбидность у больных, перенесших плановые сосудистые операции .....	96
3.3. Кардиальный риск у больных, перенесших плановые сосудистые операции.....	98

3.4. Прогнозирование и мониторинг периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в практике клиницистов Ярославля и Ярославской области .....	102
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ.....	105
4.1. Частота периоперационных сердечно-сосудистых осложнений .....	105
4.2. Предикторная значимость клинических, клинико-лабораторных показателей и индексов кардиального риска в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений.....	106
4.3. Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров .....	116
4.4. Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых осложнений при совместном анализе .....	123
4.5. Изученные показатели при осложнениях, входящих в Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (клинические наблюдения).....	125
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА NT-proBNP В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	129
5.1. Сопоставление данных определения NT-proBNP с помощью анализа Бланда-Альтмана.....	129
5.2. Сопоставление данных определения NT-proBNP в разные временные промежутки периоперационного периода.....	131
5.3. Разделительная возможность концентрации NT-proBNP, определенной сравниваемыми методами, в отношении госпитальных сердечно-сосудистых осложнений .....	133
ГЛАВА 6. ПРОФИЛАКТИКА ГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ .....	137
6.1. Эффективность дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска.....	137
6.2. Эффективность фосфокреатиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска.....	143

6.3. Эффективность сукцинатной кардиопротекции .....	148
6.4. Сравнительная эффективность дексмететомидиновой и фосфокреатиновой кардиопротекции .....	153
ГЛАВА 7. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ .....	
7.1. Частота и структура годовых постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений .....	155
7.2. Прогнозирование постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений на основе общеклинических показателей и специальных индексов .....	156
7.3. Совместная оценка прогностической способности NT-proBNP и других типов предикторов постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений	171
ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА ПОСТГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ .....	
8.1. Периоперационная кардиопротекция, как мера снижения риска постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений .....	175
8.2. Упрощенный алгоритм прогнозирования и профилактики сердечно- сосудистых осложнений у больных с хирургическими заболеваниями сосудов, которым выполнялись операции среднего и высокого кардиального риска .....	178
ОБСУЖДЕНИЕ .....	179
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	232
ВЫВОДЫ .....	247
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	249
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	252
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	253

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ежегодно в мире выполняют более 300 миллионов оперативных вмешательств [276; 326], из них на территории нашей страны — 5,7 миллиона [49]. Около 85 % из всех обширных операций относятся к некардиальной хирургии [169]. Сосудистые вмешательства занимают значимое место среди них и по общему мнению исследователей имеют повышенный кардиальный риск [60; 169; 340]. Примерно у трети оперируемых больных имеются серьезные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе [49], многие операции выполняют пациентам пожилого и старческого возраста [48; 336].

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) развиваются после таких операций более чем у 10 % больных [58; 82; 211; 221], и именно они являются основной причиной летальных исходов в стационаре [211; 326]. Так, инфаркт миокарда в некардиальной хирургии, несмотря на современные лечебно-диагностические возможности, осложняет 0,42–0,76 % операций и сопровождается высокой летальностью [321; 327]. В сосудистой хирургии также наблюдается высокая частота этого осложнения [124].

Снижению риска ССО в некардиальной хирургии посвящены рекомендации, регулярно переиздающиеся в различных странах [48; 60; 90, 120; 169; 336]. Тем не менее остаются не до конца решенными вопросы по валидности ряда индексов кардиального риска и других прогностических показателей в отечественной практике [37]. За рубежом в настоящее время активно обсуждается определяющая роль в прогнозировании периоперационных ССО натрийуретического пептида В-типа [167]; в отечественной клинической практике такая точка зрения также не является общепринятой [67].

Остается крайне дискуссионной проблема периоперационной фармакологической кардиопротекции. Бесспорно, что внедрение кардиопротективных препаратов в клиническую практику продолжает вызывать

повышенный интерес у клинических специалистов [274; 288]. Однако возникают вопросы, касающиеся реальной эффективности и обоснованности использования адъювантной кардиопротекции. Современные согласительные документы по данной проблеме в основном ограничиваются поддержанием терапии препаратами, рутинно применяемыми при ИБС, такими как бета-адреноблокаторы и статины [169; 276; 336]. Важно, что применение последних сопровождается постоянным изменением взглядов и активными исследованиями их эффективности [196; 303]. Поэтому необходим поиск новых вариантов кардиопротекции, в том числе направленной на модуляцию метаболизма и биоэнергетики миокарда [33; 51; 285].

Наименее изученным остается вопрос о связи госпитальных ССО и применении кардиопротективных мер. Также неясен вопрос о влиянии адъювантной кардиопротекции и госпитальных ССО на отдаленный сердечно-сосудистый статус оперированных пациентов. Опубликованы данные о связи периоперационных кардиальных осложнений ишемического генеза и послеоперационных ССО [96; 109; 279]. Однако эти исследования в основном касаются только частоты инфарктов миокарда и не рассматривают вопрос об отдаленных эффектах кардиопротекции.

Таким образом, поиск эффективных способов снижения риска госпитальных и постгоспитальных ССО в сосудистой хирургии остается актуальной проблемой, решение которой может обеспечить улучшение результатов лечения, снижение летальности и уменьшение затрат на оказание медицинской помощи.

### **Степень разработанности темы исследования**

По данным Российской научной электронной библиотеки eLibrary.Ru, при поиске по ключевым словам «сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии» опубликовано более 800 работ. Этот факт подчеркивает заинтересованность медицинского научного сообщества в данной теме.

По периоперационному ведению больных в некардиальной хирургии выпущено большое количество согласительных документов [48; 60; 95; 120; 169; 336; 340]. Однако в них по-прежнему ведутся дискуссии о наиболее информативных способах выявления пациентов высокого кардиального риска. Отечественные клиницисты углубленно изучают ССО в непосредственный периоперационный период [1; 2; 26; 38; 39]. У зарубежных исследователей существует опыт изучения постгоспитальных ССО [108; 109; 213; 249]. Публикации, посвященные постгоспитальным осложнениям в нашей стране немногочисленны. Например, в крупном мультицентровом исследовании STOPRISK показано, что в структуре осложнений в течение 30 суток после операций на органах брюшной полости общая частота различных ССО составляет около 1,4 % [14].

Сложности при изучении данной проблемы заключаются в том, что на сегодняшний день ведутся активные дискуссии о том, что следует относить к ССО [38; 39], изученные за рубежом предикторы не всегда пригодны к применению на территории нашей страны [37], методики определения значений биомаркеров в разных медицинских организациях не стандартизованы и иногда существенно расходятся по референсным значениям [175; 346], а опыт применения некоторых прогностических показателей, таких как гематологические индексы [306] в нашей стране весьма ограничен.

Также остается мало изучен вопрос применения адьювантных кардиопротекторов, которые могут улучшить процессы метаболизма кардиомиоцитов [185; 229], данные препараты не упоминаются в действующих рекомендациях.

Таким образом, результаты фундаментальных и прикладных исследований, посвященных снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (в частности, в сосудистой хирургии), остаются противоречивыми, что подчеркивает необходимость проведения комплексного и всестороннего научного исследования в данной области.

## **Цель исследования**

Улучшить результаты лечения больных с хирургическими заболеваниями сосудов путем разработки и внедрения в практику комплекса мер по прогнозированию и профилактике периоперационных и постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений.

## **Задачи исследования**

Для реализации цели исследования решали следующие **задачи**:

1. Оценить актуальность проблемы кардиальных осложнений при вмешательствах на сосудах в практике многопрофильного стационара путем изучения их частоты в течение года после операций и исследовать ассоциированность этих осложнений с общеклиническими показателями и индексами кардиального риска.

2. Исследовать встречаемость и структуру сердечно-сосудистых осложнений в период госпитализации при операциях на сосудах, изучить прогностическую значимость в отношении этих осложнений общеклинических данных, специальных индексов, гематологических показателей и биомаркеров для выявления предикторов, эффективно стратифицирующих индивидуальный кардиальный риск.

3. Изучить особенности интерпретации и использования для прогнозирования госпитальных сердечно-сосудистых осложнений у больных, оперируемых на сосудах, результатов определения содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа с помощью различных лабораторных методик.

4. Исследовать возможность снижения частоты госпитальных сердечно-сосудистых осложнений при вмешательствах на сосудах у больных высокого кардиального риска с помощью периоперационных фармакологических кардиопротективных мер.



5. Изучить встречаемость и структуру сердечно-сосудистых осложнений в течение года после выписки оперированных больных из стационара и исследовать возможность их прогнозирования на основе анализа клинических показателей и специальных индексов.

6. Определить возможность стратификации индивидуального риска постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений с помощью кардиальных биомаркеров.

7. Исследовать влияние периоперационных фармакологических кардиопротективных мер на риск развития постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений и общую частоту этих осложнений в течение года после операций на сосудах у больных высокого кардиального риска.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые установлено, что N-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа является более чувствительным и специфичным предиктором кардиальных осложнений госпитального и постгоспитального периодов в сравнении с общеклиническими показателями, индексами кардиального риска, гематологическими индексами.

Впервые установлено, что наибольшей информативностью в прогнозировании риска постгоспитальных годовых сердечно-сосудистых осложнений обладает уровень NT-proBNP, определенный перед выпиской больных из стационара, а также максимальный уровень биомаркера в течение послеоперационного периода.

Впервые установлено, что экзогенный фосфокреатин обладает наибольшей кардиопротективной эффективностью в сравнении с сукцинат-содержащим метаболотропным препаратом и  $\alpha_2$ -агонистом дексмедетомидином.

Впервые доказано снижение риска постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений у больных, получивших эффективную периоперационную кардиопротекцию.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Выполненное исследование имеет важное теоретическое и практическое значение.

В результате исследования обоснован и внедрен в клиническую практику алгоритм прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с хирургическими заболеваниями сосудов, которым предстоит операция среднего или высокого кардиального риска.

Установлены прогностические показатели (общеклинические показатели, индексы кардиального риска, гематологические индексы), которые наиболее информативны при скрининге кардиального риска у больных с заболеваниями сосудов.

Доказано, что наиболее информативным предиктором периоперационных сердечно-сосудистых осложнений является предоперационный уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа, превышающий 218 пг/мл (при определении методом твердофазного иммуноферментного анализа). Продемонстрировано, что определение N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа с помощью данного метода обеспечивает надежное прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений в госпитальный и постгоспитальный периоды.

Обоснована оптимальная методика периоперационной адьювантной кардиопротекции при операциях на сосудах.

Доказано, что экзогенный фосфокреатин, назначенный во время операции, снижает риск госпитальных сердечно-сосудистых осложнений и является не только эффективным, но и безопасным препаратом для адьювантной кардиопротекции; кардиопротекция на основе сукцината таких эффектов не обеспечивает. Агонист центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов обеспечивает кардиопротекцию, однако существенно повышает риск артериальной гипотензии, что может ограничивать его клиническое применение.

Установлено, что периоперационная кардиопротекция может улучшать годовичные результаты операций на сосудах, снижая риск постгоспитальных неблагоприятных кардиальных событий.

Результаты данного исследования могут использоваться при подготовке студентов и ординаторов медицинских высших образовательных учреждений, а также для обучения анестезиологов-реаниматологов, хирургов и кардиологов в системе непрерывного медицинского образования.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа состояла из анализа медицинской документации в архиве, госпитального наблюдения и лечения, а также постгоспитального опроса больных, которым выполняли открытые сосудистые операции в условиях общей анестезии. Для объективной оценки состояния пациентов и прогнозирования вероятности сердечно-сосудистых осложнений при открытых реконструктивных операциях на магистральных артериях с целью выявления больных повышенного кардиального риска применялся комплексный протокол предоперационного обследования. Он включал в себя разнообразные группы показателей (потенциальные предикторы): общеклинические, специализированные расчетные, инструментальные и клинико-лабораторные. После выявления показателей, имеющих наибольшую диагностическую ценность, использовали их прогностическое значение в качестве ориентира для назначения больным мер адьювантной фармакологической кардиопротекции. В ходе исследования применяли клинические, лабораторные и специализированные инструментальные методики. Использовались валидированные в отечественной клинике индексы оценки кардиального риска для идентификации пациентов с повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений. При разработке отдельных этапов диссертационной работы осуществляли анализ и обработку полученных данных посредством современных статистических подходов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В условиях многопрофильного стационара необходимость совершенствования риск-снижающей стратегии в отношении кардиальных осложнений после сосудистых операций определяется сохранением их высокой частоты в госпитальный и в постгоспитальный период, недостаточной разработанностью мер прогнозирования и профилактики, а также низкой внедренностью таких мер в реальную практику.

2. Для ориентировочной оценки риска развития госпитальных сердечно-сосудистых осложнений можно использовать ряд предоперационных показателей: наличие сопутствующей ишемической болезни сердца, высокий кардиальный риск предстоящей операции, индекс кардиального риска Lee, индекс риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти, отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам.

3. Точная оценка риска госпитальных сердечно-сосудистых осложнений возможна по предоперационному содержанию в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа, определенного с помощью твердофазного иммуноферментного метода с учетом референсных значений показателя и его скринингового уровня, установленного для конкретной клинической ситуации.

4. Для уменьшения вероятности периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким кардиальным риском может использоваться интраоперационная инфузия фосфокреатина, которая не вызывает каких-либо нежелательных реакций. Периоперационное введение дексмететомидина, снижая частоту госпитальных сердечно-сосудистых осложнений, значительно повышает риск артериальной гипотензии, что не позволяет рекомендовать дексмететомидиновую кардиопротекцию для рутинного использования. Инфузия сукцинат-содержащего препарата не влияет на риск развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

5. Ориентировочная оценка риска неблагоприятных кардиальных событий в течение года после сосудистых операций возможна по ряду предоперационных показателей: функциональному классу Американского общества анестезиологов, наличию у больных сопутствующих ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, индексу риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти, индексу кардиального риска Бейрутского университета, индексу Хороненко, отношению тромбоцитов к лимфоцитам.

6. Для точной стратификации индивидуального риска неблагоприятных кардиальных событий в течение года после сосудистых операций следует ориентироваться на уровень в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа перед выпиской больного из стационара или максимальное значение лабораторного показателя в послеоперационный период.

7. У больных с высоким кардиальным риском периоперационная адьювантная кардиопротекция снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в течение года после выписки больных из стационара.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В основу диссертации лег анализ обширного клинического материала, собранного на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» (ГБУЗ ЯО «ОКБ»). Анализ полученных данных позволил решить поставленные задачи, сформулировать результаты исследования, основные научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Для выполнения поставленных задач применялись современные статистические способы обработки и анализа данных (которые более подробно описаны в разделе «Материалы и методы исследования»), обеспечившие высокую научную обоснованность работы. Надежность и валидность полученных результатов соответствовали критериям современной доказательной медицины и были подтверждены применением методологически обоснованных подходов.

Тема диссертационного исследования одобрена и утверждена на заседаниях Ученого совета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России согласно выпискам из Протокола № 3 от 03.12.2021 и Протокола № 2 от 30.09.2025.

Результаты исследования в виде устных докладов были освещены на следующих заседаниях и конференциях: Заседании общества анестезиологов и реаниматологов Вологодской области (Вологда, 13.12.2019); Заседании общества анестезиологов и реаниматологов Ярославской области (Ярославль, 23.12.2019); III Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 13.05.2021); XVIII Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 21.05.2021); XI Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (Москва, 03.09.2021); Форуме анестезиологов-реаниматологов России (ФАРР 2021), (Москва, 10.10.2021); VI Образовательном форуме «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 11.03.2022); IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 13.05.2022); 514-м заседании межобластного Ярославского-Костромского-Вологодского научно-практического общества травматологов-ортопедов (Вологодская обл., д. Вариницы, ул. Вологодская д. 14. Центр развития культуры «Тотьма», 23.09.2022); XI Межрегиональном образовательном научно-методическом конгрессе анестезиологов-реаниматологов «Анестезия и интенсивная терапия критических состояний» (Москва, 11.11.2022); XXIV Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 11.11.2022); Межрегиональной конференции «Развитие эффективных технологий профилактики и лечения неинфекционных заболеваний — путь к сокращению смертности и увеличению ожидаемой продолжительности жизни населения муниципалитетов» (Вологда, 14.03.2023); VII Образовательном форуме «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 18.03.2023 г.); Региональной научно-практической конференции «Актуальные

вопросы анестезиологии-реаниматологии» (Ярославль, 20.05.2023 г.); Заседании общества анестезиологов и реаниматологов Костромской области (Кострома, 14.03.2024 г.); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии» (Ярославль, 22.05.2024 г.); II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°. NOLI NOCERE!» (Москва, 21–24.05.2024 г.).

Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GCP) и принципами Хельсинкской декларации, которые обеспечивают соблюдение этических требований, качество проведения исследований и защиту прав, безопасности и благополучия участников. Протокол исследования и форма информированного добровольного согласия были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России 28 октября 2021 года (протокол № 50).

До включения в проспективную часть исследования у всех пациентов было получено письменное информированное согласие, подтверждающее их добровольное и осознанное согласие на участие в исследовании с предоставлением полной информации о целях, методах, об ожидаемых выгодах и о потенциальных рисках. При телефонном опросе больных получали устное согласие на участие в исследовании.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту, а также выводы, практические рекомендации, упрощенный алгоритм выделения больных повышенного кардиального риска, используются при обучении студентов лечебного, педиатрического, стоматологического и фармацевтического факультетов, ординаторов по хирургическим и терапевтическим специальностям и врачей, обучающихся на циклах непрерывного медицинского образования на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре

анестезиологии и реанимации Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Способы выделения группы больных высокого кардиального риска, профилактики сердечно-сосудистых осложнений с помощью мер адъювантной кардиопротекции после открытых реконструктивных операций на магистральных артериях интегрированы в повседневную клинико-практическую деятельность отделений анестезиологии и реанимации номер 1, номер 2 и отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ЯО «ОКБ».

### **Личный вклад автора**

Автором лично обоснована методологическая база исследования, сформирован план научно-исследовательской деятельности, проведен анализ отечественных и международных научных публикаций по теме диссертации, используя их для обоснования данной работы. Автор самостоятельно отбирал пациентов в соответствии с дизайном исследования, принимал непосредственное участие в проведении анестезий и послеоперационном лечении больных, обеспечил реализацию необходимых диагностических мероприятий (клинических, лабораторных и инструментальных), лично курировал весь диагностически-лечебный процесс при проведении проспективных исследований, самостоятельно работал в архиве при проведении ретроспективных исследований. Диссертант самостоятельно выполнил комплексный анализ полученных данных с применением современных статистических методов, вывел и сформулировал основные положения, выносимые на защиту. Результаты исследования были представлены в рецензируемых профильных научных изданиях и лично доложены на российских и международных научных мероприятиях.



### **Публикации по теме диссертации**

На основании материалов диссертационного исследования подготовлено и опубликовано 19 печатных работ, полностью отражающих ключевые результаты диссертации, — все в журналах, которые входят в официальный Перечень рецензируемых изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) — области науки, занимающейся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа структурирована следующим образом: введение, анализ и обобщение научной литературы, характеристика клинических наблюдений и методологических подходов исследования, главы оригинальных научных исследований, критическое обсуждение результатов, заключительные положения, научные выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список оскращений и условных обозначений и список использованной литературы. Библиографический материал включает 86 отечественных и 304 зарубежных публикаций. Объем диссертации составляет 288 страниц машинописного текста с 85 таблицами и 44 графическими изображениями.

# **ГЛАВА 1. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор литературы)**

## **1.1. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии — актуальная медико-социальная проблема**

Несмотря на то что современные обширные некардиальные операции могут улучшить качество жизни пациента и увеличить ее продолжительность, они зачастую сопровождаются такими грозными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) как острый инфаркт миокарда, декомпенсация сердечной недостаточности, а в некоторых случаях могут привести к остановке сердца и летальному исходу [146]. По данным, опубликованным в журнале The Lancet, в мире наблюдается рост хирургической активности и в 2012 году количество выполненных за год операций достигло 312,9 млн [172].

Около 85 % обширных операций относятся к некардиальной хирургии [169]. Некоторые исследователи, анализируя качество жизни и социально-экономический статус больных, перенесших обширные некардиальные вмешательства, подчеркивают его не вполне удовлетворительные характеристики через три и шесть месяцев после операции [101; 338]. Некардиальные оперативные вмешательства несут повышенные риски для пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца в анамнезе. В данной группе пациентов показатель летальности достигает приблизительно 7 % [202].

В Российской Федерации ежегодно проводится приблизительно 6 млн оперативных вмешательств. Принимая во внимание, что примерно треть данной когорты пациентов имеет в своем анамнезе коморбидную кардиоваскулярную патологию, риск развития кардиальных событий в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у такого контингента больных представляет собой закономерную клиническую реальность [49]. Старение населения является одним

из основных факторов риска, приводящих к развитию периоперационных ССО [48]. В последние годы происходит отчетливое расширение возрастных рамок контингента больных, рассматриваемых в качестве группы риска ССО. Указывают, что к 2030 году каждый пятый человек старше 75 лет будет подвергаться оперативному вмешательству [336].

В исследовании СТОПРИСК в результате анализа данных периоперационного обследования общей когорты из 8241 пациента, прооперированного на органах брюшной полости и малого таза в 30 центрах из 21 города РФ, частота таких послеоперационных ССО, как острый инфаркт, нарушение мозгового кровообращения, остановка сердца, отек легких (кардиогенный) и тромбоэмболия легочной артерии, составила 0,64 % с летальностью в 0,47 % наблюдений [14; 55].

Актуальность рассматриваемой проблемы находит свое отражение в пристальном внимании отечественных и зарубежных профессиональных медицинских сообществ, издающих и постоянно обновляющих на протяжении последних лет рекомендации по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии [48; 49; 60; 167; 276; 169; 340; 373; 385]. Различные аспекты проблемы остаются предметом научных исследований различного масштаба и дизайна. Медико-информационная система PubMed в ответ на запрос «кардиальные осложнения в некардиальной хирургии» приводит ссылки на 1171 статью, опубликованную за последние 5 лет.

Обсуждая распространенность ССО, необходимо подчеркнуть некоторые особенности терминологии, так как продолжаются дискуссии о том, какие именно осложнения следует относить к ССО. Кроме того, остается открытым вопрос временных рамок таких осложнений, часть исследователей регистрируют их только в госпитальный период, некоторые — в 30-суточный, а некоторые — в течение года после операции [38; 39].

Ряд авторов обращают внимание только на осложнения, которые вызваны ишемией миокарда. Так, в исследовании POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) частота периоперационного инфаркта миокарда достигла 5 %, у 2/3

больных он протекал без клинических симптомов, причем летальность у таких больных была значимо выше [295]. В отечественной ретроспективной работе отмечено, что инфаркт в 72,9 % случаев развивается в 1-е сутки после операции и часто характеризуется отсутствием клиники. У четверти больных отсутствовал болевой синдром, а у 2/3 не было изменений сегмента ST на электрокардиограмме [27]. В 4-м Универсальном определении инфаркта миокарда в качестве самостоятельной нозологической единицы выделено повреждение миокарда, характеризующееся изолированным повышением уровня кардиоспецифического тропонина (сТn) выше 99 перцентиля верхней границы нормы [355]. Это определение базировалось на результатах исследования VISION [97], где было доказано, что чем выше уровень сТn, тем выше летальность. Периоперационный инфаркт миокарда может встречаться у 3 % пациентов в некардиальной хирургии, однако в последнее время спектр ССО расширяется и включает в себя повреждение миокарда, послеоперационные аритмии, декомпенсацию сердечной недостаточности и др. [333].

Наравне с единичными ССО анализируют композитные точки, которые включают в себя различные исходы. Так появилось понятие MACE — Major Adverse Cardiac Events (большие неблагоприятные сердечные события). Композитный исход MACE предложен для регистрации осложнений у больных, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА), и включал в себя смерть, инфаркт миокарда, открытую операцию реваскуляризации миокарда и повторную ЧТКА [367]. В исследовании, выполненном в Швейцарии, из 2 265 больных высокого кардиального риска после некардиальной операции у каждого пятого было выявлено MACE в течение года после операции [108].

Сейчас чаще используется композитная точка MACCE — Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события), которая включает в себя внутрибольничную смерть от всех причин: острый инфаркт миокарда и / или острый ишемический инсульт [287]. При анализе большой базы больных (более 10,5 млн) в возрасте старше 45 лет,

перенесших некардиальную операцию в период с 2004 по 2013 год в США, частота МАССЕ составила 317 479 (3 %) наблюдений. Наиболее часто МАССЕ встречалась у пациентов, перенесших сосудистые операции (7,7 %) [287].

Отечественные авторы предлагают использовать композитный исход ACVE — Any Cardio-Vascular Events (любые сердечно-сосудистые события), в котором считают необходимым регистрировать любые ССО [38; 39].

В крупном когортном исследовании, проведенном с 4 по 11 апреля 2011 года в 498 больницах 28 европейских стран среди 46 539 больных, перенесших несердечную операцию, умерли 1 855 (4 %) [173]. В другой работе среди 44 814 пациентов у 7 508 (16,8 %) возникли осложнения, а летальность составила 0,5 % (207 человек). Несмотря на то что госпитальные кардиальные осложнения по частоте встречаемости значимо уступали хирургическим и были лишь на пятой позиции, они являлись основной причиной летального исхода в стационаре [211].

Мозжухина Н. В. и соавторы установили [58], что в популяции пациентов старше 65 лет с предшествующей кардиоваскулярной патологией, подвергшихся абдоминальным оперативным вмешательствам, частота крупных ССО (летальные исходы кардиоваскулярного генеза и нефатальные цереброваскулярные события) в течение месяца послеоперационного периода составила 6,7 %. Встречаемость ишемических кардиальных осложнений (острый инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, острые коронарные синдромы) была почти в два раза выше и доходила до 12 %.

При оценке кардиальных осложнений после плановых операций на органах брюшной полости и крупных суставах в многопрофильных стационарах города Москвы частота различных ССО составила 20,1 % (медиана наблюдения пациентов в исследовании 19 дней). Авторы выделяли две группы ССО — большие (кардиальная смерть, острый инфаркт миокарда и инсульт) и малые (стенокардия, нарушения ритма) с частотой встречаемости 6,6 и 13,5 % соответственно [82]. Также в данной публикации подчеркивается, что из 57 острых инфарктов миокарда 18 закончились летальным исходом.

Гафаров В. В. и соавторы подчеркивают характеристики отечественной популяции пациентов [15], включая сниженную комплаентность в отношении профилактических вмешательств и, как результат, зачастую неадекватную и непостоянную фармакотерапию имеющейся коморбидной патологии. Данный факт потенциально увеличивают вероятность развития ССО и летальности. У больных пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) после операций на органах брюшной полости и малого таза частота ССО составила 13,4 % [37]. По данным литературы, у таких больных риск развития МАСЕ увеличивается с 4,8 до 9,5 % по сравнению с более молодыми пациентами [336].

Помимо ССО госпитального периода появляются работы по изучению постгоспитальных ССО [67; 362]. Сообщают, что в течение года после сосудистых операций на нижних конечностях летальность достигает 9,7 %, а инфаркт миокарда диагностируют у 1,9 % пациентов [165].

Одним из видов оперативных вмешательств, после которых наблюдается высокий риск ССО, являются сосудистые [207; 268]. Эти операции предлагают считать операциями с высоким кардиальным риском у всех пациентов в возрасте 18 лет и старше [340]. В метаанализе у пациентов, оперированных на сосудах, частота периоперационной ишемии миокарда варьировалась от 14 % до 47 %, а частота периоперационного инфаркта миокарда — от 1 % до 26 % [181]. В крупной базе данных больных, перенесших сосудистую операцию ( $n = 123581$ ), послеоперационная остановка сердца встречалась у 1234 больных (1 %) [271]. У больных высокого риска после сосудистых операций смертность составляет 3,5 %, а ССО выявлены у 12,4 %. Авторами предложена стратификация кардиального риска для сосудистых операций высокого риска [106]. В исследовании VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) из 2641 пациентов, перенесших сосудистую операцию, инфаркт миокарда в течение года выявили у 8,8% пациентов, уровень годичной летальности составил также 8,8 % [244].

Существуют единичные сообщения о частоте ССО после сосудистых операций в отечественных клиниках. Так, при ретроспективном анализе

результатов операций на сонных артериях у 7248 больных было установлено, что наиболее часто ССО в течение года после операции встречались в возрастной группе старше 75 лет [270].

Таким образом, проблема ССО в некардиальной хирургии весьма серьезна и далека от разрешения. Реальных цифр осложнений госпитального и постгоспитального периода в отечественном здравоохранении мы не знаем, единой системы регистрации кардиальных осложнений нет, что подтверждает необходимость дальнейшего детального изучения данного вопроса.

## **1.2. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии**

### **Риск, обусловленный вариантом оперативного вмешательства**

Кардиальный риск оперативных вмешательств оценивают по вероятности неблагоприятного композитного исхода (кардиальная смерть, инфаркт миокарда, инсульт) в течение 30 суток после операции [87; 170; 360; 370]. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний при этом не учитывается. В большинстве современных отечественных и зарубежных рекомендаций выделяют три категории операций: с риском кардиальных осложнений  $< 1\%$  (низкий риск),  $1-5\%$  (средний риск) и  $> 5\%$  (высокий риск) [Рекомендации ФАР новые 2024; 60; 169] (Таблицы 1.1–1.3). Иногда в категории «средний риск» выделяют дополнительную промежуточную степень кардиального риска:  $< 1\%$ ,  $\geq 1 < 3\%$ ,  $\geq 3 < 5\%$ ,  $> 5\%$  (Таблица 1.4) [336].

Таблица 1.1 — Риск кардиоваскулярных осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах в соответствии с рекомендациями Федерации анестезиологов-реаниматологов (2024)

Низкий риск: < 1 %	Средний риск: 1–5 %	Высокий риск: > 5 %
Хирургические вмешательства на поверхности тела На молочной железе Стоматологические На щитовидной железе Офтальмологические Реконструктивные На каротидных артериях без клинической симптоматики (каротидная эндартерэктомия или стентирование) Малые гинекологические Малые ортопедические (менискэктомия) Малые урологические (трансуретральная резекция предстательной железы)	Интраперитонеальные: спленэктомия, грыжесечение с пластикой, холецистэктомия На каротидных артериях с клинической симптоматикой (каротидная эндартерэктомия или стентирование) Ангиопластика периферических артерий Эндоваскулярная коррекция аневризм Хирургические вмешательства на голове и шее Неврологические или большие ортопедические (на тазобедренном суставе и позвоночнике) Большие урологические и гинекологические Трансплантация почки Небольшие внутриторакальные	Вмешательства на аорте и крупных сосудах Открытая реваскуляризация нижней конечности или ампутация или тромбоэмболэктомия Операции на панкреатодуоденальной зоне Резекция печени, хирургические вмешательства на желчевыводящих путях Эзофагоэктомия Операции по поводу перфорации кишки Резекция надпочечников Цистэктомия Пневмонэктомия Трансплантация легких или печени

Таблица 1.2 — Риск кардиоваскулярных осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [60]

Низкий риск: < 1 %	Средний риск: 1–5 %	Высокий риск: > 5 %
Операции на грудной железе Стоматологические операции Операции на щитовидной железе Офтальмологические операции Малые гинекологические операции Малые ортопедические операции (менискэктомия) Реконструктивные операции Поверхностные операции Малые урологические операции (трансуретральная резекция простаты) Малая резекция легких с видеоподдержкой	Каротидная реваскуляризация Эндоваскулярная пластика аневризмы аорты Операции головы и шеи Абдоминальные операции: спленэктомия, коррекция грыжи пищевода, диафрагмы, холецистэктомия Торакальные небольшие операции Неврологические или ортопедические большие операции (бедро, позвоночник) Периферическая артериальная ангиопластика Трансплантация почек Большие урологические или гинекологические операции	Резекция надпочечников Операции на аорте и крупных сосудах Дуоденально-панкреатические операции Резекция печени, хирургия желчных протоков Эзофагэктомия Открытая реваскуляризация нижних конечностей или ампутация Пневмонэктомия Трансплантация легких или печени Коррекция перфорации кишечника Тотальная цистэктомия



Таблица 1.3 — Риск кардиоваскулярных осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах в соответствии с рекомендациями ESAIC [169]

Низкий хирургический риск (< 1 %)	Средний хирургический риск (1–5 %)	Высокий хирургический риск (> 5 %)
Молочная железа Стоматологические Операции на щитовидной железе Офтальмологические Мышечные гинекологические Малые ортопедические (менискэктомия) Реконструктивные Поверхностная хирургия Малые урологические (трансуретральная резекция простаты) Малая видеоассистированная резекция легкого	Стентирование сонной артерии и каротидная эндартерэктомия (без симптомов) Каротидная эндартерэктомия (с наличием симптомов) Эндоваскулярная операция по поводу аневризмы аорты Хирургия головы и шеи Внутрибрюшинные: спленэктомия, грыжесечение пищевода, диафрагмы, холецистэктомия Некрупные внутригрудные Нейрохирургические и крупные ортопедические: (хирургия бедра и позвоночника) Периферическая артериальная ангиопластика Трансплантация почек Крупные урологические или гинекологические	Резекция надпочечника Хирургия аорты и крупных сосудов Стентирование сонной артерии (с наличием симптомов) Хирургия двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы Резекция печени, хирургия желчных протоков Эзофагэктомия Открытая реваскуляризация нижних конечностей при острой ишемии конечностей или ампутации Пневмонэктомия (видеоассистированная или открытая операция) Трансплантация легких или печени Устранение перфорации кишечника Цистэктомия

Таблица 1.4 — Четыре степени риска кардиоваскулярных осложнений при некардиальных оперативных вмешательствах [336]

<b>Риск &lt; 1 %</b>
Офтальмологическая (хирургия катаракты), косметическая или пластическая хирургия
<b>Риск ≥ 1 %</b>
Ортопедические операции, оториноларингологические операции, хирургия мочеполовой системы
<b>Риск ≥ 3 %</b>
Абдоминальная или внутрибрюшная хирургия, нейрохирургия
<b>Риск ≥ 5 %</b>
Хирургия периферических сосудов, торакальная хирургия, трансплантология

При общих принципах оценки и определенном сходстве представленные градации имеют некоторые отличия, касающиеся в основном операций среднего и высокого риска. Суммируя литературные данные, учитывать физический статус больных необходимо при операциях среднего и высокого риска, а при низком риске целенаправленного предоперационного обследования не требуется [385]. В

настоящее время считают, что лапароскопические вмешательства имеют такой же кардиальный риск, как и лапаротомические, причем карбоксиперитонеум и длительное положение Тренделенбурга могут оказать на скомпрометированную сердечно-сосудистую систему отчетливое неблагоприятное воздействие [169; 170]. Остается дискуссионной и ситуация с эндоваскулярными сосудистыми вмешательствами. В метаанализе Powell J. T. эндоваскулярные операции по поводу аневризмы брюшной аорты имели более высокую смертность по сравнению с открытыми [176], в другом исследовании отметили одинаковую долгосрочную выживаемость [272]. Метаанализ исследований, сравнивающий эффективность выполнения операций на бедренно-подколенных артериях открытым и эндоваскулярным способом, показал одинаковую смертность в течение 30 дней после операции [89].

Учитывая проблематику настоящей работы, акцентируем внимание на сосудистых операциях. Все рекомендации единодушно относят открытые операции на аорте и крупных сосудах к вмешательствам с высоким кардиальным риском. Разночтения возникают относительно операций на сонных артериях, риск которых оценивают в диапазоне от низкого до высокого. Также варьируется оценка риска операций, выполненных эндоскопическим и открытым способом.

Несмотря на то что стентирование сонных артерий и эндартерэктомию часто относят к одинаковому риску, существуют данные, что при стентировании сонных артерий (как при симптомном, так и бессимптомном течении) риск инсульта и смерти выше, чем при выполнении эндартерэктомии [246].

Общепризнанно, что на риск развития ССО может влиять срочность (плановая, неотложная, экстренная) и объем операции, а также ее продолжительность [60; 85; 169]. Могут вносить свой вклад опыт, знания и личные качества хирурга [20].

Можно предположить, что значительная вариабельность оценок кардиального риска одних и тех же оперативных вмешательств, снижающая прогностическую значимость такой оценки, нашла свое отражение в том, что из последней версии американских рекомендаций по периоперационному сердечно-

сосудистому лечению в некардиальной хирургии вид оперативного вмешательства как самостоятельный предиктор исключен [276]. Вместе с тем оценка кардиального риска оперативного вмешательства является показателем, входящим в индексы кардиального риска, рекомендованные для предоперационного обследования пациентов [60; 169; 276].

### **Оценка функциональных резервов организма**

Одним из возможных способов прогнозирования ССО является оценка степени физической активности пациента [48; 60; 169; 276]. Функциональные резервы организма можно оценить с помощью расчетных методик (по данным опроса) или используя нагрузочные тесты (велозергометрия, тредмил-тест) [68].

В качестве условной единицы для оценки функциональных резервов принят один метаболический эквивалент (МЕТ), который соответствует потреблению кислорода со скоростью 3,5 мл/кг/мин (потребление кислорода в покое у мужчины 40 лет с массой тела 70 кг). Достаточно давно ведется дискуссия о конкретном уровне МЕТ, при котором повышается риск осложнений и летального исхода. Устойчивость к физической нагрузке более 10 МЕТ однозначно указывает на хороший прогноз оперативного лечения, а при способности к физической нагрузке менее 6 МЕТ начинает возрастать риск осложнений. В настоящее время общепринятое пороговое значение, ниже которого риск ССО повышен, составляет 4 МЕТ [48; 60; 169; 276].

Ориентировочная оценка функционального статуса больного возможна с помощью специального упрощенного опросника (Таблица 1.5) [48]. Задача опроса — установить может больной переносить физическую нагрузку более 4 МЕТ или нет.

Таблица 1.5 — Оценка функциональных резервов больного с помощью опростной методики (с внесенными изменениями)

Вопросы	MET
Может ли пациент самостоятельно принимать пищу, обслуживать себя?	1 MET
Может ли пациент ходить по улице вокруг своего дома?	2 MET
Можете ли пациент пройти около 100–200 шагов по ровной поверхности с медленной прогулочной скоростью?	3 MET
Может ли пациент пройти 2–3 лестничных марша без остановки?	4 MET
Может ли пациент заниматься хозяйственными делами — уборка дома, приготовление пищи?	5 MET
Может ли пациент плавать, играть в теннис, кататься на лыжах или аналогичная физической активность?	10 MET

В некоторых странах используют индекс активности Дьюка — Duke Activity Status Index (DASI). Для его расчета пациент накануне операции заполняет специальный опросник о своей повседневной активности. Если больной набирает 11,6 баллов, то уровень его активности соответствует 4 MET [88]. Пороговое значение в 34 балла по опроснику активности Дьюка было связано со снижением риска 30-суточной летальности, а также острого инфаркта миокарда (ОИМ). Эти данные были получены при анализе 1 546 больных старше 40 лет с повышенным кардиальным риском, перенесших стационарную несердечную. Меньшее количество баллов по данной шкале выявляло пациентов с риском развития повреждения миокарда, ОИМ, осложнений и инвалидности [210]. В переведенном на русский язык варианте индекс активности Дьюка представлен в обзоре А. В. Безденежных [5].

Среди прочих тестов для оценки переносимости физических нагрузок существует тест на шестиминутную ходьбу, однако по современным исследованиям он уступает оценке по DASI [327].

В рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) оценивать функциональное состояние организма предлагается у больных промежуточного и высокого риска развития кардиальных осложнений. Среди предлагаемых тестов предпочтение отдается кардиореспираторному нагрузочному тестированию [71], а при невозможности его выполнения — тесту с шестиминутной ходьбой или опросу пациента по шкале DASI [60].

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование позволяет идентифицировать пациентов с повышенным риском ранней смерти после плановых операций по поводу аневризмы брюшного отдела аорты [304], риском послеоперационных осложнений и продолжительностью пребывания в стационаре [347]. Вместе с тем некоторые сопутствующие заболевания и исходная инвалидизация больного в некоторых наблюдениях не позволяют выполнить нагрузочное тестирование.

Из недостатков опросной методики следует отметить ее субъективность: пациент может недооценивать свои результаты [375] или наоборот завышать [320] их по сравнению с нагрузочным тестированием. Не следует забывать, что нормы МЕТ могут отличаться в зависимости от возраста человека [259]. Данный показатель рекомендуют совмещать с другими клиническими, физическими или ангиографическими данными [243].

Необходимость рутинной оценки степени физической активности вызывает сомнения. Так, из-за ограниченности доказательной базы и противоречивости результатов оценка функционального статуса пациентов не включена в Канадские рекомендации по периоперационной оценке сердечного риска [120].

В некоторых медицинских организациях отсутствуют возможности проведения данных тестов, а опросные шкалы не позволяют объективно оценить всех больных.

### **Индексы кардиального риска**

Для объективизации оценки риска ССО могут использоваться специальные расчетные показатели — индексы кардиального риска (ИКР). В 1977 году профессор L. Goldman и его коллеги [247] из Колумбийского университета США проанализировали данные более 1000 пациентов, которым были выполнены некардиальные операции. Авторы выделили 9 факторов риска: наличие сердечной недостаточности, аортального стеноза, аритмии или желудочковой экстрасистолы, перенесенного инфаркта в течение шести месяцев до операции, возраст старше 70 лет, вид и экстренность оперативного вмешательства, а также

ряд показателей, характеризующих тяжесть общего состояния пациента. В результате учета факторов риска с присвоением им балльной оценки рассчитывался ИКР, который получил название оригинальный ИКР или индекс Goldman. В зависимости от суммы полученных баллов (максимум 55) выделяли четыре класса кардиального риска с частотой осложнений от 1 до 78 % [247]. Через несколько лет А. Detsky с коллегами [144] валидизировали предикторную значимость оригинального ИКР у 455 пациентов и предложили модифицированный ИКР или индекс Detsky с еще большим количеством учитываемых показателей и суммой баллов — 100 [144; 299].

В дальнейшем трудоемкие для расчета ИКР Goldman и ИКР Detsky не оправдали надежд клиницистов, точность прогноза оказалась недостаточной. В современных отечественных [48; 60] и зарубежных [169; 276] рекомендациях эти ИКР не упоминаются. Недостаточная валидность обоих индексов в отечественной клинической практике подтверждена в целенаправленном исследовании у больных пожилого и старческого возраста [37].

Одним из наиболее широко используемых ИКР в настоящее время является пересмотренный ИКР (ПИКР) (англ. Revised Cardiac Risk Index — RCRI), предложенный в 1999 году профессором Гарвардского университета США Т. Н. Lee и его коллегами [143]. Они проанализировали данные обследования 2893 пациентов старше 50 лет, которым выполнили некардиохирургические операции. В результате исследования выделили шесть предикторов осложнений, которые вошли в ПИКР: выполнение оперативного вмешательства высокого риска, наличие в анамнезе у больного коронарной недостаточности (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета с коррекцией инсулинами, а также лабораторного маркера — креатинина с повышением его предоперационного значения более 180 микромоль на литр. В зависимости от суммы баллов частота осложнений варьируется от 0,4 до 11 %.

Несмотря на доказательные рекомендации по применению ПИКР, продолжается изучение его прогностической значимости. В обширном

ретроспективном исследовании, охватившем 108 593 пациента, точность прогноза, обеспеченного ПИКР, была достаточно низкой [286]. Для улучшения качества прогностической модели авторы предложили добавить к ПИКР оценку возраста и более подробную информацию о типе операции. В другом исследовании, выполненном на основе обследования 9 519 пациентов старше 50 лет, было констатировано хорошее качество прогноза с помощью ПИКР [136]. Тем не менее авторы предложили модернизировать ПИКР путем исключения сведений о наличии инсулин-зависимого сахарного диабета и замены данных об уровне креатинина на скорость клубочковой фильтрации. В систематическом обзоре 24 исследований, включившем данные почти 800 000 пациентов, ПИКР хорошо дискриминировал (AUC 0,75) больных с повышенным риском ССО в разнородной выборке некардиальных хирургических больных. При прогнозировании кардиальных осложнений и летальности после сосудистых операций качество прогностической модели снижалось до среднего (AUC 0,64) [182]. Che L. и соавторы, проведя исследование в нескольких медицинских организациях Китая на когорте из более 1 000 больных (старше 60 лет) с диагностированной ИБС, отметили неудовлетворительное качество AUC = 0,53 ИКР Lee в отношении месячных ССО после операции [125]. Отдельные компоненты данного индекса (исключая наличие сахарного диабета) обладали ограниченной прогностической способностью в выявлении данных осложнений. В практике отечественного здравоохранения ПИКР также не показал предикторной значимости достаточного качества: у больных пожилого и старческого возраста, которым выполняли полостные операции, ППК составила 0,66 [37].

Возрастает популярность ИКР Американского колледжа хирургов, разработанного в рамках национальной программы улучшения качества хирургии (NSQIP). Авторами была проанализирована база из 211 410 хирургических больных и разработан индекс риска развития инфаркта миокарда и остановки сердца (ИКР MICA) в течение 30 суток после некардиального вмешательства [145]. В нем учитываются возраст пациента, функциональный класс по ASA,

уровень креатинина крови, степень снижения функциональных резервов, вид операции. ИКР МІСА указывает на вероятность осложнений в процентах, его рассчитывают с помощью специальных приложений или онлайн-калькуляторов. ИКР МІСА включен в большинство современных рекомендаций, однако не является полной альтернативой ПИКР [222].

Хороненко В. Э. и др. [75; 76; 77] предложили индивидуальный ИКР (ИКР Хороненко) или индекс индивидуального риска (ИИР), в который входят пять показателей: возраст пациента старше 70 лет, наличие в анамнезе признаков хронической сердечной недостаточности, наличие стенокардии II или III функционального класса, несинусовый ритм сердца, наличие частой (более 5 в минуту) желудочковой экстрасистолии. Расчет индекса основан на модели логистической регрессии и возможен по специальной формуле, которую необходимо ввести в Microsoft Excel:

На основании ИКР Хороненко выделяют три степени риска — низкий риск (значение ИКР от 0 до 0,1), умеренный ( $> 0,1$  до 0,3) и высокий ( $> 0,3$  до 1) со средней частотой развития ССО 3,8 %, 20,1 % и 41,7 % соответственно. При выявлении низкого риска авторы предлагают выполнять оперативное вмешательство без дополнительного обследования и специальной подготовки. У пациентов группы умеренного и высокого риска перед операцией предлагается дополнительный комплекс обследований (сбор анамнеза, контроль ЭКГ, выполнение нагрузочных тестов). Вопрос о валидности ИКР Хороненко не только для онкологических, но и других категорий хирургических больных остается открытым.

Среди новых расчетных инструментов для оценки риска ССО после некардиохирургических оперативных вмешательств широко обсуждают индекс сердечно-сосудистого риска Американского университета Бейрута AUB-HAS2 (ИКР AUB-HAS2) [102; 156; 256; 278; 314]. О данном ИКР впервые сообщили в 2019 году, когда на базе медицинского центра Американского университета в Бейруте обследовали 3284 взрослых пациента, перенесших некардиальную операцию. Первичной конечной точкой исследования была смерть, инфаркт



миокарда или инсульт в течение 30 дней после операции. Расчет ИКР AUB-HAS2 основан на шести доступных показателях: возраст больного  $\geq 75$  лет, анамнез ишемической болезни сердца, симптомы стенокардии или одышки, анемия (гемоглобин  $< 120$  г/мл), плановая / экстренная хирургия. Также считаем важным отметить, что отдельно в нем выделяется учет балла, если операция выполняется на сосудах. По значениям индекса выделяют три группы риска: низкого (0–1 балл), среднего (2–3 балла) и высокого (4–6 баллов). При проведении ROC-анализа прогностическая модель данного ИКР имела отличное качество — ППК составила 0,9 [256]. Существуют данные, что индекс AUB-HAS2 имеет более сильную дискриминационную способность, чем ИКР Lee, в широком диапазоне хирургических подгрупп, которые включают как плановые, так и экстренные операции [102]. Существуют данные, отмечающие преимущества ИКР AUB-HAS2 по сравнению с ПИКР [351].

Несомненным преимуществом ИКР Lee и ИКР MICA является их общепризнанность, универсальность в различных областях хирургии и при прогнозировании основных типов послеоперационных ССО [130; 379]. В более узкой области, в сосудистой хирургии ИКР MICA и ИКР Lee показали весьма ограниченную прогностическую ценность в отношении 30-суточных ССО [179]. Существует индекс, который валидизирован для пациентов, перенесших сосудистые операции, — ИКР VSG (Vascular Study Group of New England (VSGNE)). Есть данные, что по сравнению с ИКР Lee он лучше прогнозирует внутрибольничные ССО в сосудистой хирургии [171; 370].

Несмотря на то что ИКР разрабатываются и валидизируются прежде всего для прогнозирования ССО госпитального периода и ближайшего постгоспитального периода, описано их применение как предикторов годичной кардиальной летальности [119], хотя этот вопрос изучен крайне недостаточно.

Таким образом, применение расчетных систем оценки кардиального риска, основанных на легкодоступных клинико-лабораторных показателях, получило широкое распространение в многочисленных алгоритмах, клинических рекомендациях и консенсус-документах, регламентирующих периоперационное

ведение пациентов при выполнении некардиальных оперативных вмешательств. Но расчет данных показателей занимает определенный временной ресурс и не всегда возможен технически. Вместе с тем разнообразие существующих индексов, постоянная попытка обновить их или разработать новый (как недавно опробованный AUB-HAS2) указывает на то, что эффективность данного подхода остается предметом продолжающихся дискуссий и не является однозначно подтвержденной.

### **Гематологические индексы**

Одними из потенциальных предикторов кардиальных осложнений в некардиальной хирургии являются гематологические индексы. В современной литературе появились единичные публикации [155; 306; 309], посвященные прогностической значимости данных индексов, рассчитываемых на основе общего анализа крови — отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ). Оба индекса являются маркерами системного воспаления, а ОТЛ — маркером нарушения коагуляции. Известна их предикторная значимость в отношении неблагоприятных исходов в кардиологии [9; 54; 80; 209; 363], онкологической практике [63; 308; 312], гастроэнтерологии [45].

Повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам рассматривается как маркер старта воспалительных процессов, где нейтрофилы играют ключевую роль [254]. Они отвечают за активацию иммунных клеток, секрецию цитокинов и различных провоспалительных медиаторов.

Лимфоциты обладают антиатеросклеротическим действием, в первую очередь за счет модуляции воспалительных процессов [121]. У больных с ишемической болезнью сердца нейтрофилы, помимо регуляции воспалительных процессов, участвуют в развитии оксидантного повреждения эндотелиального слоя сосудов [121]. Существуют работы, показывающие их прогностическую роль у больных с атеросклерозом венечных артерий [269].

В патогенезе нарушения процессов коагуляции у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы лежат патологическое изменение состояния эндотелия и количественные изменения тромбоцитов [104], которые играют ключевую роль в образовании тромбов и нормализации функции стенки кровеносных сосудов [260]. Патологическое значение имеет и повышение, и понижение данного отношения [100]. Кроме того, доказана роль тромбоцитов в модуляции воспаления и иммунных процессов [260]. Между тромбоцитами и лимфоцитами существует взаимная регуляция функций, при которой активированные тромбоциты воздействуют на функцию лимфоцитов за счет высвобождения ряда медиаторов, а также через прямое межклеточное взаимодействие [224]. Имеются обоснованные данные [13] о том, что совместное действие лимфоцитов и тромбоцитов объединяет процессы тромбообразования, воспаления, иммунного реагирования и в итоге приводит к прогрессированию атеросклероза.

Все вышеописанные данные обосновывают ассоциированность ОТЛ и ОНЛ с ССО и летальностью у пациентов с ИБС [83; 209; 301; 363]. Значения ОНЛ  $> 3,53$  и ОТЛ  $< 33,4$  ассоциируются с неблагоприятным исходом острого коронарного синдрома в госпитальный период у пациентов в возрасте 60–74 лет и ОНЛ  $> 4,41$  и ОТЛ  $< 31,6$  у пациентов в возрасте 75–89 лет [9].

Еще одним аспектом потенциальной информативности ОТЛ являются его изменения у больных сахарным диабетом (СД) [53]. У них встречается увеличение количества лимфоцитов [329], уменьшение тромбоцитов [100] и, как следствие, наблюдается уменьшение ОТЛ. При малоинвазивных процедурах, связанных с лечением ИБС, у больных с СД часто встречается тромбоцитопения и, как следствие, растет количество геморагических осложнений. ОТЛ в таких клинических ситуациях также снижается [8]. Таким образом, изменение функциональной активности тромбоцитов при сахарном диабете — это установленный факт [3].

Появляются единичные сообщения о возможности применения ОНЛ и ОТЛ в прогнозировании осложнений у больных в сосудистой хирургии. Вначале

рассмотрим ОНЛ, различные значения которого пытаются применять для прогнозирования летальности, миокардиального повреждения, а также общего неблагоприятного композитного исхода [155; 255; 306; 309], развившегося от нескольких часов до нескольких лет после операции.

Durmus и соавторы отмечают, что неблагоприятный прогноз в отношении развития повреждения миокарда в течение трех суток после операции встречается при значении ОНЛ  $> 3$  усл. ед. [155]. Эти данные подтверждается Larman в отношении различных кардиальных исходов, развившихся за месяц после операции [306]. Другие авторы настаивают на пороговом значении ОНЛ более 4 усл. ед. [309]. Годичную летальность в сосудистой хирургии прогнозирует значение данного отношения  $> 5$  [255]. Такое же значение ОНЛ в сосудистой хирургии отмечено в метаанализе [352] как предиктор летальности. В данном исследовании срок наблюдения за больными составил почти три года [352]. Неоднородность полученных результатов диктует необходимость более детального изучения данных показателей.

ОНЛ у пациентов с осложнениями в отечественном проспективном исследовании у 79 больных, перенесших плановую операцию на аорте с искусственным кровообращением, было значимо выше, чем в группе больных без осложнений [56]. Значение ОНЛ более 7,5 усл. ед. ассоциировалось с ростом осложнений на третьи послеоперационные сутки, а более 5 усл. ед. — на шестые сутки.

В хирургии брюшной аорты пороговое значение отношения тромбоцитов к лимфоцитам менее 92 усл. ед. ассоциировалось с грозными осложнениями в течение месяца после операции [100]. Эти же клиницисты установили, что ОТЛ  $> 163,3$  ассоциируется с большей частотой послеоперационных осложнений и летальных исходов. Таким образом, как существенно высокие, так и сниженные цифры ОТЛ были связаны с данными осложнениями. Указывают, что в смешанной популяции некадиохирургических больных, оперированных на сосудах, данное отношение более 204 усл. ед. прогнозировало кардиальные

осложнения, развившиеся в течение месяца после операции со сбалансированными цифрами чувствительности и специфичности (около 80 %) [306].

Резюмируя данный раздел, отметим, что простые для расчета и применения ОНЛ и ОТЛ могут оказаться информативными предикторами периоперационных ССО у больных, оперируемых на сосудах. Вместе с тем валидность этих показателей, несомненно, нуждается в дополнительных исследованиях и тщательной оценке.

Необходимо установление пороговых значений ОНЛ и ОТЛ для прогнозирования периоперационных ССО и проверка валидности данных показателей в отечественной клинике.

### **1.3. Роль биомаркеров в прогнозировании и диагностике сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии**

#### **Кардиоспецифические тропонины**

Не вызывает сомнения стратегическое значение мониторинга тропонина с помощью высокочувствительных методик для диагностики периоперационного ОИМ и мониторинга развития повреждения миокарда [355]. В некардиальной хирургии повышение тропонина играет больше не прогностическую, а диагностическую роль — выявление больных с ишемическими ССО [117].

Во многих медицинских организациях алгоритмы периоперационного определения уровня сТп кардинально отличаются [152; 177]. В первую очередь это связано с тем, что мнение клиницистов расходится в утверждении временных рамок мониторинга уровня тропонина. До оперативного вмешательства ряд авторов не требует установления данного биомаркера [50; 177], другие клиницисты, напротив, пытаются показать его определяющую роль [206]. Ряд авторов не имеют определенного мнения о его прогностической значимости [360]. Во вторую очередь оценка биомаркера может затрудняться наличием различных лабораторных методик его определения и большим количеством производителей

реактивов [346], а также определением разных субъединиц тропонина в разных лабораториях. В отечественной практике необходима валидизация получаемых данных перед внедрением методики его определения в клинику.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единый подход к мониторингу уровня сТп в периоперационный период некардиальных операций. В недавно опубликованных рекомендациях по применению кардиальных биомаркеров в стратификации периоперационного риска от анестезиологов и intensivистов Европы (общество ESAIC) [167] отмечены две важные роли мониторинга тропонина. За оценку вероятности развития кардиальных осложнений отвечает прогностическое направление, а за раннее выявление данных осложнений — диагностическое.

Как мы отмечали выше, роль определения тропонина в диагностике ишемических осложнений установлена в многочисленных научных работах [169; 170; 355]. Так, периоперационный инфаркт может сопровождать около 5 % некардиохирургических вмешательств. Летальность у таких больных составляет более 20 % [295]. Существенное число таких осложнений не имеет симптомов [152]. Большинство ОИМ развиваются в течение 48 часов после операции и в 75 % наблюдений протекают бессимптомно [295]. Клиника данного осложнения часто упускается из-за применения различных анальгетиков и остаточной седации [227; 355], как следствие, большая часть острых периоперационных инфарктов миокарда пропускается. Этим объясняются высокие цифры летальности.

В отечественной практике внедрение послеоперационного мониторинга сТп все еще остается недостаточным. Интернет-опрос [227], проведенный профессором Ломиворотовым среди врачей анестезиологов в более чем 100 крупных медицинских организациях в 59 городах нашей страны, привел к неутешительным выводам. Было установлено, что контроль электрокардиограммы после операции осуществляют лишь четверть опрошенных, а мониторинг тропонина осуществляется лишь у больных с ишемическими изменениями на электрокардиограмме.

С 2018 года активно изучается новое осложнение после некардиохирургических вмешательств — повреждение миокарда. Оно было

отмеченно в 4-й универсальной дефиниции — определении острого инфаркта миокарда [355]. Данное осложнение регистрируется примерно у каждого пятого пациента и устанавливается по тропонинемии без клиники, которая обычно сопровождает острый инфаркт миокарда [152]. По литературным данным, такое изолированное повышение тропонина сопровождается высокими цифрами летальности [164; 300]. С этими связано то, что многие клинические рекомендации по ведению пациента в некардиальной хирургии внесли пункт необходимости рутинного контроля уровня сТn периперационно [48; 120; 340; 385].

В научной литературе рассматриваются три основные стратегии мониторингирования концентрации кардиального тропонина при проведении операций в условиях некардиальной хирургии. Оценка тропонина только в предоперационном периоде предложена рядом исследователей в качестве инструмента для прогнозирования отдельных неблагоприятных исходов, включая летальность в течение 30 суток после вмешательства. Вместе с тем в доступной литературе представлено ограниченное число исследований, свидетельствующих о прогностической ценности исходного уровня кардиального тропонина в отношении кардиальных осложнений и летальности в раннем послеоперационном периоде [101; 206]. Следующая стратегия оценки уровня кардиального тропонина исключительно в послеоперационном периоде демонстрирует наибольшую изученность и находит наиболее широкое клиническое применение; установлено, что превышение его концентрации ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных кардиальных событий [167]. Однако следует учитывать, что повышенный уровень кардиального тропонина может не отражать острую кардиальную патологию и может регистрироваться при ряде других состояний, таких как хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность и прочие нарушения [355]. В подобных клинических ситуациях отсутствие исходного значения биомаркера, полученного до операции, повышает риск избыточной диагностики кардиальных осложнений. Двухэтапная оценка уровня кардиального тропонина (до и после операции) — альтернативный

подход. В соответствии с современными позициями Европейского общества анестезиологов, рутинное определение уровня тропонина в пред- и послеоперационные периоды не рекомендуется в качестве обязательной процедуры. Группа авторов данных рекомендаций во главе с G. Lurati Buse указывают на опыт внедрения этой стратегии в отдельных специализированных центрах. Такой подход сопровождался достоверным снижением показателей общей летальности в течение 30 и 365 дней после операции [167].

Серийное определение уровня кардиального тропонина способствует выявлению и дифференцировке хронически повышенных значений, что позволяет повысить своевременность выявления ишемических осложнений [169; 177].

Действующие клинические рекомендации Европейского кардиологического сообщества [169], касающиеся оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы и периоперационного ведения пациентов при операциях в области некардиальной хирургии, отводят важную роль исследованию кардиальных биомаркеров. Так, для больных, имеющих в анамнезе кардиальную патологию или кардиоваскулярные факторы риска (в том числе возрастная группа старше 65 лет), при выполнении вмешательств повышенного кардиального риска специалисты рекомендуют измерять концентрацию кардиального тропонина в три последовательные временные точки: на дооперационном этапе, через сутки и двое суток после хирургического вмешательства. По мнению авторов, это необходимо делать с целью раннего обнаружения повреждения миокардиальной ткани [169].

Аналогичный алгоритм мониторингования тропонина предусмотрен рекомендациями Южноафриканской общества анестезиологов: серийное определение биомаркера при любых хирургических операциях у пациентов в возрастной группе старше 45 лет (с ИБС, ХСН, ОНМК в анамнезе), а при сосудистых операциях — в возрастной группе старше 18 лет [340].

Очевидно, что механическое применение (перенос) зарубежных протоколов мониторингования концентрации кардиального тропонина в практику отечественной медицины представляется неоправданным. Это обусловлено различиями в используемых лабораторных методах определения биомаркера, при



которых абсолютные численные значения результатов могут демонстрировать значительные расхождения [116; 355]. Вместе с тем анализ научной литературы последних лет указывает на теоретическую и практико-клиническую значимость периперационного контроля уровня кардиального тропонина, главным образом — в аспекте ранней диагностики кардиально осложнений, что свидетельствует об актуальности проведения дополнительных научных исследований в указанной области.

### **Натрийуретические пептиды**

В настоящее время наблюдается возрастающий интерес к применению натрийуретических пептидов В-типа (НУП В-типа) со стороны практических врачей многих клинических отделений, в том числе кардиологии, терапии и анестезиологии-реаниматологии [17; 117; 175; 199; 261]. История открытия НУП и их физиология, как важной системы нейроэндокринной регуляции, изучены в достаточной степени полно [137; 138; 163; 252; 258].

Если кратко суммировать положения патофизиологии данного биомаркера, можно заключить, что оценка содержания натрийуретического пептида В-типа в плазме крови базируется на определении концентрации активной молекулы BNP (НУП В-типа) и его неактивного N-терминального фрагмента прогормона-предшественника (NT-proBNP). Они образуются в результате ферментативного расщепления полипептидного предшественника и поступают в циркулирующий кровоток одновременно.

Несмотря на то что указанные биомаркеры обладают определенными биохимическими различиями [252], они характеризуются эквивалентной диагностической ценностью. В связи с этим исследование BNP и NT-proBNP включено в содержание многочисленных международных и национальных клинических руководств [23; 49; 78; 94; 120; 168; 199; 311; 362; 385].

В большинстве современных нормативных документов рекомендуется обязательное использование НУП В-типа при стратификации кардиального риска

некардиохирургических оперативных вмешательств. Однако в алгоритмах прогнозирования ССО в некардиальной хирургии оценка BNP и NT-proBNP имеет разную значимость. В ряде рекомендаций оценка НУП В-типа при прогнозировании ССО занимает центральное место [120; 340; 385]. В других, например, в некоторых отечественных рекомендациях, прогностическая роль BNP и NT-proBNP оценивается как сугубо вспомогательная, их определение, как правило, включают в раздел дополнительных лабораторных обследований наряду с другими показателями [49; 60].

Массовое внедрение мониторингирования натрийуретического пептида В-типа в клиническую практику определяется наличием доступа к данному варианту лабораторной диагностики не только в специализированных медицинских учреждениях, но и в стационарах различного уровня оснащенности, в том числе за счет применения экономически обоснованных и надежных отечественных диагностических реактивов. При введении новых биомаркеров необходимо учитывать, что методологические подходы к их определению не получили полной стандартизации и могут демонстрировать вариативность диапазонов референсных показателей [175; 346]. Технические варианты определения N-терминального фрагмента натрийуретического пептида В-типа включают иммунохемилюминесцентный и иммуноферментный анализ [175]. Потенциально методика определения может влиять на количественные показатели полученных результатов. При расширении рутинного клинического применения NT-proBNP путем внедрения инновационных диагностических тест-систем, основанных на различных методологиях иммунохимического анализа, требуется не только надлежащее внимание к значениям физиологической нормы, но и уточнение диагностически и прогностически релевантных пороговых концентраций данного биомаркера. Следует учитывать, что его скрининговые значения обнаруживают существенную межиндивидуальную вариабельность. Это может проявляться в виде превышения физиологических норм и в диапазоне нормальных показателей [117; 175; 200; 328]. Такая вариативность способна создавать затруднения для корректной интерпретации полученных результатов клиницистами и способна

быть источником диагностических погрешностей, что может повысить недоверие врачей к новым непонятным для них данным.

Как мы отмечали выше, в 2023 году ESAIC представила первый международный согласительный документ по использованию кардиальным биомаркеров в некардиальной хирургии. Большой раздел в нем посвящен применению BNP и NT-proBNP. Эти биомаркеры представлены как основополагающие точки определения степени риска развития ССО у некардиохирургических больных [167]. Данные рекомендации определяют две основные области применения BNP и NT-proBNP: прогностическую, направленную на выявление предполагаемого риска кардиально-сосудистых осложнений до операции, и диагностическую, обеспечивающую наиболее раннее обнаружение развивающихся или уже возникших угрожающих кардиальных осложнений после операции.

Значимость повышенных исходных уровней натрийуретического пептида В-типа и его N-терминального фрагмента в качестве предикторов кардиальных осложнений является предметом активного обсуждения в специальной литературе [49; 120; 167; 273; 319; 340]. Ряд национальных клинических рекомендаций содержит конкретные пороговые значения биомаркеров, свидетельствующие о высокой степени кардиального риска предполагаемого хирургического вмешательства [120; 340; 385]. Однако неясно, могут ли в отечественной практике использоваться степени повышения (точки «отсечения», скрининговые значения) биомаркеров, ассоциирующиеся с риском ССО, по данным зарубежных исследований [201; 311; 357]. Вероятно, опубликованные в зарубежной литературе данные о концентрации BNP и NT-proBNP нельзя автоматически переносить в отечественную клинику. Необходимо проведение целого ряда исследований в различных областях хирургии на отечественной популяции больных с использованием применяемых у нас в стране реактивов и тестов, произведенных разными компаниями [183]. Сохраняет постоянную актуальность уточнение пороговых значений, «отсекающих» больных с высоким риском [183; 319; 307].

Отсутствуют целенаправленные исследования, сравнивающие информативность НУП В-типа и других предикторов. Большинство исследований просто констатируют связь BNP / NT-proBNP с осложнениями. В полной мере это относится к больным, оперируемым на сосудах. Остается мало изученной диагностическая и прогностическая значимость мониторинга НУП В-типа в послеоперационный период. Остается недостаточно изученной информативность периоперационных значений BNP и его предшественника для риск-стратификации и ранней верификации сердечно-сосудистых событий в отдаленном послеоперационном периоде [167]. Мороз В. В. и соавторы оспаривают наличие связи между регистрируемыми значениями NT-proBNP и развитием осложнений и летальностью [50].

Однако особенности изменения концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида В-типа на протяжении периода хирургического лечения требуют самостоятельного рассмотрения, поскольку имеющиеся в научной литературе данные демонстрируют существенные расхождения. В подавляющем большинстве опубликованных исследований зафиксировано возрастание медианных показателей N-терминального фрагмента натрийуретического пептида В-типа в течение суток, прошедших после проведения некардиальных хирургических вмешательств, в диапазоне от 2 до 3 раз [52; 262; 313; 360; 365]. Указывают, что у некардиохирургических больных супранормальное содержание биомаркера в крови регистрируют в 44–51 % наблюдений [201; 307]. В то же время в литературе встречаются результаты отсутствия периоперационной динамики концентрации NT-proBNP [50; 57; 65].

Стоит отметить, что помимо осложнений госпитального периода внимание клиницистов нацелено на отдаленные постгоспитальные ССО в некардиальной хирургии [108; 109; 213; 249]. Исследователи подчеркивают не только их медицинскую, но и социальную значимость [334; 338; 358], так как встречаются они достаточно часто и сопровождаются высокой летальностью [99; 109]. В некардиальной хирургии наименее изучена значимость периоперационного уровня НУП в прогнозировании отдаленных постгоспитальных ССО. Указывают,

что убедительных свидетельств их прогностической значимости до настоящего времени нет [167]. Вместе с тем в отдельных исследованиях и метаанализах показано, что уровень NT-proBNP/BNP более надежно, чем другие предикторы прогнозирует ССО в течение шести и двенадцати месяцев после операций, а также годовичную летальность [119; 262; 357]. Таким образом, остается не ясным, целесообразно ли неоднократное определение данного биомаркера в послеоперационный период сосудистых операций для выявления значений, ассоциированных с неблагоприятным исходом оперативного лечения.

#### 1.4. Кардиопротекция в некардиальной хирургии

Кардиопротекция это комплекс мер по профилактике и защите миокарда от ишемически реперфузионного повреждения. Она состоит из нескольких компонентов — коронарогенного (направленного на улучшение и поддержание коронарного кровотока), гемодинамического (направленного на оптимизацию баланса доставка / потребление кислорода в миокарде), фармакологического (за счет дополнительных эффектов лекарственных средств), метаболотропного (направленного на улучшение биоэнергетики) и комбинированного (когда сочетаются разные механизмы).

На сегодняшний день фармакологические подходы [284; 380] к кардиопротекции в периоперационный период некардиохирургической операции можно условно разделить на две категории. **Первая категория** представлена пероральными лекарственными препаратами, которые больной получает или должен получать в связи с наличием основного заболевания сердечно-сосудистой системы, например ишемической болезни миокарда, — сюда относятся антиангинальные препараты, гипотензивные средства, блокаторы бета-адренергических рецепторов, дезагреганты, статины и прочие. Сложность в использовании данной группы заключается в том, что для получения желаемого эффекта необходим длительный прием препаратов до оперативного вмешательства. Больше интересует **вторая категория** препаратов для

кардиопротекции, которые применяются непосредственно перед или во время операции. Список таких лекарственных средств достаточно ограничен.

Стоит отметить, что в клинической практике такое разделение на группы довольно условно, поскольку многие препараты используются как для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, так и для защиты миокарда во время операции. Возможность их применения, схемы назначения, эффективность, соотношение риска и пользы, а также доступность в рутинной практике могут существенно различаться. Более подробно рассмотрим потенциальные группы препаратов для периоперационной кардиопротекции.

### **Гиполипидемические препараты**

Эффективность статинов в отношении риска развития периоперационных ССО в сосудистой хирургии на сегодняшний день не подвергается сомнению. Они обладают противовоспалительным, антиагрегантным, эндотелий-стабилизирующим и антиоксидантным действием [34; 60; 190].

Целый ряд крупных исследований показал их эффективность в профилактике ССО в некардиальной хирургии. Так, в работе StaRRS, которая включала только сосудистых больных, было доказано, что частота периоперационной ишемии миокарда и декомпенсации сердечной недостаточности в группе больных, принимающих гиполипидемические препараты, была значимо ниже, по сравнению с теми, кто их не получал [342]. В исследовании VISION отмечено, что предоперационная терапия статинами была связана с более низким риском летальности, повреждения миокарда и инсульта [371]. Также прием статинов ассоциирован со снижением 30-суточной летальности у больных со стентированием в анамнезе перенесших некардиохирургическое вмешательство [281].

Метаанализ 2015 года [142], посвященный эффективности гиполипидемических препаратов в некардиальной хирургии, показал, что они снижают периоперационную летальность и частоту развития ОИМ. Однако в этой

же работе De Waal B. A. и соавторы установили, что встречаемость ОНМК, угрожающих жизни аритмий и продолжительность стационарного периода не изменяются. По данным метаанализа 2018 года [289], Putzu A. и соисследователи доказали, что применение гиполипидемических препаратов в интраоперационный период некардиальной хирургии (плановой и экстренной) у больных, получающих данные лекарства предоперационно, реже встречаются ОИМ. Однако в частоте послеоперационной ОНМК и летальности разницы не наблюдалось [289].

Согласно последним отечественным кардиологическим рекомендациям Сумин А. Н. и соавторы подчеркивают необходимость обеспечить преемственность терапии статинами в периоперационный период. При выполнении сосудистых оперативных вмешательств необходимо инициировать назначение гиполипидемических средств за две недели до планируемого хирургического вмешательства [60]. В американском документе по ведению пациента в некардиальной хирургии рекомендуется продолжение терапии статинами, а у не принимающих при наличии показаний рекомендуется начать терапию данными препаратами [276]. В европейских рекомендациях отмечено, что рутинное периоперационное начало терапии статинами не рекомендуется. У больных, которым показана терапия статинами, можно начать лечение периоперационно, особенно у пациентов высокого риска (например, в сосудистой хирургии) [169].

Таким образом, в настоящее время в некардиальной хирургии и особенно у сосудистых больных целесообразность назначения статинов не вызывает сомнений. Главным недостатком данной группы препаратов является необходимость их назначения не менее чем за две недели до операции.

### **Бета-адреноблокаторы**

К препаратам, которые могут обладать кардиопротективным эффектом, относят бета-адреноблокаторы. Они снижают потребность миокарда в кислороде за счет отрицательного инотропного и хронотропного эффекта, удлиняют

диастолу и, следовательно, повышают интенсивность коронарной перфузии, уменьшают внутриклеточное содержание кальция в кардиомиоцитах путем ингибирования бета-1-адренергических аденозинмонофосфат-зависимых внутриклеточных сигнальных механизмов, восстанавливают сниженное вследствие гиперкатехоламинемии сродство бета-адренергических рецепторов к катехоламинам [282].

Начальный этап изучения бета-адреноблокаторов в некардиальной хирургии показал, что их длительный прием или назначение непосредственно до операции снижает риск ишемических осложнений [235; 282; 354; 373]. Положительные результаты данных работ обосновали применение бета-адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца в периоперационный период некардиохирургических операций.

Современные работы показывают, что прием этих препаратов может иметь определенные побочные эффекты (гемодинамическая нестабильность, брадикардия) [280] и не снижать число кардиальных осложнений в течение периоперационного периода, а также 30 суток и года после операции [108]. Авторы мультицентрового исследования «POISE» показали, что назначение бета-адреноблокаторов перед операцией снижало частоту развития нефатального инфаркта, остановки кровообращения и смерти от кардиальных причин, но при этом увеличивало общую летальность, частоту развития артериальной гипотензии и инсульта в течение 30 дней после операции [160].

В метаанализе 2019 года в некардиальной хирургии авторы не подтвердили разницы в количестве инсультов и аритмий. Были получены доказательства с низкой достоверностью, что бета-адреноблокаторы могут снижать фибрилляцию предсердий и инфаркты миокарда. Однако данная группа препаратов может усиливать брадикардию (доказательства с низкой достоверностью) и, вероятно, усиливать гипотонию (доказательства со средней достоверностью) [283]. В метаанализе 2023 года по данной проблеме было показано, что назначение бета-адреноблокаторов связано с уменьшением 30-суточной летальности. При дополнительном анализе авторы выявили, что лучшие исходы были у тех



больных, кто продолжал прием препаратов в течение одного-двух месяцев после операции, в абдоминальной хирургии или с тремя-четырьмя факторами сердечно-сосудистого риска. Риск 30-дневного MACE и инсульта снижался при применении данных препаратов незначительно [253].

У сосудистых больных, которые представляют интерес для исследователей разных специальностей, бета-адреноблокаторы не улучшают периоперационные исходы [195] и могут увеличить вероятность интраоперационной брадикардии и гипотонии [245]. Принимая решение об их периоперационном назначении, клиницисты должны прежде всего ориентироваться на соотношение польза-вред у конкретного больного [341].

Риск ССО может зависеть от принимаемого больным препарата (атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол, пропранолол или другие). Так, риск 30-суточной летальности и MACE у больных, принимающих метопролол составил соответственно — 4,1 и 3,5 %, атенолол — 3,0 и 2,3 % и карведилол — 4,8 и 4,6 % [113].

Таким образом, вопрос с назначением бета-адреноблокаторов в настоящее время практически изучен. В настоящее время данные препараты заняли прочное место во всех клинических рекомендациях [48; 169; 276] как препараты, которые не следует отменять до операции у больных их принимающих. В американских рекомендациях по периоперационному сердечно-сосудистому лечению при некардиальных вмешательствах отмечено, что у пациентов, принимающих данную группу препаратов следует продолжить базовую терапию. У больных, кто не принимает бета-блокаторы при наличии показаний прием начать не менее, чем за 7 дней до операции, а практика назначения данной лекарственной группы в день операции не рекомендуется из-за повышенной послеоперационной смертности [276]. Схожая картина наблюдается в европейском документе, который рекомендует продолжить периоперационный прием бета-блокаторов у больных регулярно их принимающих [169].

Отношение к данной группе препаратов, как к адъювантому кардиопротектору в некардиальной хирургии, несмотря на большое количество

положительных эффектов на сегодняшний день остается очень неоднозначным. В последнее время появляется все больше доказательств, что пред- и интраоперационное применение бета-адреноблокаторов не влияет на частоту периоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

### **Агонисты $\alpha_2$ -адренорецепторов**

Среди препаратов из группы агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов (АР) с потенциальным кардиопротективным эффектом рассматривают дексмететомидин. Описываемые в литературе механизмы его кардиопротекции весьма разнообразны. Он улучшает кислородный баланс миокарда за счет урежения частоты сердечных сокращений [180; 220], в зависимости от концентрации препарат влияет на коронарные сосуды: вызывая их вазодилатацию, либо вазоконстрикцию [115]. При развитии ишемии миокардиальной ткани под влиянием данного препарата осуществляется редистрибуция коронарного кровоснабжения в направлении внутренних слоев левого желудочка, обеспечивая сохранение перфузии в зонах ишемического повреждения и снижая дефицит кислородного обеспечения [158]. Кроме того, научно подтверждены его противовоспалительные и антиокислительные свойства [132; 226]. К компонентам дексмететомидин-опосредованной кардиопротекции относятся также редукция ишемически-реперфузионного повреждения сердечной мышцы, подавление аритмогенного потенциала и предотвращение функциональной дисфункции сократимости миокарда [149].

При оценке влияния группы агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов на развитие периоперационных кардиальных осложнений в контексте некардиальных операций [90; 154; 267; 296; 376] необходимо учитывать, что значительная доля крупных клинических исследований оценивает не только воздействие дексмететомидина, но и эффекты похожих препаратов: клонидина и мивазерола. Последний даже не зарегистрирован на территории РФ. Также анализируют совокупное действие данных препаратов, а они обладают различной степенью

сродства к альфа-2-адренергическим рецепторам, имидазолиновым рецепторным сайтам и периферическим альфа-1-адренергическим рецепторам, что обуславливает фармакодинамические различия между ними [32; 91; 215].

Дексмететомидин появился в спектре лекарственных средств отечественной анестезиологии и интенсивной терапии примерно десять лет назад, хотя в практике западной медицины его использование началось с 90-х годов [79]. Принимая во внимание гемодинамические свойства препарата, начали рассматривать его потенциальные кардиопротективные механизмы [161; 324; 356]. В начале 2000-х годов были представлены систематический обзор литературы [377] и обзор в базе Cochrane [376] по данным препаратам. Их результаты показали, что использование агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов (в том числе дексмететомидина) сопряжено со снижением частоты периоперационных ССО. Наилучший кардиопротективный эффект был в группе больных, подвергающихся хирургическому вмешательству на сосудистой системе.

В международных клинических рекомендациях, имевших актуальность в указанный период, применение агонистов альфа-2-адренергических рецепторов рассматривалось как целесообразное для поддержания стабильности гемодинамики или при повышенном кардиальном риске [93]. Подчеркивается их профилактическая роль в отношении ССО у сосудистых больных [353]. В эксперименте установлено снижение частоты миокардиального повреждения ишемически-реперфузионного происхождения [151; 153; 217]. В последующий период, однако, клинические данные, свидетельствующие о кардиопротективном эффекте агонистов альфа-2-адренергических рецепторов, были оценены как недостаточные [296]. Препараты данного фармакологического класса исключены из рекомендаций по профилактике кардиальных осложнений [95; 170]. Duncan D. и соавторы в 2018 году опубликовали систематический обзор, в котором были получены только отрицательные результаты от использования данной группы препаратов — выше риск гипотензии и брадикардии, при этом снижения кардиальных осложнений не наблюдалось [154]. Актуальные рекомендации последних лет применение данной лекарственной группы при некардиальных

хирургических операциях не рассматривают как целесообразное [120; 189; 169; 276; 340].

Несмотря на это, вопрос о реализации дексмететомидином кардиопротективного потенциала в описываемых клинических условиях не следует расценивать как полностью разрешенный. Так, в одноцентровом исследовании при выполнении хирургических вмешательств на аорте были получены достаточно убедительные доказательства протективного воздействия дексмететомидина на миокардиальную ткань [339]. Активно ведется экспериментальное научное исследование кардиопротективных механизмов данного лекарственного средства, в ходе которого уточняются их молекулярные основы [127; 148; 388]. Кроме того, в 2023 году инициировано комплексное многоцентровое клиническое исследование, направленное на оценку использования дексмететомидина для профилактики развития периоперационных кардиальных осложнений у пожилых пациентов, подвергающихся некардиальным хирургическим вмешательствам [318].

В этом контексте научное исследование возможностей дексмететомидин-опосредованной кардиопротекции у пациентов с высокой степенью кардиального риска представляется научно значимым, особенно учитывая, что актуальная научная литература по данному вопросу остается весьма ограниченной [383].

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Еще одной группой препаратов, которые также могут влиять на сократимость миокарда, а соответственно, и на риск развития периоперационных ССО являются блокаторы кальциевых каналов.

Метаанализ Wijeyesundera D. N. показал, что дилтиазем значительно снижает частоту периоперационной ишемии миокарда и наджелудочковой тахикардии, а также наблюдалась тенденция к уменьшению частоты летальных исходов и инфаркта миокарда [378]. Дальнейшие исследования показали, что после операций по поводу аневризмы брюшной или торакоабдоминальной аорты дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов увеличивают частоту

развития 30-суточной летальности [214]. А в метаанализе 2018 года авторы пришли к выводу, что блокаторы кальциевых каналов не влияют на частоту послеоперационной фибрилляции предсердий [310].

В американских рекомендациях по ведению пациента в некардиальной хирургии отмечается, что данная группа препаратов в интраоперационный период может вызвать гипотензию и / или брадикардию [276]. Европейский документ рекомендует продолжить прием блокаторов кальциевых каналов в периоперационный период, но воздержаться от их приема в день операции, чтобы избежать послеоперационной гипотонии [169].

Таким образом, использование блокаторов кальциевых каналов в качестве меры адьювантной кардиопротекции не рекомендовано.

### **Нитраты**

Данная группа препаратов обладает выраженным антиангинальным действием и используется при ишемии миокарда. Нитраты снижают преднагрузку, расширяют коронарные артерии [18; 44].

Систематический обзор 2016 года [390] показал, что нитроглицерин или изосорбида динитрат не снижают летальность и количество ССО в некардиальной хирургии, а никорандил может снизить риск ишемии миокарда [257].

Отношение к нитратам для рутинного профилактического использования с целью периоперационной кардиопротекции, несмотря на возможность их внутривенного введения, негативное. Они не входят в отечественные и зарубежные рекомендации для профилактики периоперационных ССО, так как совместно с анестетиками могут вызвать грубые гемодинамические нарушения в виде гипотензии и тахикардии.

## Сукцинаты

Препараты на основе сукцинатов, могут рассматриваться в качестве потенциальных средств защиты миокарда [11; 277]. По литературным данным, сукцинат признается метаболитом, обладающим способностью регулировать и снижать тяжесть дисфункции митохондрий и нарушений энергетического обеспечения клетки [43; 291]. В условиях гипоксии препараты, содержащие сукцинат могут снизить или полностью ликвидировать энергетический дефицит. Однако роль сукцината в организме неоднозначна и изучена не до конца. Есть сообщения, что эндогенный сукцинат может являться провоспалительным фактором, а экзогенный напротив, беспрепятственно попадая в клетку, способен окисляться и синтезировать аденозинтрифосфат, обладая противовоспалительным действием [31].

Благоприятные эффекты сукцинатов установлены при лечении цереброваскулярных и неврологических патологий [64; 81]. Овезов А. М. с помощью применение специализированных скрининговых шкал доказал профилактику послеоперационной когнитивной дисфункции с помощью сукцинатов при проведении операций на основе тотальной внутривенной анестезии [41; 42].

Установлена эффективность сукцинатов в составе комплексной терапевтической схемы при лечении ИБС [21], в том числе при ОИМ. Исследователи выявили, что однократное введение препарата на основе сукцината перед проведением процедуры восстановления кровотока приводит к снижению интенсивности реперфузионного синдрома: сокращает частоту аритмий, редуцирует концентрацию кардиального тропонина и активность креатинфосфокиназы, улучшает показатели эхокардиографической оценки функции сердца [46; 47]. Помимо того, установлено, что в описываемой клинической ситуации назначение препарата способствует снижению концентрации в кровотоке продуктов перекисного окисления жиров и активизации эндогенной антиоксидантной защиты [47]. Также сообщается о

кардиопротективных эффектах многокомпонентного препарата, содержащего сукцинат, в условиях кардиохирургических вмешательств [4; 40] и у пациентов, подвергающихся общехирургическим операциям, с умеренной или высокой степенью операционно-анестезиологического риска по отечественной шкале риска (МНОАР) [42]. Вместе с тем опыт использования сукцината с целью защиты миокарда остается крайне ограничен, а научные исследования, направленные на оценку эффективности сукцинат-опосредованной кардиопротекции у пациентов, имеющих высокую степень кардиального риска, до настоящего момента не проводились.

Таким образом, сукцинат может представиться весьма перспективным метаболотропным препаратом для интраоперационной кардиопротекции.

### **Фосфокреатин**

Возможность оптимизировать функциональные показатели миокарда посредством метаболической модуляции биоэнергетических процессов неизменно привлекает внимание специалистов разных медицинских специальностей [185]. В течение последних пяти лет в базе данных PubMed было опубликовано приблизительно 9 000 научных работ, посвященных проблемам кардиопротекции. Больше половины из них освещают различные стратегии воздействия на метаболические процессы в миокарде. Однако исследование старых и новых метаболотропных лекарственных средств [229] не дало оснований включить фосфокреатин в актуальные клинические рекомендации по снижению риска ССО при выполнении некардиальных хирургических операций [169; 276].

Одним из таких препаратов может являться фосфокреатин. Исследования по изучению фосфокреатина активно ведутся уже более 50 лет. За это время различные экспериментальные и клинические исследования доказали эффективность экзогенного фосфокреатина в улучшении энергетики и работы сердечной мышцы. Во-первых, он поддерживает локальные пулы аденозинтрифосфата. Во-вторых, снижает выработку лизофосфолипидов при

гипоксии, защищая сарколемму сердечных клеток от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и увеличивает постишемическое восстановление сократительной функции [62; 344; 350].

Научные исследования по применению фосфокреатина для минимизации выраженности ишемически-реперфузионного поражения миокардиальной ткани проводятся почти 50 лет, начиная с момента активного внедрения данного препарата в клиническую медицинскую практику [316; 323]. Существует подробное теоретическое обоснование его использования [384], продолжительный клинический опыт применения. Однако оценка клинической эффективности фосфокреатина остается дискуссионной — опубликовано только два систематических обзора по данной проблематике, заключения которых демонстрируют разнонаправленность полученных результатов. В обзоре Norjus D. L. и соавторов 2011 года [204] в клинике не получены убедительные доказательства целесообразности применения аналогов креатина, включая фосфокреатин. Landoni G. в соавторстве с отечественным ученым Ломиворотовым В. В. в 2016 году [219] продемонстрировали снижение летальности в кардиологии и кардиохирургии. В свежей работе Ломиворотова В. В. 2023 года при операции с искусственным кровообращением эффектов кардиопротекции от применения фосфокреатина не наблюдалось [251].

Вопрос о возможности и необходимости применения фосфокреатина при выполнении некардиальных оперативных вмешательств остается практически неразработанным, хотя отдельные научные исследования продемонстрировали позитивные результаты [1; 2; 16]. Аналогичные данные были получены при сосудистых операциях [238].

Заболотских И. Б. и соавторы фосфокреатин рекомендуют у больных с ИБС в качестве препарата, показанного при развитии миокардиальной ишемии и нарушениях сердечного ритма в интраоперационный период [48].

Необходимо дальнейшее изучение препаратов на основе фосфокреатина как адъювантного кардиопротектора у пациентов сосудистого профиля с высоким кардиальным риском.



## Лидокаин

Данный препарат традиционно используется как местный анестетик и антиаритмический препарат 1b класса. В контексте кардиопротекции лидокаин изучался для потенциального снижения повреждения миокарда во время ишемии и реперфузии, например, при ишемии миокарда или кардиохирургических вмеша-

ательствах [386]. Однако его роль в кардиопротекции остается спорной и не является стандартной практикой. Возможным механизмом кардиопротективного действия лидокаина является блокада натриевых каналов, что стабилизирует мембраны кардиомиоцитов и может снижать риск аритмий. Он также может уменьшать повреждение миокарда, связанное с ишемией, за счет снижения потребности миокарда в кислороде и подавления выброса провоспалительных медиаторов.

Авторы отечественной публикации, обследовав 30 пациентов с сердечно-сосудистой патологией после онкологических торакальных операций, рекомендуют внутривенное введение лидокаина в качестве адъювантного препарата с кардиопротективными свойствами [2].

В современных американских и европейских рекомендациях по ведению пациента в некардиальной хирургии данная группа препаратов не упоминается [169; 276].

В показаниях к применению лидокаина на сайте государственного реестра лекарственных средств [grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru) отмечается только «местная и регионарная анестезия, проводниковая анестезия при больших и малых вмешательствах». Таким образом, применение его с целью кардиопротекции является грубым нарушением инструкции.

На сегодняшний день использование данного препарата в качестве адъювантного кардиопротектора не рекомендуется.

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы занимают прочное место, как препараты для лечения гипертонической болезни и хронической недостаточности кровообращения. Поэтому их применение у больных некардиохирургического профиля частое явление. Вместе с тем накопилась информация, что они могут повышать риск развития артериальной гипотензии в интраоперационный период, поэтому их прием необходимо отменить за 24 часа до операции. Рекомендуется возобновлять их прием сразу после операции [169; 276].

Антиагреганты и антикоагулянты, несомненно, являются препаратами, обеспечивающими кардиопротективный эффект за счет улучшения реологических свойств крови и профилактики тромбозов. Однако опыт их применения в периоперационный период в связи с риском кровотечения остается крайне незначительным. Исследование, где проводилась попытка применить у больных перенесших некардиальную операцию с выставленным после нее диагнозом миокардаильное повреждение Дабигатран было остановлено [233]. Поэтому в настоящее время в клинических рекомендациях рассматривается не вопрос о назначении антиагрегантов и антикоагулянтов на том или ином этапе хирургического лечения, а время их оптимальной отмены, которое не повлечет за собой негативных последствий для больного [169; 276].

Еще одним препаратом, который применяют для снижения риска развития периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, является левосимендан. Он может улучшить инотропную функцию сердца без повышения потребности миокарда в кислороде [242]. Положительные эффекты наблюдаются у больных с резко сниженной фракцией выброса, которым планируют некардиальные операции [203; 305]. Существуют отечественные публикации, демонстрирующие, что такая предоперационная подготовка снижает частоту периоперационного назначения симпатомиметиков и кардиотоников, а также сокращает сроки нахождения пациента в реанимации [57]. Существенные побочные эффекты в

виде гипотензий, аритмий, необходимость тщательного мониторинга за больным в течение суток до операции (обычно в условиях реанимации) и его высокая стоимость ограничивают его рутинное применение [223].

Активное изучение возможных кардиопротективных эффектов за счет анестетического прекондиционирования ведется уже более 20 лет [140; 141; 184]. Высказывались мнения, что ингаляционные анестетики способны снизить частоту ССО. Однако затем появились работы, где сравнение ингаляционных и внутривенных анестетиков в некардиальной хирургии выявляет одинаковую частоту периоперационных осложнений [22; 135]. В современных рекомендациях назначение ингаляционных анестетиков не показано для достижения целей кардиопротекции [169; 276]. Резюмируя данный раздел, в статье «Нашли ли мы Святой Грааль периоперационной кардиопротекции» [139] De Hert S. отметил, что большие ожидания, которые возлагали на потенциальные клинические последствия прекондиционирования миокарда анестезией, не оправдались.

Вышеизложенный материал определяет научно-практическую актуальность темы данного диссертационного исследования, обосновывает его цель и актуальность задач исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с одобрением этического комитета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (выписка из протокола от 28 октября 2021 года № 50) проведено диссертационное исследование в отделении сосудистой хирургии и анестезиологии-реанимации № 2 ГБУЗ ЯО «ОКБ».

### 2.1. Общие критерии включения в исследование и клинические наблюдения

В ходе исследования провели анализ данных объективного обследования и лечения 923 больных, которым было проведено оперативное вмешательство в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «ОКБ» в 2018–2024 годах. Включили в исследование 777 клинических наблюдений госпитального периода, 469 клинических наблюдений постгоспитального периода (Рисунок 2.1). Было выполнено 836 открытых сосудистых операций (Таблица 2.1), возраст больных составил от 45 до 85 лет. 98 % больных оперировали по поводу стенозирующего атеросклеротического поражения артерий, у 2 % была патологическая извитость внутренней сонной артерии.

Таблица 2.1 — Выполненные оперативные вмешательства

Вид операции	Число наблюдений, n (%)
Операции на магистральных артериях шеи	678 (81,1)
Операции на аорте и крупных сосудах нижних конечностей	158 (18,9)
<b>Всего</b>	<b>836 (100)</b>

**Всего: 923 больных**

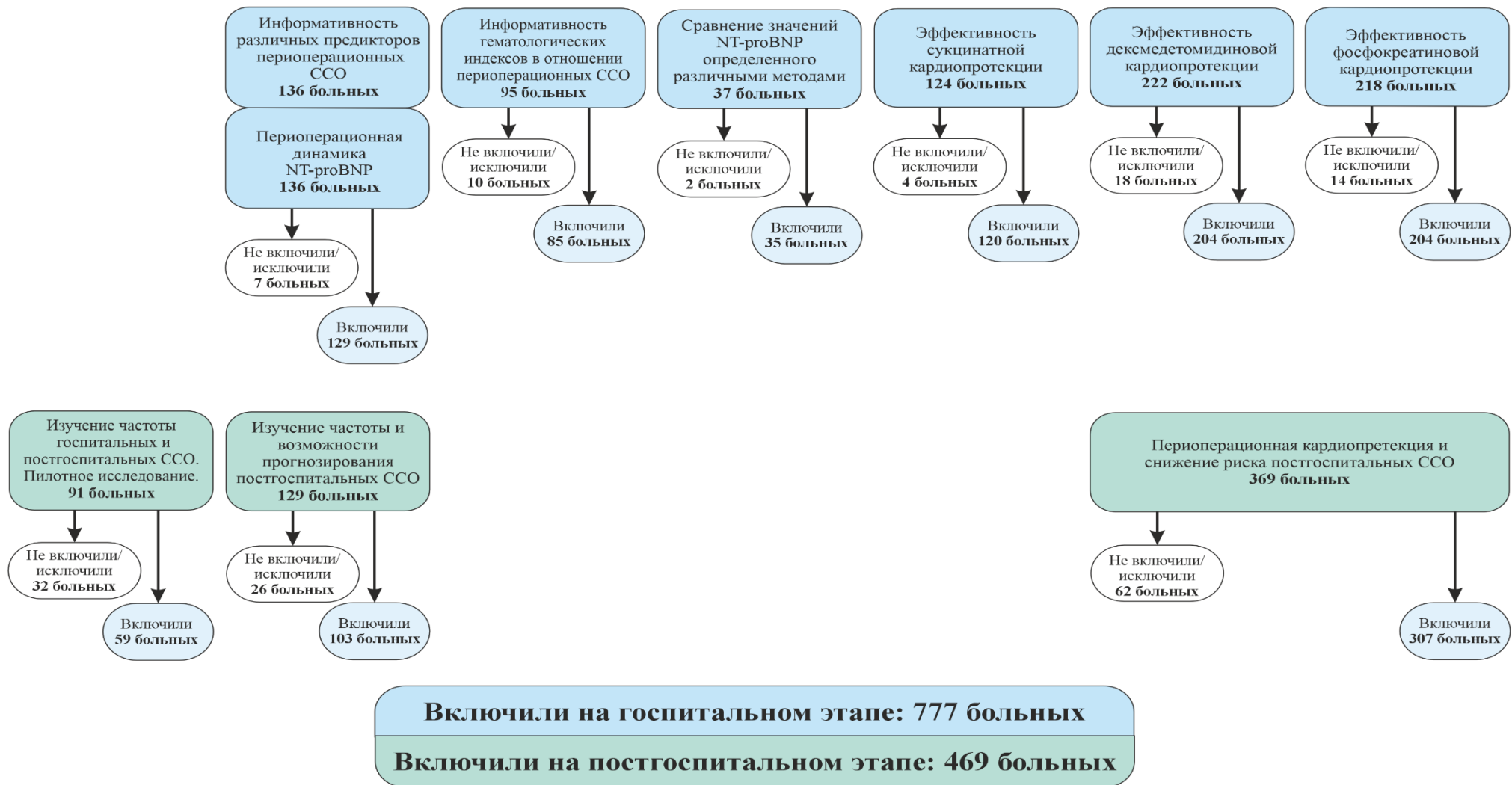


Рисунок 2.1 — Блок-схема. Пациенты, включенные в различные этапы исследования

**Общие критерии включения в исследование:**

- возраст больных 45–85 лет;
- плановая открытая сосудистая операция в условиях общей анестезии;
- наличие письменного информированного согласия больных на участие в исследовании\*.

*\*в исследовании, представленном в разделе 2.1.1, устное информированное согласие участника на включение в научное исследование получали при установлении телефонного контакта.*

**Общие критерии невключения в исследование:**

- клинически значимые пороки сердца либо состояние после протезирования сердечных клапанов, наличие искусственного водителя ритма;
- фракция выброса левого желудочка (ФИЛЖ) < 40 %;
- концентрация креатинина плазмы крови более 120 мкмоль/л;
- морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) свыше 40 кг/м<sup>2</sup>;

**Общие критерии исключения из исследования:**

- отмена планируемой операции;
- повторные оперативные вмешательства в период нахождения в стационаре;
- тяжелые периоперационные осложнения со стороны хирургии;
- добровольное прекращение участия больного в исследовании.

## **2.2. Дизайн, критерии включения и общая характеристика клинических наблюдений в отдельных исследованиях**

### **Изучение частоты сердечно-сосудистых осложнений госпитального и постгоспитального периода и их потенциальных предикторов у пациентов сосудистого профиля. Пилотное исследование**

Провели одноцентровое когортное ретроспективное пилотное исследование. В основу работы положен ретроспективный анализ медицинских карт и данных телефонного опроса больных в возрасте 45 лет и старше, которым были

выполнены сосудистые оперативные вмешательства в период: 15 марта — 31 мая 2018 года.

**Дополнительные критерии включения в исследование:**

- наличие доступа в архиве ГБУЗ ЯО «ОКБ» к медицинской документации пациента.

**Дополнительные критерии не включения в исследование:**

- невозможность оценки сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на основании данных медицинской документации;

- невозможность выполнить подсчет ИКР по информации из медицинской документации.

**Дополнительные критерии исключения из исследования:**

- невозможность дозвониться до больного;

- отказ респондента от участия в исследовании.

В исследование включили 59 больных: 41 (69,5 %) мужчин в возрасте от 45 до 81 (66 [57–69]) лет и 18 (30,5%) женщин в возрасте от 50 до 80 (68 [61–75]) лет. Средний возраст больных составил 66 [58–71] лет. ИМТ составил от 20,1 до 34,9 (26,3 [24,1–29,1]) кг/м<sup>2</sup>; ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> выявили в 13 (21,3 %) наблюдениях.

Согласно классификации РКО 2023 [60] были выполнены операции различного кардиального риска: среднего в 74,6 % (44 эндартерэктомий сонных артерий) наблюдений, высокого — 25,4 % (15 операций на аорте и магистральных сосудах).

Из медицинской документации регистрировали следующие периоперационные сердечно-сосудистые события: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный острый инфаркт миокарда, преходящую миокардиальную ишемию, развитие острой и декомпенсацию имеющейся хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), артериальную гипотензию, требовавшую использования симпатомиметических вазопрессорных средств, клинически значимые аритмии, стойкую артериальную гипертензию, требовавшую применения интенсивных терапевтических

мероприятий. Развитие одного или нескольких сердечно-сосудистых событий рассматривали в качестве *композитной конечной точки исследования № 1*.

Проводили анализ наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, сахарного диабета в анамнезе.

Выполнили ретроспективный расчет ИКР Lee, ИКР MICA, ИКР Хороненко и ИКР AUB. Оценивали степень операционно-анестезиологического риска по классификации Американского общества анестезиологов (ASA), которая варьировалась от III до IV (3 [3–4]).

Провели анализ информативности трех категорий потенциальных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых событий: сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, общеклинических показателей (половая принадлежность, возрастные характеристики, риск оперативного вмешательства, индекс массы тела, класс по классификации ASA) и индексов кардиального риска.

Следующим этапом провели телефонный опрос респондентов (больных или их родственников), в ходе которого им задавали целенаправленные вопросы (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 — Опросник, использованный в исследовании

	Вопрос	Ответ	Примечание и комментарии
1.	Жив ли больной	да/нет	Если нет, то причина смерти
2.	Было ли ухудшение состояния здоровья в послеоперационный период	да/нет	Если да, то в чем проявилось
3.	Есть ли заболевания сердечно-сосудистой системы	да/нет	Если да, то какие
4.	Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенной операции	да/нет	Если да, то каких
5.	Переносил ли респондент ОИМ, ОНМК, декомпенсацию сердечной недостаточности	да/нет	Если да, то указать какое осложнение
6.	Принимает ли сердечно-сосудистые лекарственные средства	да/нет	Если да, то какие
7.	Требовались ли после операции коррекция дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств	да/нет	Если да, то каких лекарственных препаратов
8.	Были ли в течение года госпитализации в связи с заболеваниями сердца, выполнение операций на сердце	да/нет	Если да, то конкретная причина госпитализации, операции



На основании результатов анкетирования пациентов определяли наличие *композитной конечной точки исследования № 2* (постгоспитальное ССО), включавшей: признаки прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (острый инфаркт миокарда, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, впервые выявленные аритмии, острое нарушение мозгового кровообращения и / или потребность в назначении либо повышении дозировок сердечно-сосудистых фармакологических препаратов), и / или необходимость повторной госпитализации по кардиальным показаниям, и / или летальный исход, связанный с сердечно-сосудистым заболеванием, в течение 12-месячного периода после оперативного вмешательства.

**Изучение субъективного отношения клиницистов к прогнозированию  
и диагностике периоперационных сердечно-сосудистых осложнений  
в практике стационаров Ярославля и Ярославской области**

Для выяснения субъективного отношения клиницистов к отдельным положениям рекомендаций, направленных на снижение риска периоперационных ССО, и оценки реального внедрения последних в личную профессиональную деятельность мы провели анонимный интернет-опрос врачей анестезиологов-реаниматологов Ярославля и Ярославской области.

Применялась специально разработанная анкета-опросник, размещенная на интернет-платформе Yandex Forms. Анкета включала 21 вопрос, с помощью которых определяли: место профессиональной деятельности респондента; возрастную категорию; применяет ли специалист в своей практической работе клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов, Российского общества кардиологов, а также международные клинические рекомендации по профилактике развития кардиальных осложнений в некардиальной хирургии. Исследовалась позиция клинических специалистов в отношении диагностических и прогностических инструментов, включая шкалы оценки кардиального риска (ИКР Lee и MICA), возможность проведения и

интерпретации функциональных проб с физической нагрузкой, возможность лабораторного определения уровней кардиоспецифического тропонина и натрийуретического пептида либо его N-терминального предшественника, а также практику их рутинного до- и послеоперационного мониторинга. Уточнялись сведения о регистрации электрокардиограммы в послеоперационном периоде врачами анестезиологами-реаниматологами, наличии возможности проведения эхокардиографии и коронарной ангиографии в медицинской организации, где осуществляют свою профессиональную деятельность опрошенные специалисты.

Анкетирование проводилось в течение одной недели с 12:00 22 августа 2024 года по 12:00 29 августа 2024 года. Соответствующая гиперссылка и информационное письмо с подробными инструкциями по заполнению анкеты были распространены посредством мессенджер-приложения в группу руководителей отделений анестезиологии и интенсивной терапии города Ярославля и Ярославской области, а также в закрытый информационный интернет канал, предназначенный для специалистов-анестезиологов-реаниматологов города и области и организованный кафедрой анестезиологии и реаниматологии Ярославского государственного медицинского университета.

В опросе приняли участие 110 врачей анестезиологов-реаниматологов из 26 стационаров Ярославля и Ярославской области.

### **Изучение информативности предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений**

Провели одноцентровое когортное проспективное исследование.

#### **Дополнительные критерии исключения из исследования:**

- невозможность проведения лабораторного определения биомаркеров вследствие технических обстоятельств.

На основании критериев включения первоначально отобрали 136 пациентов. Из исследования исключили пятерых пациентов, у которых плановые

операции были отменены, и двух пациентов, отказавшихся от дальнейшего участия в исследовании после хирургического вмешательства. В итоговую когорту включены 129 пациентов (92 мужчины и 37 женщин) в возрастном диапазоне от 47 до 83 лет (66 [61–70] лет). Количество пациентов в возрасте старше 65 лет составило 68 (52,7 %), старше 80 лет — 4 (3,1 %). Функциональный статус пациентов соответствовал III–IV (3 [3–4]) классу функциональной классификации американского общества анестезиологов (ASA).

Пациентам выполнены хирургические вмешательства, различающиеся по степени кардиального риска [60]:

- низкого кардиального риска: реконструкцию позвоночных артерий — в 10 (7,8 %) наблюдениях;

- среднего кардиального риска: каротидную эндартерэктомию (при бессимптомном поражении) — в 27 (20,9 %), каротидную эндартерэктомию (при наличии клинических симптомов) — в 71 (55,0 %) наблюдении;

- высокого кардиального риска: операции на аорте и крупных сосудах — в 21 (16,3 %) наблюдении.

Продолжительность анестезии составила от 120 до 510 (180 [180–240]) мин.

Регистрировали следующие периоперационные ССО: периоперационная кардиальная летальность, нефатальный периоперационный инфаркт миокарда, преходящую ишемию миокарда, развитие острой и декомпенсацию ХСН, ОНМК, ТЭЛА, артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма, стойкую артериальную гипертензию, требовавшую мер интенсивной терапии. Развитие одного или нескольких ССО считали *композитной конечной точкой исследования*.

Анализировали наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы: ГБ, ИБС, ХСН, СД, ОНМК в анамнезе.

Выполнили анализ информативности трех типов потенциальных предикторов периоперационных ССО: сопутствующих заболеваний сердечно-

сосудистой системы, общеклинических показателей (пол, возраст, класс ASA, выполнение оперативного вмешательства высокого риска), ИКР и биомаркеров.

Рассчитывали ИКР Lee, ИКР MICA, ИКР Хороненко, ИКР AUB.

Забор проб крови для определения биомаркеров выполняли до оперативного вмешательства.

### **Изучение расчетных гематологических индексов как предикторов сердечно-сосудистых осложнений**

Выполнили проспективное обсервационное исследование.

**Дополнительные критерии невключения в исследование:**

- заболевания крови.

Изначально отобрали для исследования 95 больных. Критериям невключения соответствовали восемь больных: операции, выполненные без общей анестезии в четырех наблюдениях, у одного больного диагностировали идиопатическую тромбоцитопению, у одного — снижение ФИЛЖ и еще два пациента отказались от включения в исследование. Исключили из исследования двух пациентов (интраоперационное хирургическое кровотечение, отказ больного от исследования). Всего анализировали данные 85 больных в возрасте 66 [61–70] ( $65,5 \pm 0,74$ ) лет.

Обследовали 65 мужчин в возрасте от 47 до 83 (65 [61–70]) лет и 20 женщин в возрасте от 52 до 82 (66 [63–72]) лет. Все больные имели III–IV (3 [3–3]) функциональный класс в соответствии с классификацией ASA. ИМТ составил 18,5–39,7 (27,1 [24,2–31,3];  $65,6 \pm 0,74$ ) кг/м<sup>2</sup>; ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> зарегистрировали в 31 (36 %) наблюдении.

Каротидную эндартерэктомию выполнили 71 (83,5 %) больному, операции на аорте и крупных сосудах — 14 (16,5 %). Средний кардиальный риск [60] имели 71 (83,5 %) пациент, высокий — 14 (16,5 %). Продолжительность анестезии составила 120–510 (180 [180–210]) мин.

*Композитной конечной точкой исследования* считали наличие одного или нескольких периоперационных ССО: кардиальной летальности, нефатального периоперационного инфаркта миокарда, преходящей ишемии миокарда, ОНМК, ТЭЛА, артериальной гипотензии, потребовавшей назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимых нарушений сердечного ритма, стойкой артериальной гипертензии, требовавшей мер интенсивной терапии.

Анализировали кардиальную коморбидность: ИБС, ГБ, ХСН, СД, ОНМК в анамнезе.

Гематологические показатели ОНЛ и ОТЛ (усл. ед.) рассчитывали на основании общего анализа венозной крови, выполненного до оперативного вмешательства.

Рассчитывали ИКР Lee, ИКР Хороненко и ИКР МІСА.

### **Сравнение значений NT-proBNP, определенных с помощью различных наборов реактивов для иммуноферментного анализа**

Выполнили одноцентровое простое проспективное наблюдательное исследование.

#### **Дополнительные критерии исключения из исследования:**

- невозможность проведения лабораторного определения биомаркеров вследствие технических обстоятельств.

Первоначально по критериям включения отобрали 37 больных. Из исследования исключили двоих больных: в одном наблюдении операция была отменена, и один больной после операции отказался от участия в исследовании.

В когорту обследованных больных вошли 21 мужчина и 14 женщин ( $n = 35$ ) от 52 до 74 (66 [61–83];  $64,4 \pm 5,4$ ) лет. Предоперационное состояние больных соответствовало III–IV (3 [3–3]) классу по номенклатуре Американского общества анестезиологов. ИМТ составил 19,0–38,1 ( $27,9$  [25,1–30,1];  $27,7 \pm 4,5$ ) кг/м<sup>2</sup>; ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> зарегистрировали в 9 (25,7 %) наблюдениях.

Больным выполнили сосудистые оперативные вмешательства разной степени кардиологического риска: реконструкцию позвоночных артерий в 8 (22,9 %) наблюдениях, каротидную эндартерэктомию с бессимптомным течением — в 12 (34,3 %), каротидную эндартерэктомию при наличии клинических симптомов — в 9 (25,7 %), операции на аорте и крупных сосудах — в 6 (17,1 %).

Продолжительность анестезии составила от 150 до 480 (180 [180–240]) мин.

Сбор образцов крови для определения N-терминального предшественника натрийуретического пептида выполняли на трех временных этапах:

1-й этап — до выполнения оперативного вмешательства (NT-proBNP<sub>1</sub>);

2-й этап — в утренние часы первых послеоперационных суток (NT-proBNP<sub>2</sub>), через 12–16 часов после проведения оперативного вмешательства;

3-й этап — через 5–7 суток после выполнения операции непосредственно перед выпиской пациента из стационара (NT-proBNP<sub>3</sub>).

Всего было получено 105 образцов сыворотки крови. Каждый образец разделили на две равные части для количественного определения биомаркера с использованием двух различных аналитических методик.

Первая серия анализов (n = 105) выполнена с применением твердофазного иммуноферментного метода с использованием набора реактивов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Российская Федерация).

Вторая серия анализов (n = 105) выполнена с применением иммунохемилюминесцентного метода с использованием набора реактивов в кассете для количественного определения N-терминального предшественника натрийуретического пептида в сыворотке и плазме крови («Рош Диагностикс ГмбХ», Германия).

К периоперационным ССО относили: кардиальную летальность, нефатальный инфаркт миокарда, преходящую ишемию миокарда, развитие острой или декомпенсацию ХСН, ОНМК, артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО рассматривали

как *композиционную конечную точку*, в отношении которой оценивали чувствительность и специфичность прогноза на основе оценки NT-proBNP.

Оценку согласованности результатов измерений, полученных двумя разными методами, выполнили с помощью методики Бланда-Альтмана.

Проведены следующие варианты анализа характеристик кривых (ROC-анализа):

- значений NT-proBNP<sub>1</sub> из первой и второй серий (независимые переменные) в отношении композиционной конечной точки, характеризующей наличие кардиального осложнения (зависимая переменная);

- значений NT-proBNP<sub>1</sub> из первой серии (независимая переменная) в отношении значений NT-proBNP<sub>1</sub> из второй серии, превышающих 350 пг/мл (зависимая переменная);

- значений NT-proBNP<sub>1</sub> из первой серии (независимая переменная) в отношении значений NT-proBNP<sub>1</sub> из второй серии, превышающих 125 пг/мл (зависимая переменная).

### **Изучение периоперационной динамики NT-proBNP**

Выполнили одноцентровое проспективное обсервационное исследование.

#### **Дополнительные критерии исключения из исследования:**

- невозможность лабораторного определения биомаркера по техническим причинам.

В исследование включили 129 больных, которым выполнили хирургические операции, различающиеся по степени кардиального риска: реконструкции позвоночных артерий, каротидные эндартерэктомии (при бессимптомной форме поражения и при наличии клинической симптоматики), операции на аорте и магистральных сосудах. Для каждого пациента произведен расчет ИКР Lee.

Сбор образцов крови для определения NT-proBNP выполнен на следующих временных этапах: I — до оперативного вмешательства (NT-proBNP<sub>1</sub>), II — через 24 часа после оперативного вмешательства (NT-proBNP<sub>2</sub>), III — непосредственно

перед выпиской пациента из стационара на пятые-седьмые сутки после оперативного вмешательства (NT-proBNP<sub>3</sub>).

Регистрировали периоперационные ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, развитие острой сердечной недостаточности и декомпенсацию ХСН, ОНМК, ТЭЛА, стойкую артериальную гипотензию, потребовавшую назначения симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма, стойкую артериальную гипертензию, требовавшую интенсивного лечения. Развитие одного или нескольких ССО считали *композитной конечной точкой исследования*.

### **Изучение частоты и возможности прогнозирования постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений**

Выполнили когортное исследование. Сбор данных состоял из двух этапов: 1-й этап включал в себя проведение телефонного анкетирования пациентов с целью выявления ССО, развившихся в течение 12 месяцев после выполнения оперативного вмешательства; 2-й этап включал в себя ретроспективный анализ медицинской документации опрошенных больных.

#### **Дополнительные критерии включения:**

- выписка больного из стационара после плановой открытой сосудистой операции в условиях общей анестезии;
- наличие контактного телефонного номера;
- наличие в медицинской карте результатов определения кардиальных биомаркеров в периоперационный период.

#### **Дополнительные критерии исключения:**

- невозможность дозвониться респонденту;
- отсутствие какой-либо информации о больном у лиц, которым удалось дозвониться.



Проведены телефонные звонки 129 респондентам; по 21 номеру телефона установить соединение не удалось; пять респондентов отказались от участия в проведении опроса. Таким образом, в исследуемую когорту больных включены результаты анкетирования 103 респондентов (пациентов или их родственников).

На основании результатов телефонного опроса заполняли специально разработанную анкету (Таблица 2.3) и определяли наличие ССО и различных кардиальных событий в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства. Кардиальную летальность, инфаркт миокарда, ОНМК или их сочетание классифицировали как «крупное сердечно-сосудистое осложнение» (major adverse cardiac and cerebrovascular events — MACCE) [287; 367]. Наличие одного или нескольких кардиальных осложнений по данным анкетирования рассматривали в качестве композитного исхода. Конечными точками исследования определили композитный исход и кардиальную летальность.

Таблица 2.3 — Анкета-опросник, применявшаяся в научном исследовании

№	Вопрос	Ответ	Примечание и комментарии
1.	Жив ли больной	да/нет	Если нет, то какова причина смерти
2.	Есть ли заболевания сердечно-сосудистой системы	да/нет	Если да, то какие
3.	Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенной операции	да/нет	Если да, то каких
4.	Переносил ли инфаркт миокарда, развитие или декомпенсацию сердечной недостаточности, инсульт, аритмию в течение последних 12 месяцев	да/нет	Если да, то указать что именно
5.	Принимает ли сердечно-сосудистые лекарственные препараты	да/нет	Если да, то какие
6.	Требовалась ли после операции коррекция дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств	да/нет	Если да, то каких лекарственных препаратов
7.	Были ли в течение года госпитализации в связи с заболеваниями сердца	да/нет	Если да, то конкретная причина госпитализации
8.	Были ли в течение года госпитализации в связи с выполнением операций на сердце	да/нет	Если да, то каких

При анализе данных медицинских карт устанавливали пол больных, их возраст на момент выполнения операции, функциональный класс ASA, наличие

сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, вид оперативного вмешательства, расчетные ИКР и гематологические индексы. Анализировали значения ИКР Lee, ИКР МІСА, ИКР Хороненко и ИКР AUB. Риск ССО считали повышенным при значениях ИКР Lee  $\geq 2$  балла, ИКР МІСА  $> 1\%$ , ИКР Хороненко  $> 0,3$  усл. ед., ИКР AUB  $> 1$  балла. По данным предоперационного общего анализа крови рассчитывали ОТЛ и ОНЛ. Устанавливали уровень сТnI и NT-proBNP. Биомаркеры определяли до начала оперативного вмешательства (сТnI<sub>1</sub>, NT-proBNP<sub>1</sub>), через сутки после выполнения операции (сТnI<sub>2</sub>, NT-proBNP<sub>2</sub>) и на пятые-седьмые сутки после операции непосредственно перед выпиской больных из стационара (сТnI<sub>3</sub>, NT-proBNP<sub>3</sub>). Пиковые (максимальные) значения биомаркеров в послеоперационный период обозначали как сТnI<sub>пик</sub> и NT-proBNP<sub>пик</sub>.

Среди включенных в исследование больных был 71 мужчина и 32 женщины в возрасте 47–83 (66 [61–70]) лет. Во время предшествовавшего хирургического лечения старше 65 лет были 55 (53,4 %) респондентов. Во время госпитализации их физическое состояние и степень анестезиологического риска соответствовали III–IV (3,0 [3,0–4,0]) классу по классификации ASA. Сопутствующую ГБ выявили у 96 (93,2 %) респондентов, ИБС — у 43 (41,8%), ХСН — у 23 (22,3 %), перенесенное ОНМК — у 29 (28,2 %), СД II типа — у 24 (23,3 %). Операции низкого кардиального риска (вмешательства на позвоночных артериях) выполнили в 6 (5,8 %) наблюдениях, среднего (вмешательства на сонных артериях) — в 77 (74,8 %) и высокого (вмешательства на аорте) — в 20 (19,4 %). У 12 (11,6 %) респондентов диагностировали периоперационные ССО.

Значения ПИКР составили 1–5 (2,0 [1,0–3,0]) баллов, ИКР МІСА — 0,5–6,5 [0,73 [0,65–1,45]] %, ИКР Хороненко — 0,02–0,62 (0,02 [0,02–0,05]) усл. ед., ИКР AUB — 1–3 (1,0 [1,0–2,0]) баллов. Предоперационное ОНЛ колебалось в диапазоне от 0,51 до 4,6 (1,8 [1,5–2,6]) усл. ед., ОТЛ — от 49,2 до 254,1 (101,9 [74,9–136,6]) усл. ед.

Значения сТnI<sub>1</sub> составили 0,01–0,025 (0,029 [0,02–0,05]), сТnI<sub>2</sub> — 0,01–3,7 (0,04 [0,02–0,12]), сТnI<sub>3</sub> — 0,01–0,79 (0,03 [0,02–0,06]), сТnI<sub>пик</sub> — 0,01–3,7 (0,05 [0,03–0,16]) нг/мл. Послеоперационную гипертропонинемию зарегистрировали

у 20 (19,4 %) больных. Значения NT-proBNP<sub>1</sub> составили 23,9–774,3 (53,0 [42,0–185,3]), NT-proBNP<sub>2</sub> — 37,6–1035,0 (135,6 [59,2–258,1]), NT-proBNP<sub>3</sub> — 37,2–1013,3 (77,3 [48,2–269,4]), NT-proBNP<sub>пик</sub> — 37,6–1035,0 (189,1 [64,6–327,3]) пг/мл.

### **Оценка эффективности сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска**

Выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование.

#### **Дополнительные критерии включения в исследование:**

- повышенные значения индексов кардиального риска: ИКР Lee  $\geq 2$  баллов и ИКР MICA  $> 1$  %.

#### **Дополнительные критерии исключения:**

- невозможность проведения лабораторного определения биомаркеров вследствие технических обстоятельств.

На основе данных о частоте развития кардиальных осложнений при выполнении сосудистых операций в условиях областной клинической больницы Ярославля произведен расчет необходимого объема выборки при уровне статистической значимости ( $\alpha$ ) 0,05, мощности критерия ( $1-\beta$ ) 0,80 и равном числе наблюдений в двух сравниваемых группах [69]. Расчетный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). После накопления 120 наблюдений (по 60 наблюдений в каждой группе) исследование было прекращено вследствие низкой вероятности получения статистически значимых различий между группами.

Первоначально отобрано 124 пациента. Из исследования исключили четверых больных: троих — с необходимостью выполнения повторных оперативных вмешательств; одного — отказавшегося от продолжения обследования после хирургической операции. В итоговую группу отобрали 82 мужчин и 38 женщин ( $n = 120$ ) в возрастном диапазоне от 47 до 85 лет, которым выполнили сосудистые операции с высокой или средней степенью кардиального риска [169]. Протезирование аорты выполнили в 8 случаях, аорто-бифеморальное

шунтирование — в 17 и каротидные эндартерэктомии — в 95. Методом конвертов пациентов рандомизировали в две группы:

I группа (n = 60) — основная группа, пациенты которой получали интраоперационную инфузию препарата, содержащего сукцинат (цитофлавин, ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Российская Федерация);

II группа (n = 60) — контрольная группа, в которой препараты, содержащие сукцинат, не применяли.

Сформированные группы значимо не отличались по демографическим и клиническим показателям (Таблица 2.4). В I группе возраст больных составлял 51–83 года, во II — 47–85 лет, ИМТ, соответственно, 19,9–40 и 18,5–38 кг/м<sup>2</sup>, ИКР Lee — 2–5 и 2–4 балла, ИКР MICA — 1,23–4,56 и 1,05–3,7 %. Функциональный класс ASA в обеих группах колебался от III до IV. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС. Медианные значения ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий. Продленную ИВЛ использовали у 12 (10 %) больных.

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, острую сердечную недостаточность (СН) или декомпенсацию хронической СН, ТЭЛА, ОНМК, артериальную гипотензию, требующую вазопрессорной терапии, артериальную гипертензию, требующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО считали *композитной конечной точкой исследования*.

Таблица 2.4 — Демографические и клинические показатели обследованных больных

Показатели	I группа	II группа	p
Мужчин / женщин, n (%)	43/17 (72/28)	39/21 (65/35)	0,556
Возраст, лет	67,0 [62,8–70,0]	67,0 [61,8–70,3]	0,908
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 [25,5–31,5]	27,0 [23,8–29,4]	0,065
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	0,260
ИКР Lee, баллы	2,5 [2,0–3,0]	2,0 [2,0–3,0]	0,796

Продолжение таблицы 2.4

Показатели	I группа	II группа	p
ИКР МІСА, %	1,7 [1,6–2,0]	1,7 [1,6–1,9]	0,540
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
ИБС	38 (63,3)	30 (50)	0,197
Гипертоническая болезнь	58 (96,7)	57 (95)	1,0
Хроническая сердечная недостаточность	23 (38,3)	14 (23,3)	0,113
ОНМК в анамнезе	20 (33,3)	19 (31,7)	1,0
Сахарный диабет II типа	17 (28,3)	10 (16,7)	0,189
Выполненные оперативные вмешательства, n (%)			
Операции на аорте и крупных сосудах	12 (20)	13 (21,7)	1,0
Операции на сонных артериях	48 (80)	47 (79,3)	1,0

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (пятые-седьмые сутки после операции), проводили забор проб венозной крови для изучения уровня кардиальных биомаркеров.

Изучали демографические показатели, физический статус по классификации ASA, наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ИКР Lee и ИКР МІСА, длительность анестезии, объем инфузии и операционную кровопотерю, а также уровень гемоглобина, гликемию и креатинемию, определенные до операции и в первые послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

### **Оценка эффективности дексметомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска**

Выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование.

#### **Критерии включения в исследование:**

- значения индексов кардиального риска ИКР Lee  $\geq 2$  баллов и ИКР МІСА  $> 1$  %.

#### **Дополнительные критерии исключения:**

- невозможность проведения инфузии дексметомидина вследствие стойкого замедления частоты сердечных сокращений (ЧСС) до уровня менее 50 в минуту;

- невозможность проведения лабораторного определения биомаркеров вследствие технических обстоятельств.

На основе данных о частоте развития кардиальных осложнений при выполнении сосудистых операций в условиях областной клинической больницы Ярославля произведен расчет необходимого объема выборки при уровне статистической значимости ( $\alpha$ ) 0,05, мощности критерия ( $1-\beta$ ) 0,80 и одинаковом числе наблюдений в обеих сравниваемых группах [69]. Минимально необходимый объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). Проанализировали 222 медицинские карты, не включили в исследование шесть пациентов: одного — с фракцией выброса левого желудочка 28 % (ишемическая кардиомиопатия); двоих — вследствие морбидного ожирения (ИМТ 41,5 и 42,1 кг/м<sup>2</sup>); троих — с уровнем креатинина более 140 мкмоль/л. Первично отобрали 216 больных, исключили 12: троих — со стойкой выраженной брадикардией на фоне проведения инфузии дексмететомидина, одного — с тяжелым хирургическим осложнением; пятерых — с повторными операциями в госпитальный период; одного — отказавшегося от участия в исследовании; двоих, у которых не удалось выполнить определение биомаркеров. В исследование включили 135 мужчин и 69 женщин ( $n = 204$ ) в возрасте интервале от 45 до 85 лет, которым выполнили сосудистые операции с высокой или средней степенью кардиального риска [169]. Методом конвертов больных рандомизировали в две группы:

I группа ( $n = 102$ ) — пациенты, получавшие периоперационную инфузию дексмететомидина;

II группа ( $n = 102$ ) — контрольная группа.

Демографические показатели, функциональный статус, ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий (Таблица 2.5). В группах I и II возраст больных составлял 45–83 и 47–85 лет, ИМТ 18,7–38,5 и 19,0–37,6 кг/м<sup>2</sup>, функциональный класс ASA — II–IV и III–IV, ИКР MICA — 1,01–6,86 и

1,05–7,12 %. ИКР Lee в обеих группах варьировался от 2 до 4 баллов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС.

Продленную ИВЛ использовали у 44 (21,6 %) больных.

Таблица 2.5 — Демографические и клинические показатели обследованных больных

Показатели	I группа	II группа	p
Мужчин / женщин, n (%)	65/37	70/32	0,554
Возраст, лет	65,5 [60,0–70,0]	67,0 [62,3–71,0]	0,094
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6 [24,2–29,6]	27,0 [24,7–29,7]	0,897
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,378
ИКР Lee, баллы	3,0 [2,0–3,0]	3,0 [2,0–3,0]	0,493
ИКР MICA, %	1,6 [1,1–2,3]	1,7 [1,5–1,8]	0,059
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
ИБС	52 (51,0)	54 (52,9)	0,889
Гипертоническая болезнь	84 (82,4)	91 (89,2)	0,229
Хроническая сердечная недостаточность	30 (29,4)	28 (27,5)	0,877
ОНМК в анамнезе	31 (30,4)	36 (35,3)	0,551
Сахарный диабет II типа	23 (22,6)	21 (20,6)	0,865
Выполненные оперативные вмешательства, n (%)			
Операции на аорте и крупных сосудах	23 (22,5)	19 (18,6)	0,604
Операции на сонных артериях	79 (77,5)	83 (81,4)	0,604

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, острую СН или декомпенсацию хронической СН, ТЭЛА, ОНМК, артериальную гипертензию, требующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма, артериальную гипотензию, требующую вазопрессорной терапии. Учитывая, что введение дексмедетомидина может сопровождаться снижением АД [128; 149], *композитной конечной точкой исследования (композитный исход)* считали развитие одного или нескольких ССО, за исключением артериальной гипотензии. Встречаемость последней учитывали отдельно.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (пятые-седьмые сутки после операции), изучали уровень кардиальных биомаркеров (NT-proBNP и cTnI).

Изучали демографические показатели, физический статус по классификации ASA, наличие сопутствующих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ИКР Lee и ИКР MICA, длительность анестезии, объем инфузии и операционную кровопотерю, а также уровень гемоглобина, гликемию и креатинемию, определенные до операции и в первые послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

### **Оценка эффективности фосфокреатиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска**

Выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование.

#### **Дополнительные критерии включения в исследование:**

- значения индексов кардиального риска ИКР Lee  $\geq 2$  баллов и ИКР MICA  $> 1$  %.

#### **Дополнительные критерии исключения:**

- невозможность проведения лабораторного определения биомаркеров вследствие технических обстоятельств.

На основе данных о частоте развития кардиальных осложнений при выполнении сосудистых операций в условиях областной клинической больницы Ярославля произведен расчет необходимого объема выборки при уровне статистической значимости ( $\alpha$ ) 0,05, мощности критерия ( $1-\beta$ ) 0,80 и одинаковом числе наблюдений в двух группах [69]. Минимально достаточный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). Рассчитанный объем выборки был достаточен для корректного регрессионного анализа при проверке по формуле:  $N > 104 + \text{число предикторов}$  [192].

Проанализировали 218 историй болезни, не включили в исследование шестерых больных: двое больных — с осложненными формами ишемической болезни сердца и снижением сократительной функции левого желудочка (аневризма ЛЖ и ишемическая кардиомиопатия); одного больного — с



аортальным стенозом (систолический пиковый градиент 55 мм рт. ст.), одного — с морбидным ожирением (ИМТ 41,9 кг/м<sup>2</sup>); двоих — с уровнем креатинина в крови более 130 мкмоль/л. Первично в исследование отобрали 212 больных. Исключили из исследования восьмерых пациентов: двоих — с тяжелым хирургическим осложнением; троих — повторно оперированных в госпитальный период; троих — в связи с невозможностью выполнить определение биомаркеров по техническим причинам. В исследование включили 136 мужчин и 68 женщин (n = 204) в возрастном интервале от 47 до 85 лет, которым выполнили открытые реконструктивные сосудистые оперативные вмешательства с высоким или средним кардиальным риском [169]. Методом конвертов больных рандомизировали в две группы:

I группа (n = 102) — основная группа, пациенты которой получали интраоперационную инфузию экзогенного фосфокреатина;

II группа (n = 102) — контрольная группа.

Демографические показатели, функциональное состояние, ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий (Таблица 2.6). В I и II группах возраст больных составлял 52–83 и 47–85 лет, ИМТ 18,5–34,9 и 19,0–37,6 кг/м<sup>2</sup>, функциональный класс ASA — II–IV и III–IV, ИКР MICA — 1,01–6,9 и 1,05–7,1 %. ПИКР в обеих группах варьировался от 2 до 4 баллов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС.

Таблица 2.6 — Демографические и клинические показатели обследованных больных

Показатели	I группа	II группа	p
Мужчин / женщин, n (%)	66/36	70/32	0,656
Возраст, лет	69,0 [63,3–73,0]	67,0 [62,3–71,0]	0,075
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 [24,3–29,8]	27,0 [24,7–29,7]	0,616
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–3,0]	3,0 [3,0–3,0]	0,193
ИКР Lee, баллы	2 [2,0–3,0]	3,0 [2,0–3,0]	0,806
ИКР MICA, %	1,6 [1,2–1,9]	1,7 [1,5–1,8]	0,111
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
ИБС	50 (49,0)	54 (52,9)	0,674

Продолжение таблицы 2.6

Показатели	I группа	II группа	p
Гипертоническая болезнь	88 (86,3)	91 (89,2)	0,670
Хроническая сердечная недостаточность	32 (31,4)	28 (27,5)	0,645
ОНМК в анамнезе	35 (34,3)	36 (35,3)	1,000
Сахарный диабет II типа	24 (23,5)	21 (20,6)	0,736
Выполненные оперативные вмешательства, n (%)			
Операции на аорте и крупных сосудах	16 (15,7)	19 (18,6)	0,711
Операции на сонных артериях	86 (84,3)	83 (81,4)	0,711

Продленную ИВЛ использовали у 23 (11,3 %) больных.

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, острую СН или декомпенсацию ХСН, ТЭЛА, ОНМК, артериальную гипотензию, требующую вазопрессорной терапии, артериальную гипертензию, требующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО считали композитной конечной точкой исследования.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (пятые-седьмые сутки после операции) изучали уровень кардиальных биомаркеров (NT-proBNP и cTnI).

Изучали демографические показатели, физический статус по классификации ASA, наличие сопутствующих заболеваний: ГБ, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ИКР Lee и ИКР MICA, длительность анестезии, объем инфузии и операционную кровопотерю, а также уровень гемоглобина, гликемию и креатинемию, определенные до операции и в первые послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

### **Изучение периоперационной кардиопротекции, как меры снижения риска постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений**

Проведено когортное исследование, в которое включили больных с высокой степенью кардиального риска. Процесс сбора данных состоял из двух

последовательных этапов: 1 — телефонное анкетирование пациентов с целью выявления кардиальных осложнений, развившихся в течение 12 месяцев после выполнения оперативного вмешательства; 2 — ретроспективный анализ медицинской документации опрошенных пациентов.

**Дополнительные критерии включения:**

- участие пациента в ранее проведенном научном исследовании по периоперационной кардиопротекции;
- наличие доступного контактного телефонного номера.

**Дополнительные критерии исключения:**

- невозможность установить телефонный контакт с респондентом;
- отсутствие какой-либо доступной информации о пациенте у лиц, с которыми удалост установить связь.

Первоначально в исследование отобрали 369 больных. После анализа медицинской документации не включили пятерых больных: троих, которым в течение госпитализации выполнили повторные операции; двоих, умерших после проведения оперативных вмешательств. В период с 1 ноября 2023 года по 31 июня 2024 года проведены телефонные звонки 365 респондентам. По 45 телефонным номерам установить соединение не удалось; 12 потенциальных респондентов отказались от участия в проведении анкетирования. Таким образом, в исследование включили 307 респондентов (пациенты или их родственники).

В ходе телефонного опроса анкеты заполняли специально разработанную анкету (Таблица 2.7) и устанавливали наличие в течение 12 месяцев после операции различных кардиальных событий. К последним относили: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, развитие или декомпенсацию ХСН, вновь возникшие аритмии, ОНМК, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и / или потребность в увеличении дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств, госпитализацию в стационар по кардиальным показаниям (за исключением осложнений, входящих в МАССЕ), выполнение операций на сердце и / или коронарных артериях. Наличие, по данным анкетирования, одного или нескольких кардиальных событий считали

компози́тным исходом. Кардиальную летальность, инфаркт миокарда, ОНМК или их сочетание рассматривали как МАССЕ. Конечными точками исследования явились компози́тный исход, МАССЕ и годовичная кардиальная летальность.

Таблица 2.7 — Анкета, использованная в исследовании

№	Вопрос	Ответ	Примечание и комментарии
1.	Жив ли больной	да/нет	Если нет, то какова причина смерти
2.	Есть ли заболевания сердечно-сосудистой системы	да/нет	Если да, то какие
3.	Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенной операции	да/нет	Если да, то каких
4.	Переносил ли инфаркт миокарда, развитие или декомпенсацию сердечной недостаточности, инсульт, аритмию в течение последних 12 месяцев	да/нет	Если да, то указать что именно
5.	Принимает ли сердечно-сосудистые лекарственные препараты	да/нет	Если да, то какие
6.	Требовалась ли после операции коррекция дозировок сердечно-сосудистых лекарственных средств	да/нет	Если да, то каких лекарственных препаратов
7.	Были ли в течение года госпитализации в связи с заболеваниями сердца	да/нет	Если да, то конкретная причина госпитализации
8.	Были ли в течение года госпитализации в связи с выполнением операций на сердце	да/нет	Если да, то каких

При анализе данных медицинских карт устанавливали пол больных, их возраст на момент выполнения операции, функциональный класс ASA, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, вид оперативного вмешательства и ИКР Lee, ИКР MICA, а также данные об использовании адъювантной фармакологической кардиопротекции.

Среди больных, включенных в исследование, было 200 (65 %) мужчин и 107 (35 %) женщин в возрасте 47–85 (67 [63–71]) лет. Во время хирургического лечения 198 (64,5 %) больных были в возрасте 65 лет и старше, их физическое состояние и степень анестезиологического риска соответствовали III–IV (3,0 [3,0–4,0]) классу по классификации ASA. У 274 (89,3 %) больных диагностировали сопутствующую гипертоническую болезнь, у 161 (52,4 %) — ишемическую болезнь сердца, у 89 (29,0 %), — ХСН, у 102 (33,2 %) — перенесенное

ОНМК, у 69 (22,5 %) — сахарный диабет II типа. Операции на сосудах среднего кардиального риска выполнили в 249 (81 %) наблюдениях, высокого — в 58 (19 %). Значения ПИКР составили 2–5 (3,0[2,0–3,0]) баллов, ИКР МІСА — 1,1–7,1 (1,70 [1,59–1,87]) %. Периоперационную фармакологическую кардиопротекцию применяли у 168 (54,7 %) больных: в 83 наблюдениях назначали дексмедетомидин и в 85 — фосфокреатин по описанным выше методикам.

### **2.3. Анестезиолого-реанимационное обеспечение**

#### **Общая анестезия и послеоперационная интенсивная терапия**

Все оперативные вмешательства выполнялись в условиях многокомпонентной общей анестезии с применением искусственной вентиляции легких.

Для вводной анестезии применяли пропофол в дозировке 1,2–2,5 (1,8 [1,6–2,1]) мг/кг и фентанил в дозировке 0,07–0,16 (0,13 [0,12–0,15]) мкг/кг, для достижения миорелаксации использовали рокуроний в дозировке 0,4–1,2 (0,64 [0,51–0,78]) мг/кг. Для поддержания анестезии применяли севофлуран в концентрации 0,6–1,2 (0,9 [0,7–1,0]) МАК (низкопоточная анестезия — 0,5–1 л/мин) и фентанил в дозировке 0,7–2,3 (1,3 [1,1–1,5]) мкг/кг/ч. При необходимости дополнительно вводили рокуроний в дозировке 0,1–0,6 (0,27 [0,20–0,34]) мг/кг. Суммарный расход фентанила в течение оперативного вмешательства составил 2,0–6,9 (5,1 [4,5–5,4]) мкг/кг, рокурония — 0,3–1,9 (1,2 [0,91–1,32]) мг/кг. Методологические аспекты проведения анестезии в группах кардиопротекции не отличалась.

Во время проведения оперативного вмешательства осуществляли непрерывную регистрацию электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений, неинвазивное измерение артериального давления, пульсоксиметрию, мониторинг температуры тела, определение газового состава вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси и контроль концентрации севофлурана в ее составе. Интраоперационный мониторинг жизненно важных показателей проводился с

использованием прикроватного монитора жизнеобеспечения Mindray ePM12 (Mindray, Китайская Народная Республика).

Интраоперационную искусственную вентиляцию легких и ингаляционную анестезию выполняли с использованием наркозно-дыхательного аппарата Fabius Plus (Dräger, Федеративная Республика Германия).

Для лечения артериальной гипотензии в операционной назначали симпатомиметический препарат Норэпинефрин (НЭ) в дозировке 0,1–1,2 (0,15 [0,11–0,23] мкг/кг/мин. Его непрерывную инфузию в операционной осуществляли с помощью шприцевого насоса Перфузор Компакт (B. Braun, Германия).

По завершении оперативного вмешательства всех пациентов переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии на период одних суток, где продолжали проведение неинвазивного мониторингирования показателей гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений), осуществляли мониторинг сатурации, электрокардиограммы и термометрии. Контроль жизненно важных функций в ОРИТ осуществляли с помощью монитора состояния пациента Mindray Beneview T5 и ePM12 (Mindray, Китайская Народная Республика), STAR8000A (Comen, Китайская Народная Республика).

В качестве респираторной поддержки использовали кислородотерапию путем инсuffляции через носовые канюли увлажненного кислорода с потоком 3–5 л/мин.

Искусственную вентиляцию легких в ОРИТ осуществляли с помощью аппаратов Evita 4 (Dräger, Германия) и SV300 (Mindray, Китай).

Экстубацию трахеи выполняли по общепринятым показаниям.

Частота использования продленной ИВЛ приведена в соответствующих разделах материалов и методов.

Среди лечебных назначений в послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия сбалансированными кристаллоидными растворами (Фриостерин «ПРОТЕКС», Россия или Стерофундин B.BRAUN MELSUNGEN, AG, Германия) с поддержанием нулевого баланса жидкости, системная мультимодальная анальгезия — за счет комбинации наркотических и

ненаркотических анальгетиков. Для медикаментозной тромбопрофилактики применяли эноксапарин по 40 мг подкожно с введением первой дозы за 12 часов до оперативного вмешательства, далее — один раз в сутки в течение семи дней. Терапия сопутствующей кардиальной патологии осуществлялась в соответствии с рекомендациями, а именно: в день операции отменялся прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II и диуретиков, прием прочих препаратов продолжался. У пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, за соответствующий период времени до операции отменялись ингибиторы АДФ-рецепторов тромбоцитов, прием ацетилсалициловой кислоты продолжался. После операции базовая терапия возобновлялась максимально рано.

В хирургическом отделении продолжались мультимодальное обезболивание и тромбопрофилактика.

Для лечения артериальной гипотензии в ОРИТ назначали симпатомиметический препарат Норэпинефрин в дозировке 0,1–1,2 (0,15 [0,11–0,23] мкг/кг/мин. Его непрерывную инфузию осуществляли с помощью шприцевых насосов: Перфузор Компакт, Перфузор Спейс (B.Braun, Германия), BeneFusion SP3 (Mindray, Китай), дозатора шприцевого «ДШВ-01» (УКБП, Ульяновск).

### **Адьювантная фармакологическая кардиопротекция**

*Методика введения цитофлавина.* Дозировку цитофлавина определяли в зависимости от массы тела пациента и предполагаемой продолжительности оперативного вмешательства. Цитофлавин в объеме 20,0–40,0 мл разводили в 200,0–400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно со скоростью 60–80 мл/ч. Введение препарата начинали после индукции общей анестезии и продолжали до наложения кожных швов. Скорость введения препарата по сукцинату колебалась от 0,2 до 0,6 мг/кг/мин и составила 0,35 [0,26–0,40] мг/кг/мин. Общая доза сукцината находилась в диапазоне 28,0–63,8 мг/кг и составила 37,5 [35,0–41,7] мг/кг.

*Методика введения дексмедетомидина.* Применяли лекарственную форму под названием «Дексмедин» (ООО Аспектус-фарма, Российская Федерация). Концентрат препарата разводили 0,9 % раствором натрия хлорида, получая раствор, содержащий 4 мкг/мл дексмедетомидина.

Инфузию препарата начинали после проведения вводной анестезии и продолжали в послеоперационный период. Скорость введения препарата с использованием шприцевого инфузионного насоса подбирали с учетом частоты сердечных сокращений и уровня систолического артериального давления (АДс). Допустимыми считали значения частоты сердечных сокращения более 50 в мин и АДс более 90 мм рт. ст. Дозировка дексмедетомидина варьировалась от 0,2 до 0,9 (0,40 [0,34–0,47]) мкг/кг/ч. Инфузия продолжалась 4–8 (7,0 [6,0–8,0]) ч. Общая доза дексмедетомидина составила 1,6–3,9 (2,6 [2,4–2,9]) мкг/кг.

*Методика введения фосфокреатина.* Экзогенный фосфокреатин (Неотон, фирма Alfasigma, Италия) в дозе 6,0 г разводили в 250,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Введение препарата начинали после проведения вводной анестезии и продолжали в течение 107–132 (120,0 [107,1–132,0]) мин со скоростью 14,1–37,5 (25,0 [21,25–29,02]) мг/кг/ч. Общая доза составила 56,6–105,3 (75,9 [69,8–85,7]) мг/кг.

## **2.4. Выполненные исследования**

### **Оценка демографических и общеклинических показателей**

Анализировали возрастные и гендерные характеристики обследованных больных. Степень операционно-анестезиологического риска определяли по классификации Американского общества анестезиологов.

### **Расчет индексов кардиального риска**

Расчет пересмотренного ИКР (ИКР Lee) осуществляли вручную по общепринятой методике [143], либо используя бесплатный онлайн-справочник по



медицине для специалистов в области здравоохранения MDCalc в виде приложения для iOS. Риск ССО считали повышенным при значениях ИКР Lee  $\geq 2$  балла.

Расчет ИКР, разработанного В. Э. Хороненко и др. (ИКР Хороненко, усл. ед.) [76], проводили в программе Microsoft Excel 2016, куда была внесена предложенная авторами формула (Рисунок 2.2). Риск ССО считали повышенным при значениях ИКР Хороненко  $> 0,3$  усл. ед.

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Индекс индивидуального риска Хороненко							
2		0,057540711	Низкий риск					
3								
4	Возраст	Ввести возраст пациента (70)		55	0			
5	ХСН	Наличие признаков ХСН		0	0			
6	ФК2	наличие стенокардии ФК2		0	0			
7	ФК3	наличие стенокардии ФК3		0	0			
8	НР	несинусовый ритм сердца		0	0			
9	СЖЭ	наличие частой(>5 в минуту) желудочковой экстрасистолии		1	1			
10								

Рисунок 2.2 — Расчет индекса кардиального риска Хороненко

ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР MICA, %) [145] рассчитывали, используя бесплатный онлайн-справочник по медицине для специалистов в области здравоохранения «MDCalc» в виде приложения для iOS. Риск ССО считали повышенным при значениях ИКР MICA  $> 1$  %.

Расчет ИКР AUB, предложенный в Американском университете в Бейруте [102] осуществляли вручную. Риск ССО считали повышенным при значениях ИКР AUB  $> 1$  балла.

### Методика определения кардиальных биомаркеров

Забор венозной крови для определения биомаркера проводили в вакуумную стерильную одноразовую пробирку без наполнителя (красную) Lab-Vac, 9 мл 16\*100 мм. Пробы крови для определения биомаркеров после забора подвергали центрифугированию с помощью центрифуги лабораторной Liston C2201 S-20-15

(Обнинск, Россия); сыворотку замораживали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  в медицинском морозильнике Pozis MM-180/20/35 (Зеленодольск, Россия). Результаты лабораторного исследования анализировали ретроспективно.

Время забора крови для определения биомаркера описано в соответствующих разделах материалов и методов.

Определение содержания NT-proBNP (пг/мл) в крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Российская Федерация) на автоматическом иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ (Dynex Тес., США). Верхняя граница нормальных референсных значений биомаркера при данной методике анализа составляла 200 пг/мл.

При проведении сравнительного анализа методик определения NT-proBNP дополнительно осуществляли иммунохемилюминесцентный анализ с помощью набора реagenтов в кассете для количественного определения NT-proBNP в сыворотке и плазме крови («Рош Диагностикс ГмбХ», Германия) на иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария).

Количественное определение уровня сердечного тропонина I в сыворотке крови проводили с использованием набора реактивов «Тропонин I — ИФА — БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Российская Федерация) на автоматическом иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ (Dynex Тес., США). Клинически значимым превышением верхней границы нормальных референсных значений биомаркера, согласно данным лаборатории, проводившей анализ, считали уровень, превышающий 0,25 нг/мл.

Гематологические индексы ОНЛ и ОТЛ рассчитывали на основании общего анализа венозной крови, выполненного стандартным лабораторным методом с помощью гематологического анализатора MEDONIC M20 (Boule Medical AB, Швеция).

## Методика стандартных лабораторных исследований

В послеоперационном периоде выполняли контроль общего анализа крови с помощью гематологического анализатора MEDONIC M20 (Boule Medical AB, Швеция), Abacus 5 (Diatron, Австрия), биохимического анализа крови с помощью биохимических анализаторов Rx imola (Randox, Япония), Accent 200 (Cormay, Польша), ВА-88А (Mindray, Китай) и системы коагуляции с помощью автоматического коагулометрического анализатора CS-2100i (Sysmex, Япония).

### 2.5. Методы сбора и обработки научной информации

Для хранения и обработки исходных данных использовали базу данных, созданную в программном пакете Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Полный статистический анализ выполнили с применением программных пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и MedCalc Statistical Software версия 15.2 (MedCalc Software bvba, Бельгия).

Оценку характеристик распределения данных проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Д'Агостини-Пирсона. Все данные представили в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Для данных, имевших нормальное распределение, дополнительно рассчитывали среднюю арифметическую (M) и ошибку средней (m). Рассчитывали среднюю частоту признаков (p).

Статистическую значимость различий частотных признаков определяли с использованием точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона.

Объем выборки (N), необходимый для корректного проведения регрессионного анализа, определили по формуле: объем выборки больше  $104 + \text{число предикторов}$  [192].

На основании данных о частоте развития кардиальных осложнений при выполнении сосудистых хирургических операций в ГБУЗ ЯО «ОКБ» произведен расчет необходимого объема выборки при уровне статистической значимости ( $\alpha$ )

0,05, мощности критерия  $(1-\beta)$  0,80 и одинаковом числе наблюдений в двух группах [69].

Оценку согласованности результатов измерений, полученных двумя разными методами, выполнили с помощью методики Бланда-Альтмана. Рассчитывали стандартное отклонение разности, его 95 % доверительный интервал (95 %-ный ДИ) и значимость ( $p$ ); среднюю разность между измерениями (смещение, Bias) и ее 95 %-ный ДИ. Строили диаграмму рассеяния (график Бланда-Альтмана), характеризующую зависимость разности измерений от среднего значения измерений.

Статистическая значимость отличий несвязанных выборок оценивали по критерию Манна-Уитни. Статистическая значимость отличий связанных выборок оценивалась по критерию Вилкоксона, при множественном сравнении с поправкой Бонферрони и критерия Фридмана. Для сравнений средних величин при нормальном распределении данных использовали  $t$ -критерий Стьюдента.

Проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ), 95 %-ного доверительного интервала (ДИ) и значимости  $p$ . При значениях  $\rho$  ( $r$ )  $< 0,3$  связь считали слабой, при значениях 0,3–0,7 — умеренной и при  $> 0,7$  — сильной.

С помощью однофакторной и многофакторной логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных (потенциальные предикторы) на зависимую (композиционная конечная точка), закодированную бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95 %-ный ДИ и значимость влияния  $p$ . Для оценки разделительной способности предикторов (независимые переменные) выполнили ROC-анализ, в который включали только те показатели, которые были ассоциированы с зависимой переменной по данным логистической регрессии. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом площади под кривой (ППК), 95 %-ного ДИ и значение  $p$ . Качество модели считали при ППК  $\geq 0,9$  — отличным, 0,89–0,8 — очень хорошим, 0,79–0,7 — хорошим, 0,69–0,6 — средним,  $< 0,6$  — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной определяли по индексу Юдена (требование максимальной суммы чувствительности и

специфичности), требованию чувствительности / специфичности теста, приближающейся к 80 %, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальная разность между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям [218; 234]. При сравнении ROC-кривых рассчитывали разность ППК (ΔППК) и значение  $p$ .

Результаты статистического анализа считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРУЕМЫХ НА СОСУДАХ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ**

На предварительном этапе исследовательской работы для подтверждения актуальности проблемы кардиальных осложнений, развивающихся после проведения сосудистых хирургических операций у больных, проживающих в Ярославле и Ярославской области, а также для уточнения направлений дальнейших исследований выполнили пилотное когортное исследование, включавшее проспективный (телефонный опрос) и ретроспективный (анализ медицинской документации) этапы. По результатам опроса больных, оперированных в 2018 году, выписанных из отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «ОКБ» и согласившихся принять участие в анкетировании, сформировали когорту, в которой оценили встречаемость и структуру кардиальных событий в течение 12 месяцев после операции, а также ретроспективно проанализировали данные медицинских карт, которые велись во время госпитализации.

#### **3.1. Частота и структура годичных сердечно-сосудистых осложнений после плановых сосудистых операций**

По результатам опроса 59 респондентов, различные кардиальные события (композитный исход) в течение 12 месяцев после операции были отмечены более чем в 35 % наблюдений (Таблица 3.1). Наиболее часто опрошенные предъявляли жалобы на усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, необходимость начать или усилить их медикаментозное лечение. Ряду больным были выполнены операции реваскуляризации миокарда. МАССЕ в постгоспитальный период диагностировали у 10,2 % ( $n = 6$ ) респондентов.

Ретроспективный анализ медицинских карт показал, что в госпитальный период в изучаемой когорте (Таблица 3.2) наиболее часто диагностировали

коронарогенные ССО (нефатальный инфаркт или ишемия миокарда), которые были характерны для 6,6 % ( $n = 4$ ) больных.

Общая встречаемость ССО (в госпитальный и в постгоспитальный период) в течение 12 месяцев от момента операции составила 44,1 % ( $n = 26$ ). У 3 (5,1 %) больных кардиальные события были зарегистрированы и в госпитальный, и в постгоспитальный период. По всей проанализированной выборке наличие госпитальных ССО не коррелировало с развитием постгоспитальных кардиальных событий ( $\rho = 0,189$ ;  $p = 0,155$ ) и не было их значимым предиктором (ОШ 1,8333; 95 % ДИ 0,3348–10,0382;  $p = 0,485$ ).

Таблица 3.1 — Кардиальные события в течение 12 месяцев после операций на сосудах ( $n = 59$ )

Кардиальное событие	n (%)
Кардиальная летальность	3 (5,1)
Острое нарушение мозгового кровообращения	3 (5,1)
Усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний	7 (11,9)
Хирургическая реваскуляризация миокарда	3 (5,1)
Плановая госпитализация по кардиальным показаниям	5 (8,5)
Композитный исход	21 (35,6)

Таблица 3.2 — Кардиальные осложнения, зарегистрированные в периоперационный период ( $n = 59$ )

Осложнения	n (%)
Нефатальный периоперационный инфаркт миокарда	2 (3,3)
Преходящая ишемия миокарда	2 (3,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,6)
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	2 (3,3)
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	1 (1,6)
Композитный исход	8 (13,6)

Следует отметить, что в соответствии с дизайном пилотного исследования не учитывались тяжелые периоперационные ССО, которые привели к летальному исходу, поэтому общая частота кардиальных событий оказалась, очевидно, меньше реальной. Тем не менее установленная встречаемость кардиальных

событий убедительно подтверждает научно-практическую актуальность дальнейших исследований, направленных на их профилактику.

### **3.2. Демографические показатели и сердечно-сосудистая коморбидность у больных, перенесших плановые сосудистые операции**

Большинство больных (69,5 %;  $n = 41$ ), составивших когорту, были мужчинами: отношение мужчины / женщины — 41/18 (69,5 / 30,5%). Пол не был ассоциирован с риском госпитальных ( $p = 0,994$ ) и постгоспитальных (ОШ 0,3143; 95 % ДИ 0,0983–1,0048;  $p = 0,051$ ) ССО, а также общей частотой неблагоприятных кардиальных событий в течение 12 месяцев после операций на сосудах (ОШ 0,4160; 95 % ДИ 0,1322–1,3087;  $p = 0,134$ ).

Возраст больных, включенных в когорту, колебался от 45 лет до 81 года (66,0 [59,25–71,0] лет). Среди обследованных преобладали лица старше 50 лет (Рисунок 3.1). С возрастом не ассоциировались риск госпитальных (ОШ 1,0683; 95 % ДИ 0,9863–1,1571;  $p = 0,1051$ ) и постгоспитальных (ОШ 1,0574; 95 % ДИ 0,9927–1,1263;  $p = 0,083$ ) кардиальных событий, риск МАССЕ (ОШ 1,0456; 95 % ДИ 0,9581–1,1412;  $p = 0,317$ ) и общая встречаемость ССО (ОШ 1,0302; 95 % ДИ 0,9708–1,0983;  $p = 0,058$ ). Учитывая тенденции ( $p < 0,1$ ) к связи возраста с постгоспитальными ССО и общей частотой кардиальных событий, выполнили дополнительный анализ. В результате установили, что риск постгоспитальных ССО возрастал у больных 70 лет и старше (ОШ 7,6000; 95 % ДИ 1,5367–37,5862;  $p = 0,013$ ). ROC-анализ показал, что чувствительность прогноза была крайне низкой: при ППК 0,675 (95 % ДИ 0,538–0,793;  $p = 0,001$ ) чувствительность составила 44,4 %, специфичность — 90,5 %. Возраст старше 70 лет также ассоциировался с повышением общего риска кардиальных событий (ОШ 8,4000; 95 % ДИ 1,7088–41,2927;  $p = 0,009$ ). Точность возможного прогноза также была неудовлетворительной, несмотря на среднее качество модели: ППК составила 0,679 (95 % ДИ 0,544–0,794;  $p = 0,0005$ ) при чувствительности 44,4 % и



специфичности 91,3 %. Других связей с возрастными характеристиками обследованной когорты больных не было.

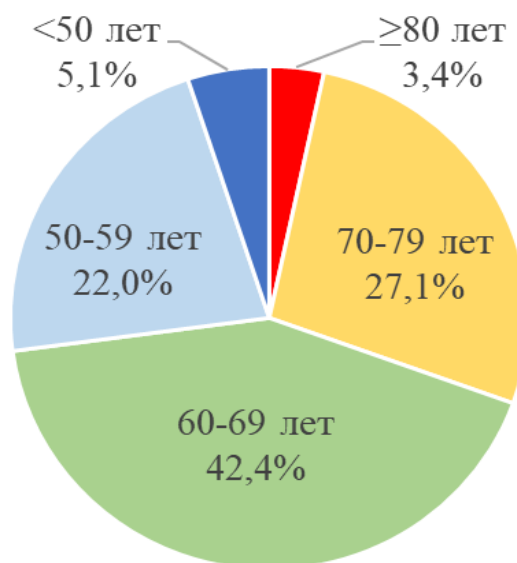


Рисунок 3.1 — Возрастная структура обследованной когорты больных, перенесших плановые операции на сосудах

По данным медицинских карт, у 58 (98,3 %) из 59 больных были диагностированы сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Наиболее частым вариантом коморбидности была гипертоническая болезнь, которую выявили в 53 (89,8 %) наблюдениях. В связи с этим из дальнейшего анализа это заболевание исключили. Без учета ГБ сердечно-сосудистая коморбидность была характерна для 47 (79,7 %) больных. Ишемическую болезнь сердца диагностировали в 32 (54,2 %) наблюдениях, хроническую сердечную недостаточность — в 15 (25,4 %), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе — в 8 (13,6 %). Различные варианты сочетаний ИБС, ХСН и ОНМК (сочетанная коморбидность) отметили у 47 (79,7 %) больных, включенных в когорту. Кроме того, в 17 (28,8 %) наблюдениях зарегистрировали сахарный диабет II типа. Сочетанная сердечно-сосудистая коморбидность не была ассоциирована с госпитальными (1,2260; 95 % ДИ 0,4066–3,6965;  $p = 0,717$ ) и постгоспитальными (ОШ 1,5781; 95 % ДИ 0,67260–3,7030;  $p = 0,294$ ) ССО, МАССЕ (2,3785; 95 % ДИ 0,7106–7,9616;  $p = 0,160$ ),

а также общей частотой неблагоприятных кардиальных событий (ОШ 1,2471; 95 % ДИ 0,5550–2,8024;  $p = 0,593$ ). Отдельные сердечно-сосудистые заболевания также не были связаны с риском указанных ССО.

### 3.3. Кардиальный риск у больных, перенесших плановые сосудистые операции

Операции высокого риска выполнили 15 (25,4 %) больным. Эти хирургические вмешательства ассоциировались с госпитальными ССО (ОШ 6,8333; 95 % ДИ 1,3941–33,4943;  $p = 0,018$ ). Дискриминационная способность предиктора характеризовалась моделью хорошего качества (ППК 0,714; 95 % ДИ 0,582–0,825;  $p = 0,025$ ) при чувствительности 62,5 % и специфичности 80,4 % (Рисунок 3.2). Вместе с тем у больных, выписанных из стационара после операций высокого риска, не повышалась вероятность постгоспитальных кардиальных событий (ОШ 1,0938; 95 % ДИ 0,3056–3,9145;  $p = 0,890$ ), МАССЕ (1,5385; 95 % ДИ 0,2520–9,3920;  $p = 0,641$ ) и общая частота ССО (ОШ 2,4000; 95 % ДИ 0,6998–8,2308;  $p = 0,164$ ).

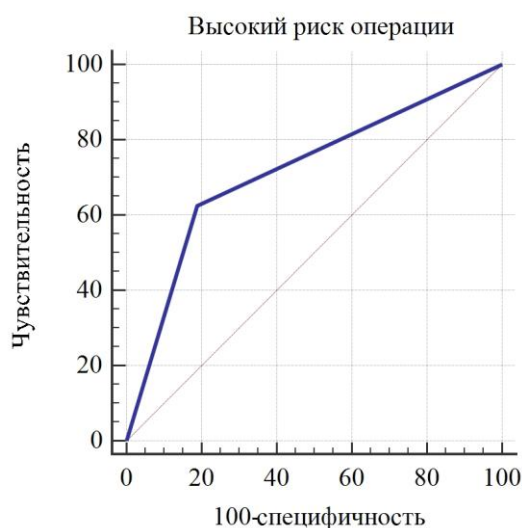


Рисунок 3.2 — ROC-кривая (чувствительность / специфичность), характеризующая дискриминационную способность показателя «Высокий риск операции» в отношении госпитальных сердечно-сосудистых осложнений

Перед плановыми оперативными вмешательствами оценка функционального состояния больных по ASA соответствовала IV функциональному классу в 19 (32,2 %) наблюдениях, в остальных — III. В обследованной когорте больных оценка по ASA не ассоциировалась с риском госпитальных (ОШ 2,1875; 95 % ДИ 0,4848–9,8713;  $p = 0,309$ ) и постгоспитальных (ОШ 0,6286; 95 % ДИ 0,1971–2,0049;  $p = 0,433$ ) ССО, МАССЕ (ОШ 0,9722; 95 % ДИ 0,1623–5,8235;  $p = 0,975$ ) и общей встречаемостью кардиальных событий (ОШ 0,6176; 95 % ДИ 0,1917–1,9904;  $p = 0,420$ ). Очевидным ограничением этого раздела анализа было отсутствие больных, состояние которых соответствовало I–II функциональному классу ASA.

Значения ИКР Lee колебались от 1 до 4 (2,0[2,0–3,0]) баллов (Рисунок 3.3). Не удалось выявить значимой ассоциации ИКР Lee с риском госпитальных (ОШ 2,0179; 95 % ДИ 0,7970–5,1075;  $p = 0,139$ ) и постгоспитальных (ОШ 0,7081; 95 % ДИ 0,35–1,4257;  $p = 0,004$ ) ССО, МАССЕ (ОШ 1,1191; 95 % ДИ 0,3931–3,1864;  $p = 0,833$ ) и общей частотой кардиальных событий (ОШ 0,7308; 95 % ДИ 0,3670–1,4551;  $p = 0,372$ ).

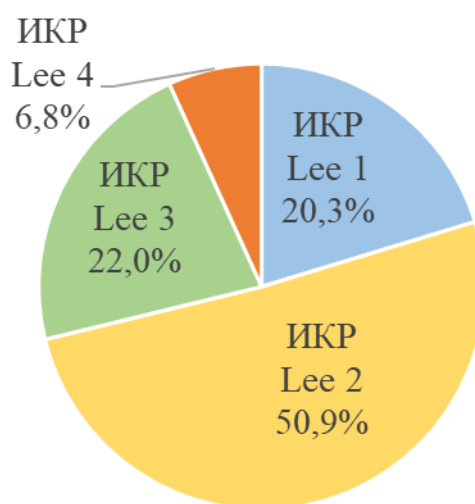


Рисунок 3.3 — Оценка кардиального риска с использованием индекса кардиального риска Lee в обследованной когорте больных, перенесших плановые операции на сосудах

Учитывая, что ИКР Lee был валидизирован прежде всего для прогнозирования госпитальных ССО предприняли дополнительный анализ. Отметили, что с этим вариантом осложнений ассоциировался показатель «ИКР Lee 3–4» — объединяющий больных с оценкой по ИКР Lee 3–4 балла (ОШ 5,4167; 95% ДИ 1,1260–26,0575;  $p = 0,035$ ). Дискриминационная способность этого показателя характеризовалась моделью среднего качества (ППК 0,695; 95 % ДИ 0,561–0,808;  $p = 0,043$ ) с невысоким уровнем чувствительности / специфичности: 62,5% / 76,5 % (Рисунок 3.4). Других связей ИКР Lee с различными вариантами кардиальных событий не выявили.

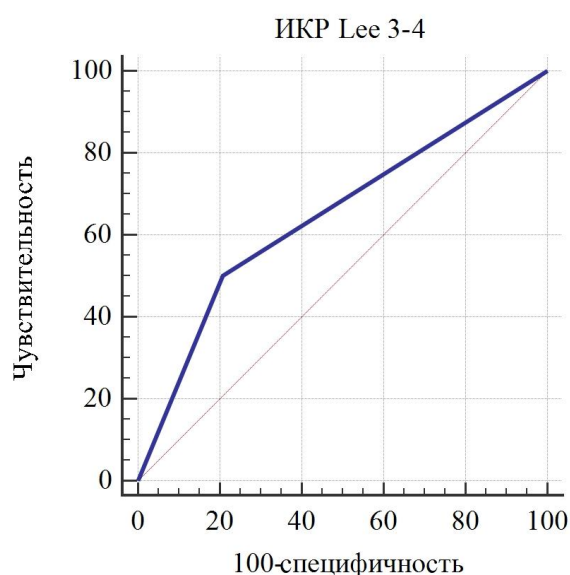


Рисунок 3.4 — ROC-кривая (чувствительность / специфичность), характеризующая дискриминационную способность показателя «Индекс кардиального риска Lee 3–4» в отношении госпитальных сердечно-сосудистых осложнений

ИКР MICA указывал на риск госпитальных ССО (ОШ 1,8625; 95 % ДИ 1,0341–3,3545;  $p = 0,038$ ). Этот ИКР обеспечивал модель хорошего качества (ППК 0,768; 95 % ДИ 0,640–0,868;  $p = 0,0003$ ). Значения MICA  $> 1,37$  прогнозировали госпитальные ССО с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 62,7 % (Рисунок 3.5). Уровень специфичности указывал на повышенную вероятность ложноположительных прогнозов.

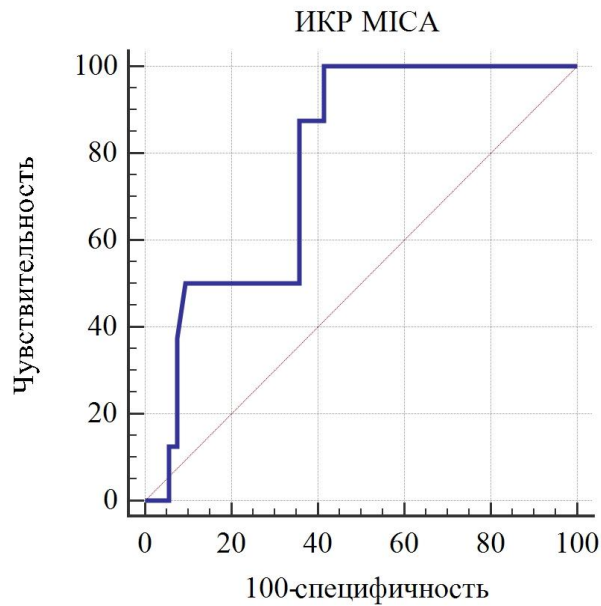


Рисунок 3.5 — ROC-кривая отражающая разделительную способность индекса кардиального риска Myocardial Infarct or Cardiac Arrest в отношении госпитальных кардиальных осложнений

При совместном статистическом анализе с показателем «Высокий риск операции» ИКР МІСА прогностическую значимость утратил (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Ассоциированность потенциальных предикторов риска госпитальных сердечно-сосудистых осложнений по результатам множественной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Высокий риск операции	6,6294	1,2356–35,5675	0,027
МІСА	1,9205	0,9687–3,8075	0,062

Значения МІСА не ассоциировались с постгоспитальными ССО (ОШ 0,7451; 95 % ДИ 0,4319–1,2854;  $p = 0,290$ ), МАССЕ (ОШ 0,9355; 95 % ДИ 0,4147–2,1106;  $p = 0,872$ ), общей встречаемостью кардиальных событий (ОШ 0,8162; 95 % ДИ 0,4779–1,3938;  $p = 0,457$ ).

### **3.4. Прогнозирование и мониторинг периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в практике клиницистов Ярославля и Ярославской области**

Для оценки степени внедрения рекомендуемых мер по прогнозированию и диагностике госпитальных кардиальных осложнений в клиническую практику проведен анонимный интернет-опрос врачей анестезиологов-реаниматологов Ярославля и Ярославской области, в котором приняли участие 110 респондентов.

По результатам проведенного анкетирования (Таблица 3.4), большинство клинических специалистов считают рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов по снижению риска кардиальных осложнений внедренными в их личную профессиональную деятельность. Примерно половина опрошенных специалистов указала на применение рекомендаций Российского кардиологического общества и зарубежных медицинских сообществ. Однако ответы на вопросы о реальном внедрении отдельных рекомендаций в лечебный процесс не подтверждают этой оценки. Расчет рекомендованных ИКР реализует всего около 20 % клиницистов. Дооперационное исследование кардиальных биомаркеров — натрийуретических пептидов В-типа и кардиоспецифических тропонинов применяют менее 10 % респондентов. Наиболее используемым методом диагностики послеоперационного инфаркта миокарда является регистрация электрокардиограммы, мониторинг сТn использует незначительное число клиницистов. Еще реже прибегают к определению НУП.

В результате опроса установили, что рекомендованные, в том числе отечественными медицинскими документами меры прогнозирования и диагностики ССО крайне неудовлетворительно внедрены в повседневную клиническую работу анестезиологов-реаниматологов.

Таблица 3.4 — Результаты опроса по использованию мер прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии

Вопросы	Ответы «ДА», n (%)
Используете ли Вы в своей работе рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии ФАР РФ?	91 (82,7 %)
Используете ли Вы в своей работе рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии РКО?	52 (47,3 %)
Используете ли Вы в своей работе зарубежные рекомендации по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии?	50 (45,5 %)
Используете ли Вы в своей работе ИКР: пересмотренный ИКР (ИКР Lee), ИКР для оценки риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти (MICA)?	22 (20 %)
Определяете ли Вы рутинно НУП до операции?	7 (6,4 %)
Определяете ли Вы рутинно сТн до операции?	12 (10,9 %)
Регистрируете ли Вы рутинно ЭКГ после операции?	73 (66,4 %)
Определяете ли Вы рутинно НУП после операции?	5 (4,5 %)
Определяете ли Вы рутинно сТн после операции?	13 (11,8 %)
<b>Примечание:</b> ФАР — Федерация анестезиологов и реаниматологов РФ, РКО — Российское кардиологическое общество, ИКР — индекс кардиального риска, НУП — натрийуретические пептиды, сТн — кардиоспецифический тропонин, ЭКГ — электрокардиография.	

Подводя итоги пилотному исследованию, можно констатировать, что в течение двенадцати месяцев после плановых операций на сосудах более 40 % больных переносят неблагоприятные кардиальные события, причем не менее чем в 5 % наблюдений последние являются причиной постгоспитальной летальности.

Возможность выявить больных с повышенным риском госпитальных ССО дает оценка кардиального риска планового хирургического вмешательства и расчет ИКР. Эти предикторы не обеспечивают достаточной точности прогноза либо вследствие низкой чувствительности, либо недостаточной специфичности, что не исключает возможности их использования в качестве скринингового инструмента. Однако опрос анестезиологов-реаниматологов показал, что даже эти скрининговые тесты крайне редко применяют на практике. Других значимых предикторов госпитальных ССО в обследованной когорте больных выявить не удалось. Использование в этом качестве лабораторных тестов, рекомендованных ФАР, РКО и международными медицинскими организациями, остается крайне редким.

Постгоспитальные неблагоприятные кардиальные события были частым осложнением в сформированной когорте больных, однако риск их развития не был ассоциирован с сердечно-сосудистой коморбидностью, риском выполненного оперативного вмешательства и ИКР. Единственным предиктором постгоспитальных ССО был возраст 70 лет и старше. Однако его чувствительность была крайне низкой. Какие-либо другие тесты, потенциально способные выявить больных с риском постгоспитальных ССО, в практику не внедрены.

Таким образом, выполненное когортное исследование продемонстрировало несомненную актуальность проблемы ССО, развивающихся после сосудистых операций. Полученные результаты указали на необходимость улучшить качество прогнозирования госпитальных ССО, разработать прогностические меры, выделяющие больных с повышенным риском постгоспитальных кардиальных событий, а также обосновать возможность и эффективность мер профилактики этих ССО.



## ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ

В отечественных и международных клинических рекомендациях по минимизации риска сердечно-сосудистых событий после некардиальных хирургических операций изложены алгоритмы предоперационного обследования, предназначенные для объективной оценки состояния пациентов и прогнозирования риска развития ССО. Как показали результаты пилотного ретроспективного исследования (см. главу III), проблема ССО у больных, оперированных на сосудах в ГБУЗ ЯО «ОКБ», имеет несомненную актуальность. Для решения этой проблемы предприняли развернутое исследование различных методических подходов к прогнозированию риска ССО в периоперационный период, результаты которого представлены ниже.

### 4.1. Частота периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

В обследованной когорте ( $n = 129$ ) зарегистрировали 20 (15,5 %) периоперационных ССО у 17 (13,2 %) больных (Таблица 4.1). У 3 (2,3 %) больных диагностировали по два ССО. МАССЕ зарегистрировали в 2,3 % наблюдений ( $n = 3$ ).

Таблица 4.1 — Выявленные сердечно-сосудистые осложнения

Осложнения	n (%)
Периоперационная кардиальная летальность	1 (0,8)
Нефатальный периоперационный инфаркт миокарда	1 (0,8)
Преходящая ишемия миокарда	3 (2,3)
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	9 (7,0)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (0,8)
Тромбоз легочной артерии	1 (0,8)
Артериальная гипертензия, требующая мер интенсивной терапии	4 (3,1)
Композитный исход	17 (13,2)

Совокупность выявленных осложнений (композитный исход) была включена в дальнейший анализ в качестве предиктанта. Предикторную значимость показателей в отношении МАССЕ и кардиальной летальности не оценивали, учитывая малое число таких наблюдений.

#### **4.2. Предикторная значимость клинических, клинико-лабораторных показателей и индексов кардиального риска в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений**

##### **Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы**

Гипертоническую болезнь диагностировали в 118 (91,5 %) наблюдениях. Поскольку это заболевание было характерно для подавляющего большинства больных, из дальнейшего статистического анализа ее исключили.

ИБС диагностировали в 55 (42,6 %) наблюдениях, ХСН — в 28 (21,7 %), ОНМК — в 38 (29,5 %), СД II типа — в 31 (24 %). Одно или несколько из указанных сопутствующих заболеваний были характерны для 97 (75,2 %) больных.

Независимым предиктором композитного исхода явилось наличие у больных ИБС (Таблица 4.2). При ROC-анализе этот вариант коморбидности обеспечил модель среднего качества (Рисунок 4.1) (ППК 0,627; 95 %-ный ДИ 0,538–0,711;  $p = 0,047$ ). Наличие ИБС предсказывало ССО с чувствительностью 64,7 % (95 %-ный ДИ 38,3–85,8) и специфичностью 60,7 % (95 %-ный ДИ 51,0–69,8), указывая на достаточно высокую вероятность ошибок первого и второго рода. Кроме того, 95 % ДИ чувствительности проходил через 50 %.

Комбинация ИБС и эпизодов и/или симптомов ХСН так же явилась значимым предиктором композитного исхода. При ROC-анализе эта комбинация продемонстрировала практически такую же разделительную способность в отношении ССО, как и ИБС (ППК 0,632; 95 %-ный ДИ 0,542–0,715;  $p = 0,040$ ). Наличие ИБС и/или ХСН предсказывало ССО с чувствительностью 64,7 % и

специфичностью 61,6 %. Остальные заболевания сердечно-сосудистой системы, а также общая коморбидность с композитным исходом ассоциированы не были.

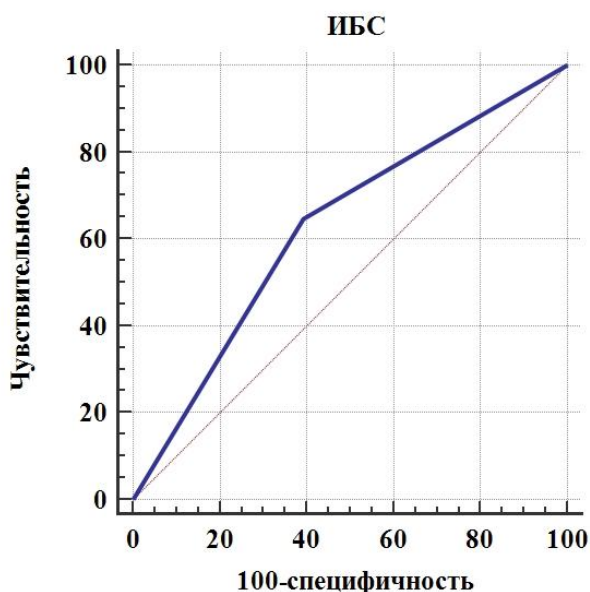


Рисунок 4.1 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность ишемической болезни сердца в отношении композитного исхода

Таблица 4.2 — Ассоциированность коморбидности и композитного исхода

Заболевание	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ИБС	4,5904	1,3119–5,9340	0,0171
ХСН	0,4180	0,0978–1,7863	0,2392
Комбинация ИБС и / или ХСН	2,9419	1,0140–8,5350	0,047
ОНМК	1,8778	0,5942–5,9340	0,5721
СД	1,9988	0,5649–7,0726	0,2828
Наличие одного или нескольких заболеваний	3,1329	0,6782–14,4733	0,1436

### Общеклинические показатели

В данном разделе выявили ассоциированность с композитным исходом у оценки статуса пациента по ASA и у высокого кардиального риска операции (Таблица 4.3).

При ROC-анализе разделительная способность оценки по ASA не подтвердилась: ППК 0,619 (95 %-ный ДИ 0,530–0,703;  $p = 0,069$ ). Предиктор «выполнение операции высокого кардиального риска» обеспечил модель среднего

качества с неудовлетворительным уровнем чувствительности: ППК составила 0,639 (95 %-ный ДИ 0,550–0,722;  $p = 0,029$ ) при чувствительности 41,2 % и специфичности 86,6 % (Рисунок 4.2). Разделительная способность предиктора характеризовалась высокой вероятностью ошибок первого рода. Гендерный признак, а также пожилой и старческий возраст, не были ассоциированы с риском композитного исхода.

Таблица 4.3 — Ассоциированность демографических и общеклинических показателей и композитного исхода

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Пол	1,3576	0,4122–4,4716	0,6152
Возраст >65 лет	2,4000	0,7932–7,2613	0,1212
Возраст >80 лет	2,2708	0,2224–23,1824	0,4890
Класс ASA	2,9402	1,0304–8,3899	0,0438
Высокий кардиальный риск операции	3,4741	1,1162–10,8126	0,0316

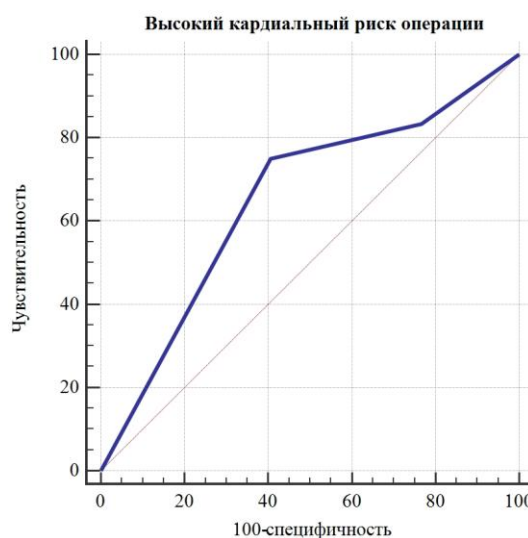


Рисунок 4.2 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность высокого кардиального риска операции в отношении риска развития композитного исхода

### Индексы кардиального риска

Значения ИКР у обследованных больных представлены в таблице 4.4. Показатели широко варьировались, в отдельных наблюдениях ИКР соответствовали максимальному кардиальному риску.

Таблица 4.4 — Значения индекса кардиального риска у оперированных больных

Показатель \ Значения	Min	Max	Me [P25–P75]
ИКР Lee, баллы	1	5	2,0 [1,0–3,0]
ИКР MICA, %	0,47	7,13	0,73 [0,65–1,6]
ИКР Хороненко, усл. ед.	0,02	0,62	0,02 [0,02–0,05]
ИКР AUB, баллы	1	4	2 [2–2]

Предикторами композитного исхода явились ИКР Lee и ИКР MICA (Таблица 4.5). Разделительная способность ИКР Lee в отношении ССО характеризовалась моделью хорошего качества (Рисунок 4.3): ППК 0,732 (95 %-ный ДИ 0,647–0,806;  $p < 0,0001$ ). Однако уровень чувствительности, а также сбалансированность чувствительности и специфичности прогноза были неудовлетворительными — оценка по ИКР Lee  $> 2$  баллов дискриминировала ССО с чувствительностью 52,9 % и специфичностью 75,0 %.

Таблица 4.5 — Ассоциированность индекса кардиального риска с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ИКР Lee	2,2353	1,2842–3,8911	0,0045
ИКР MICA	1,5312	1,0927–2,1456	0,0133
ИКР Хороненко	8,3861	0,2429–289,5308	0,2393
ИКР AUB	1,2169	0,5169–2,8651	0,6532

ИКР MICA также обеспечил прогностическую модель хорошего качества (Рисунок 4.4): ППК 0,715 (95 %-ный ДИ 0,629–0,791;  $p = 0,0015$ ). Оценка по ИКР MICA  $> 0,82$  % дискриминировала композитный исход с достаточно сбалансированными чувствительностью и специфичностью: 70,6 % и 67,9 %. Однако такие характеристики разделительной способности, не достигающие 80 %-ного уровня, не являются оптимальными для уверенного прогнозирования события. Кроме того, 95 %-ный ДИ чувствительности данного предиктора проходил через 50 % и составил 44,0–89,7.

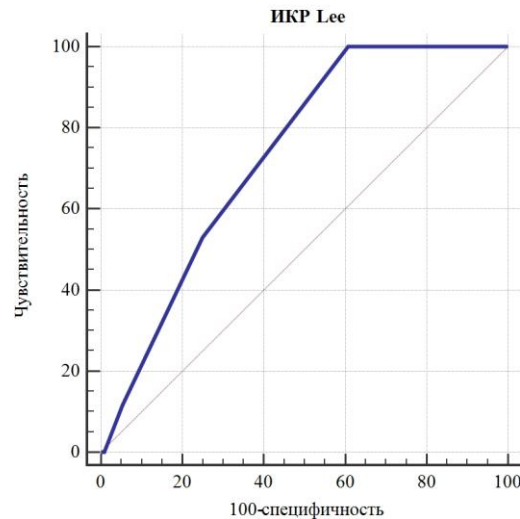


Рисунок 4.3 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность индекса кардиального риска Lee в отношении риска развития композитного исхода

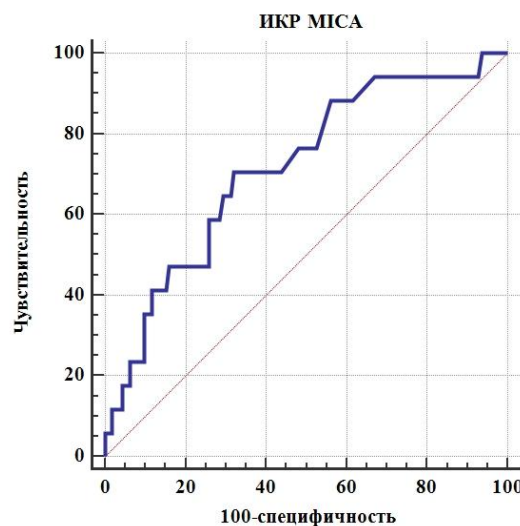


Рисунок 4.4 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность индекса кардиального риска Myocardial Infarct or Cardiac Arrest в отношении риска развития композитного исхода

При многофакторной логистической регрессии (Таблица 4.6), включившей два ИКР, оба сохранили предикторную значимость. Кроме того, при их совместном использовании ППК составила 0,804 (95 %-ный ДИ 0,725–0,868;  $p = 0,001$ ), а процент правильно классифицированных случаев составил 86,8 %.

Таблица 4.6 — Предикторная способность индексов кардиального риска в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений по результатам множественной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ИКР Lee	2,2160	1,2510–3,9254	0,0064
ИКР MICA	1,5322	1,0710–2,1920	0,0195

Как было показано выше, у пациентов, которым выполнены реконструктивные сосудистые операции, ИКР Lee и ИКР MICA были статистически значимыми предикторами ССО. Однако при проведении ROC-анализа оба расчетных показателя имели низкий уровень чувствительности, что уменьшало возможность их рутинного применения для идентификации больных высокого кардиального риска. Прогностическая способность модели увеличивалась при их совместном применении. Тем не менее полученные результаты указывали на необходимость дальнейших исследований.

### Расчетные гематологические индексы

В качестве кандидатных предикторов изучили гематологические индексы — отношение нейтрофилов к лимфоцитам и отношение тромбоцитов к лимфоцитам. Данные, изложенные в настоящем разделе, были получены в когорте больных, включившей 85 наблюдений. Гематологические индексы и значения ИКР у обследованных варьировались в широких пределах (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 — Гематологические индексы и индекс кардиального риска у обследованных больных

Показатель	Значения	Min	Max	Me [P25–P75]
ОНЛ, усл. ед.		0,43	4,88	1,73 [1,2–2,22]
ОТЛ, усл. ед.		36,34	475	100,6 [75,2–136,6]
ИКР Lee, баллы		1	5	2 [1–3]
ИКР Хороненко, усл. ед.		0,02	0,62	0,0 [0,02–0,06]
ИКР MICA, %		0,5	7,13	0,73 [0,65–1,32]
ИКР AUB, баллы		1	4	2 [2–2]

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы в обследованной группе больных были диагностированы в 84 (98,8 %) наблюдениях: ИБС — в 41 (48,2 %), ГБ — в 76 (89,4 %), ХСН — в 24 (28,2 %), ОНМК — в 24 (28,2 %), СД II типа — в 25 (29,4 %). ОНЛ не было ассоциировано с сердечно-сосудистой коморбидностью (Таблица 4.8). ОТЛ ассоциировалось с сопутствующим СД (Таблица 4.9).

Таблица 4.8 — Ассоциированность отношения абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов с сопутствующими заболеваниями

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ИБС	0,8530	0,4327–1,6817	0,644
ГБ	1,2453	0,4450–3,4848	0,668
ХСН	0,5174	0,2130–1,2570	0,115
СД	0,6134	0,2605–1,4445	0,237
ОНМК	0,9626	0,4572–2,0267	0,920

Таблица 4.9 — Ассоциированность отношения абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов с сопутствующими заболеваниями

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ИБС	1,0002	0,9929–1,0077	0,952
ГБ	1,0041	0,9886–1,0198	0,578
ХСН	0,9925	0,9810–1,0042	0,158
СД	0,9815	0,9669–0,9963	0,004
Инсульт	1,0025	0,9948–1,0103	0,527

Значение индекса  $\leq 91,2$  усл. ед. с чувствительностью 60 % и специфичностью 67,8 % дискриминировало больных СД (ППК 0,686; 95 %-ный ДИ 0,576–0,783;  $p = 0,0022$ ) (Рисунок 4.5). С другими сердечно-сосудистыми заболеваниями ОТЛ не ассоциировалось.

Летальных исходов у обследованных больных не было. В структуре ССО преходящая ишемия миокарда составила 12,5 % ( $n = 1$ ), ОНМК — 12,5 % ( $n = 1$ ), ТЭЛА — 12,5 % ( $n = 1$ ), артериальная гипотензия, потребовавшая назначения симпатомиметических вазопрессоров — 75 % ( $n = 6$ ). Композитный исход зарегистрировали в 8 (9,4 %) наблюдениях. У одного больного развились два ССО.



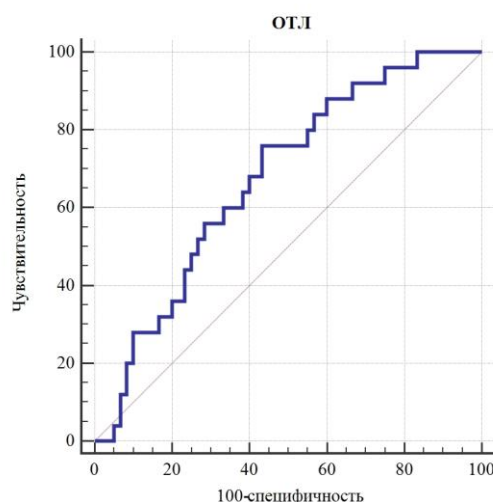


Рисунок 4.5 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность отношения абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов в отношении наличия сахарного диабета

Оба гематологических индекса были предикторами композитного исхода, однако их дискриминационная способность отличалась. Для ОНЛ ОШ составило 5,216 (95 %-ный ДИ 1,246–21,826;  $p = 0,005$ ). При ROC-анализе (Рисунок 4.6) ОНЛ обеспечило прогностическую модель очень хорошего качества: ППК 0,827 (95 %-ный ДИ 0,690–0,921;  $p = 0,004$ ). ПЗ ОНЛ  $> 2,1$  усл. ед. дискриминировало ССО с чувствительностью 75 % и специфичностью 75 %.

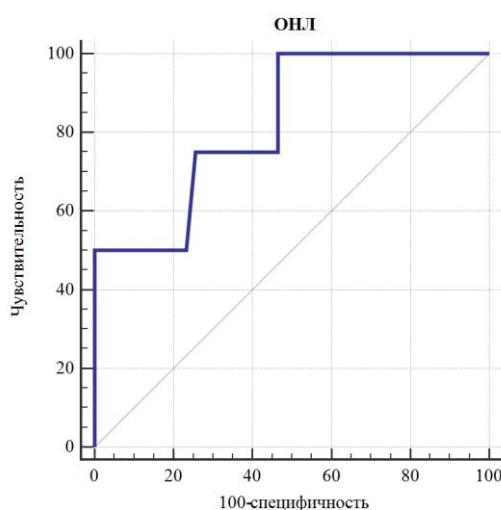


Рисунок 4.6 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность отношения абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов в отношении риска композитного исхода

ОТЛ также ассоциировался с риском композитного исхода (ОШ 1,0111; 95 %-ный ДИ 1,0001–1,0223;  $p = 0,027$ ), однако разделительная способность

показателя оказалась неудовлетворительной (Рисунок 4.7): ППК 0,674 (95 %-ный ДИ 0,562–0,772;  $p = 0,1$ ).

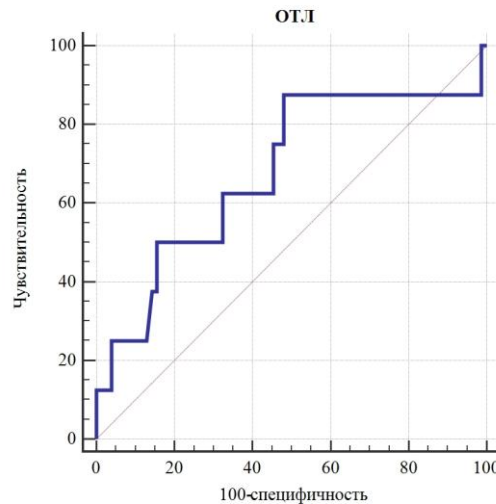


Рисунок 4.7 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность отношения абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов в отношении риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

*Взаимосвязь гематологических индексов и ИКР.* Статистически значимых корреляций между гематологическими индексами и ИКР не было (Таблицы 4.10–4.11).

Таблица 4.10 — Корреляции отношения абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов с индексом кардиального риска

Показатели	Rho	95 % ДИ	p
ИКР Lee	-0,216	-0,471–0,072	0,140
ИКР Хороненко	-0,124	-0,394–0,166	0,401
ИКР MICA	0,137	-0,153–0,406	0,352
ИКР AUB	0,028	-0,225–0,278	0,829

Таблица 4.11 — Корреляции отношения абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов с индексом кардиального риска

Показатели	Rho	95 % ДИ	p
ИКР Lee	-0,030	-0,242–0,186	0,790
ИКР Хороненко	0,055	-0,161–0,267	0,618
ИКР MICA	0,070	-0,146–0,280	0,525
ИКР AUB	-0,188	-0,363–0,0004	0,061

ОНЛ не ассоциировалось со значениями ИКР Lee  $> 2$  баллов (ОШ 0,9880; 95 %-ный ДИ 0,9489–1,0287;  $p=0,557$ ) и ИКР MICA  $> 1$  % (ОШ 0,9973; 95 %-ный ДИ 0,9894–1,0053;  $p = 0,509$ ).

*Взаимосвязь гематологических индексов и предоперационного уровня NT-proBNP.* В обследованной выборке больных ( $n = 85$ ) оценили связь ОНЛ и ОТЛ с предоперационным уровнем NT-proBNP (см. раздел 4.3). Последний варьировал от 38,2 до 1347,9 пг/мл ( $Me = 53,6$  [42,3–207,1]).

Статистически значимой корреляции между ОНЛ и NT-proBNP не было:  $Rho$  0,191; 95 %-ный ДИ -0,120–0,468;  $p = 0,226$ . Между ОТЛ и NT-proBNP выявили слабую значимую связь:  $Rho$  0,202; 95 %-ный ДИ 0,012;  $p = 0,038$  (Рисунок 4.8).

По результатам логистической регрессии ОТЛ оказалось ассоциировано с уровнем NT-proBNP  $\geq 650$  пг/мл: ОШ 1,0136; 95 %-ный ДИ 1,0008–1,0265;  $p = 0,0373$ . При ROC-анализе (Рисунок 4.9) ППК составила 0,744 (95 %-ный ДИ 0,634–0,834;  $p = 0,0266$ ), что соответствовало модели хорошего качества. ПЗ ОТЛ  $> 105,48$  усл. ед. обеспечило чувствительность 75,0 % и специфичность 62,34 %. С повышенными значениями всех ИКР ОНЛ и ОТЛ не ассоциировались.

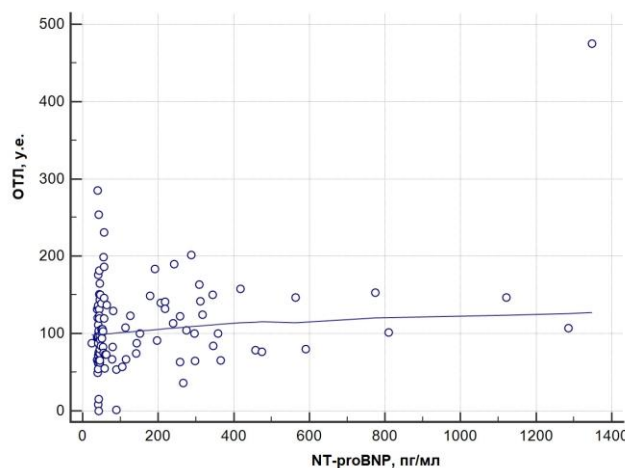


Рисунок 4.8 — Связь между показателями отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (усл. ед.) и концентрацией N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (пг/мл) в предоперационный период

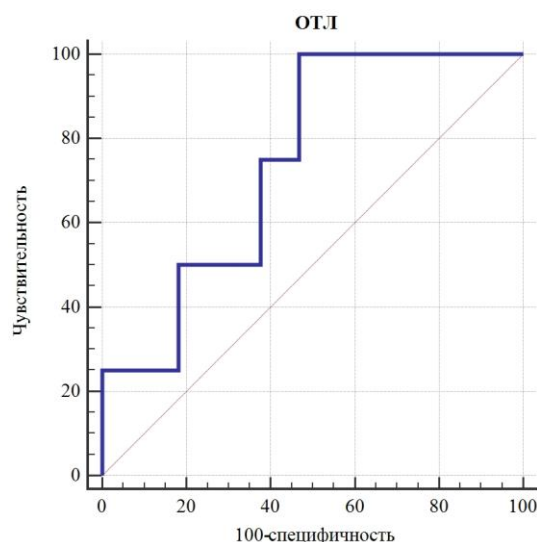


Рисунок 4.9 — ROC-кривая, демонстрирующая дискриминационную способность отношения абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов относительно показателей N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида > 650 пг/мл

#### 4.3. Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров

На следующем этапе исследований изучили ассоциированность периоперационных значений кардиоспецифического тропонина I и N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа с композитным исходом. Показатели определяли до операции (сTnI<sub>1</sub>, NT-proBNP<sub>1</sub>), через сутки после операции (сTnI<sub>2</sub>, NT-proBNP<sub>2</sub>) и перед выпиской больных (сTnI<sub>3</sub>, NT-proBNP<sub>3</sub>).

*Кардиоспецифический тропонин I.* Содержание сTnI в крови на этапах исследования (Таблица 4.12) варьировалось в широких пределах: сTnI<sub>1</sub> — от 0,01 до 1,04 нг/мл, сTnI<sub>2</sub> — от 0,01 до 3,82 нг/мл, сTnI<sub>3</sub> — от 0,01 до 0,79 нг/мл. После операций уровень биомаркера значительно возрастал, а затем снижался. Перед выпиской значения сTnI не отличались от исходных. Частота гипертропонинемии значительно увеличивалась после операций. В дальнейшем значимых отличий в частоте этого лабораторного признака не было.

Количественные значения сТnI на этапах исследования не были ассоциированы с композитным исходом (Таблица 4.13). Наличие гипертропониемии значимо ассоциировалось с композитным исходом только на этапе 2 (Таблица 4.14). Кроме того, можно отметить, что у двух больных с предоперационной гипертропониемией развились ССО (см. раздел 4.5), однако недостаточное число наблюдений не позволило выполнить статистическую обработку данных.

Таблица 4.12 — Значения сТnI на этапах исследования

	сТnI <sub>3</sub>	сТnI <sub>3</sub>	сТnI <sub>3</sub>	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Me [P25–P75], нг/мл	0,03 [0,02–0,06]	0,05 [0,02–0,123]	0,035 [0,02–0,06]	0,002	1,0	0,017
сТnI <sub>3</sub> > 0,2 нг/мл, n (%)	2 (1,55)	16 (12,4)	8 (6,25)	0,003	0,180	0,396

Таблица 4.13 — Ассоциированность сТnI на этапах исследования с композитным исходом

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
сТnI <sub>1</sub>	41,2714	0,3688–4618,5650	0,122
сТnI <sub>2</sub>	4,8002	0,8652–26,6312	0,073
сТnI <sub>3</sub>	13,0872	0,6125–279,6499	0,100

Таблица 4.14 — Ассоциированность гипертропониемии на этапах исследования с композитным исходом

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
сТnI <sub>1</sub> >0,2 нг/мл	—	—	—
сТnI <sub>2</sub> >0,2 нг/мл	3,8258	1,1354–12,8913	0,030
сТnI <sub>3</sub> >0,2 нг/мл	4,5857	0,9871–21,3041	0,052

При изучении дискриминационной способности гипертропониемии на этапе 2 с помощью ROC-анализа установили, что прогностическая модель характеризуется неудовлетворительным качеством: ППК 0,598; 95 % ДИ 0,508–0,683; p = 0,059 (Рисунок 4.10).

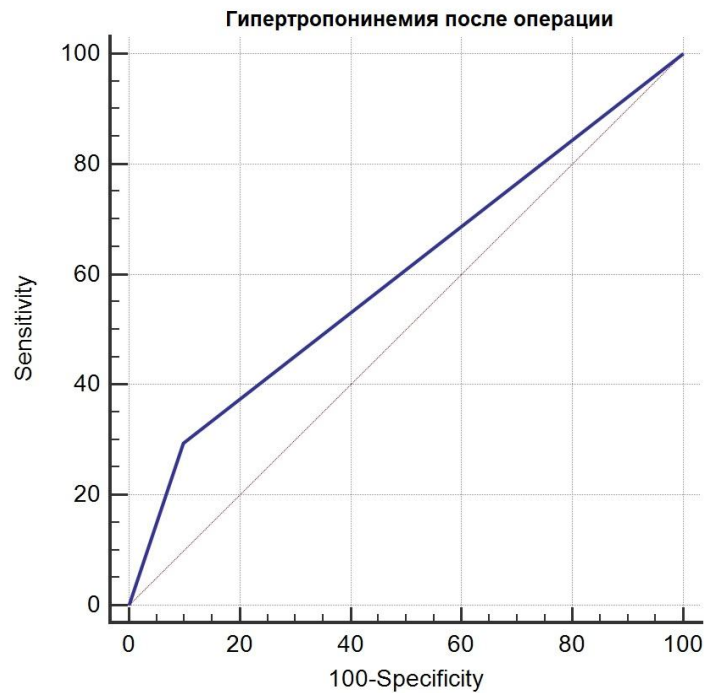


Рисунок 4.10 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность послеоперационной гипертропонинемии в отношении композитного исхода

*N*-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида *B*-типа. Предоперационный уровень NT-proBNP (NT-proBNP<sub>1</sub>) широко варьировал, в отдельных наблюдениях многократно превышая верхнюю границу референсных значений: 23,99–1347,9 (54,1 [42,35–215,08]) пг/мл. Медиана NT-proBNP<sub>1</sub> (Таблица 4.15) находилась в пределах нормы. Значения NT-proBNP<sub>1</sub> не коррелировали с возрастом обследованных ( $\rho = -0,019$ ;  $p = 0,833$ ) и креатинемией ( $\rho = 0,161$ ;  $p = 0,079$ ), а корреляция со значениями ИКР Lee (Рисунок 4.11) была умеренной ( $\rho = 0,470$ ;  $p < 0,0001$ ).

Таблица 4.15 — Значения NT-proBNP на этапах исследования

	NT-proBNP <sub>1</sub>	NT-proBNP <sub>2</sub>	NT-proBNP <sub>3</sub>	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Me [P25–P75], пг/мл	54,1 [42,3–215,1]	148,8 [63,1–298,5]	78,2 [47,6–288,3]	0,0001	0,037	0,255
NT-proBNP > 200 пг/мл, n (%)	35 (27,1)	51 (39,5)	44 (34,4)	0,141	0,681	1,0

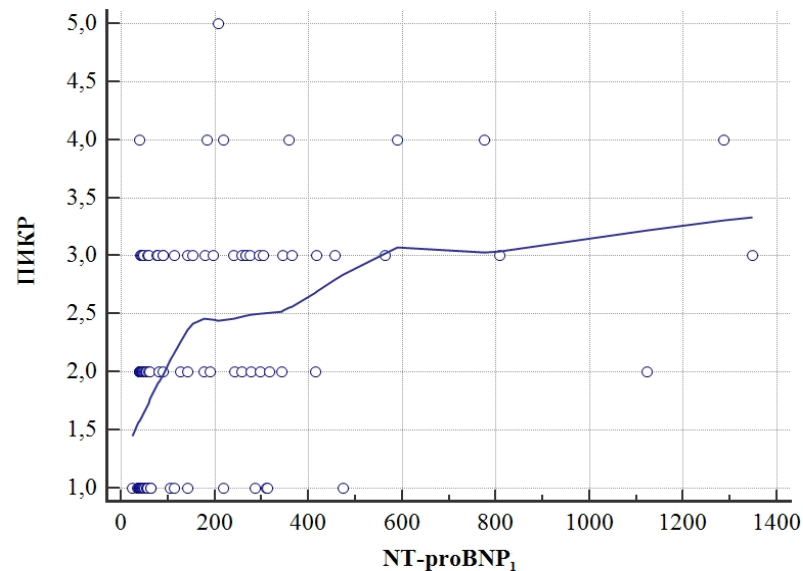


Рисунок 4.11 — Корреляция между значениями NT-proBNP (пг/мл)  
до операции и индекса кардиального риска Lee (баллы)

Концентрация исследуемого биомаркера NT-proBNP в плазме крови увеличивалась на втором этапе исследования. Статистически значимого снижения к моменту выписки пациентов из стационара на пятые-седьмые сутки не было. Таким образом, на этапе 2 и этапе 3 концентрация NT-proBNP оставалась повышенной по сравнению с предоперационными величинами. Показатели N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида, превышавшие верхний предел нормальных референсных интервалов, на всех этапах исследования выявлялись с одинаковой частотой. Вместе с тем медианные значения концентрации NT-proBNP на втором и третьем этапах находились в пределах нормальных референсных интервалов (см. Таблицу 4.15). На протяжении этапов исследования показатели биомаркера продемонстрировали четкую взаимосвязь: NT-proBNP<sub>2</sub> (первые послеоперационные сутки) (Рисунок 4.12) и NT-proBNP<sub>3</sub> (пятые-седьмые сутки) прямо коррелировали NT-proBNP<sub>1</sub> (до операции) (Рисунок 4.13).

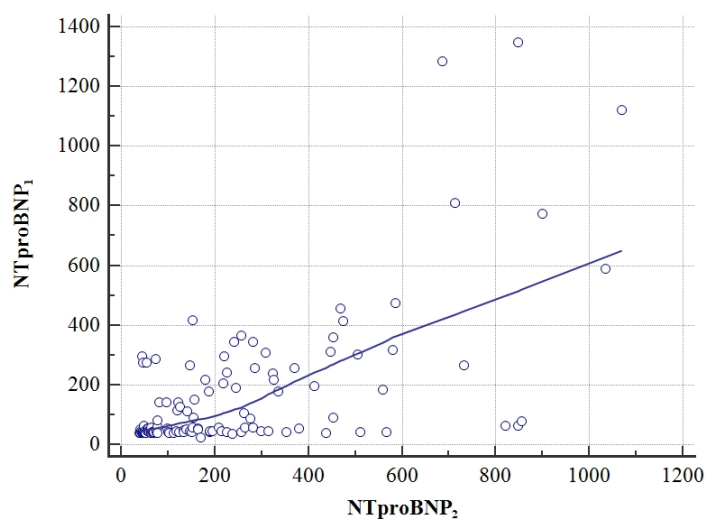


Рисунок 4.12 — Корреляция между значениями NT-proBNP (пг/мл) до и после операции:

$$\rho = 0,558 \text{ (} p < 0,0001 \text{)}$$

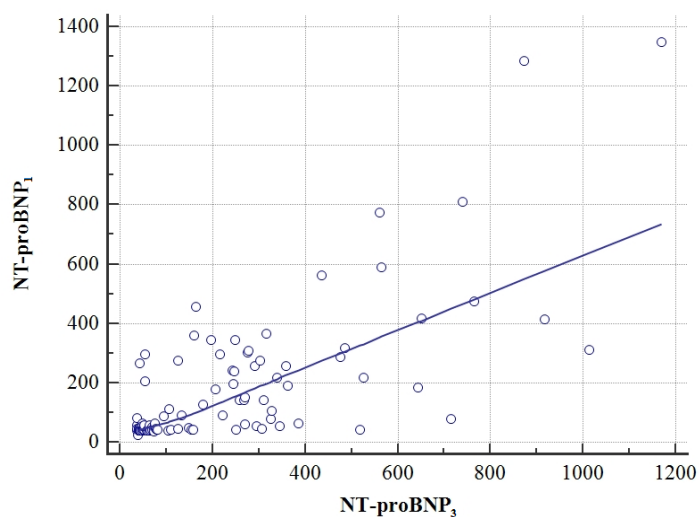


Рисунок 4.13 — Корреляция значений NT-proBNP<sub>1</sub> и NT-proBNP<sub>3</sub> (пг/мл),  $\rho = 0,69$  ( $p < 0,0001$ )

Значения NT-proBNP до операции, в первые послеоперационные сутки и перед выпиской из стационара были ассоциированы госпитальными ССО (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 — Ассоциированность NT-proBNP на этапах исследования с композитным исходом

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
NT-proBNP <sub>1</sub>	1,0048	1,0021–1,0074	0,0004
NT-proBNP <sub>2</sub>	1,0040	1,0020–1,0060	0,0001
NT-proBNP <sub>3</sub>	1,0026	1,0006–1,0046	0,009



NT-proBNP<sub>1</sub> обеспечил прогностическую модель очень хорошего качества (Таблица 4.17, Рисунок 4.14). ПЗ, умеренно превышавшее верхнюю границу референсных значений, имело чувствительность и специфичность полностью достаточные для уверенного прогноза. Количество таких больных выявлено в 23,2 % наблюдений (n = 30). Мониторинг дооперационного значения NT-proBNP позволил правильно идентифицировать 88,9 % осложнений.

При проведении ROC-анализа AUC у NT-proBNP<sub>2</sub> (см. Рисунок 4.14) относила прогностическую модель к хорошему качеству. Точка отсечения была на 22,5 % выше, чем до операции (см. Таблицу 4.17). Повышение уровня биомаркера выявили в 27,1 % (n = 35) клинических наблюдений. Чувствительность и специфичность предиктора была выше 80 %, определение NT-proBNP<sub>2</sub> позволило верно отклассифицировать 87 % наблюдений.

NT-proBNP<sub>3</sub> продемонстрировало худшее качество прогностической модели в отношении исследуемого композитного исхода (см. Таблицу 4.17 и Рисунок 4.14). Чувствительность ПЗ, находившегося в диапазоне нормальных значений, не могло обеспечить надежного прогноза, так как 95 % ДИ проходил через 50 %, а специфичность была низкой.

Таблица 4.17 — Характеристики дискриминационной способности NT-proBNP на этапах исследования в отношении композитного исхода.

Показатель	ППК	95% ДИ	p	ПЗ, пг/мл	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность (95 % ДИ), %
NT-proBNP <sub>1</sub>	0,825	0,747–0,887	< 0,0001	> 218	82,4 (56,6–96,2)	85,3 (77,3–91,4)
NT-proBNP <sub>2</sub>	0,820	0,741–0,882	< 0,0001	> 281	81,3 (54,4–96,0)	80,0 (71,3–87,0)
NT-proBNP <sub>3</sub>	0,687	0,596–0,769	0,015	> 158	78,6 (49,2–95,3)	64,8 (54,8–73,8)

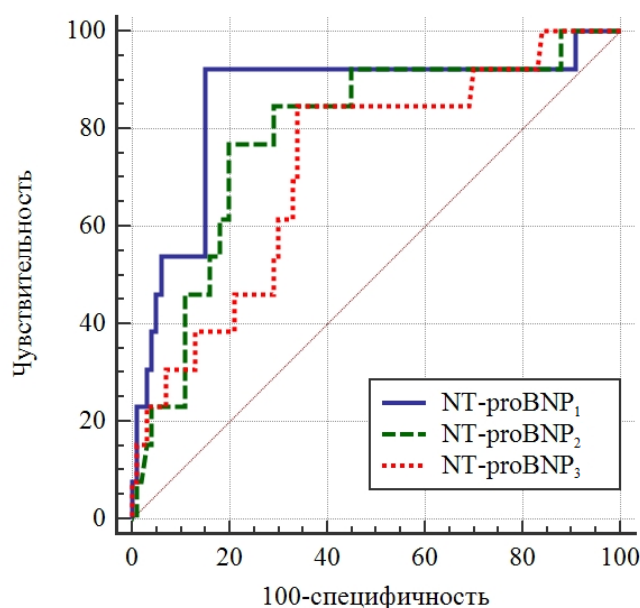


Рисунок 4.14 — ROC-кривые (чувствительность-специфичность) уровня NT-proBNP на этапах исследования в отношении риска композитного исхода

Сравнение ROC-кривых показало, что ППК NT-proBNP<sub>1</sub> (Рисунок 4.14) была значимо больше, чем ППК NT-proBNP<sub>2</sub> ( $\Delta$ ППК = 0,07;  $p = 0,043$ ) и NT-proBNP<sub>3</sub> ( $\Delta$ ППК = 0,13;  $p = 0,043$ ). Отличий между ППК NT-proBNP<sub>2</sub> и NT-proBNP<sub>3</sub> не было ( $\Delta$ ППК = 0,06;  $p = 0,205$ ). Таким образом, наибольшей оказалась ППК NT-proBNP<sub>1</sub>, что давало все основания использовать для прогнозирования периоперационных ССО уровень биомаркера до операции.

Выдвинули гипотезу, что траектория динамики концентрации NT-proBNP в крови у больных с риском ССО и без может отличаться. При проведении дополнительного анализа выделили две подгруппы больных — с концентрацией NT-proBNP выше точки отсечения и ниже. Установили два типа периоперационной динамики показателя (Таблица 4.17.1). В подгруппе концентрации NT-proBNP более 218 пг/мл динамика его значений на этапах исследования отсутствовала. В подгруппе NT-proBNP менее ПЗ на этапе II отмечалось повышение показателя более чем в два раза, затем наблюдалось его снижение, однако перед выпиской пациентов значение оставалось повышенным в сравнении с исходным уровнем.

Таблица 4.17.1 — Значения NT-proBNP (Ме [P25–P75]) у больных с его разным исходным уровнем

Исходный NT-proBNP	Этап I	Этап II	Этап III	p1-2	p1-3	p2-3
≥ 218 пг/мл n = 30	309,1 [259,3–417,0]	323,5 [189,1–561,7]	316,1 [222,8–563,2]	1,0	1,0	1,0
< 218 пг/мл n = 99	45,4 [41,6–62,0]	114,7 [56,5–212,9]	62,4 [44,0–158,3]	< 0,001	< 0,001	0,05

#### 4.4. Прогностическая значимость предикторов сердечно-сосудистых осложнений при совместном анализе

При совместном анализе независимых предикторов ССО различных типов (Таблица 4.18) значимость подтвердили только два: высокий кардиальный риск оперативного вмешательства и предоперационный уровень NT-proBNP.

Таблица 4.18 — Значимость разных типов предикторов ССО при совместном анализе (многофакторная регрессия)

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Сопутствующая ИБС	0,5122	0,1004–2,6130	0,4210
Высокий кардиальный риск операции	5,7439	1,1027–29,9181	0,0379
ИКР Lee	1,9819	0,8893–4,4170	0,0943
ИКР MICA	0,9146	0,4001–2,0906	0,8324
Предоперационный уровень NT-proBNP	1,0044	1,0015–1,0073	0,0032

При включении двух выявленных предикторов в многофакторный анализ они сохранили ассоциированность в отношении госпитальных ССО (Таблица 4.19). Привлекает внимание, что при их совместном использовании по сравнению с применением NT-proBNP для идентификации больных с ССО в моновиде улучшения качества прогностической модели не наблюдалось. ППК составила 0,824 (95 % ДИ 0,746–0,886) по сравнению с ППК 0,825 для NT-proBNP (раздел 4.3). Не увеличился и процент правильно отклассифицированных наблюдений, составляя для комбинированного предиктора 87,3% (для NT-proBNP<sub>1</sub> — 88,89 %).

Таблица 4.19 — Предикторная значимость в отношении госпитальных сердечно-сосудистых осложнений высокого кардиального риска хирургических вмешательств и предоперационного значения NT-proBNP при совместном анализе (многофакторная регрессия)

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
Высокий кардиальный риск операции	3,7327	1,0798–12,9036	0,0374
Предоперационный уровень NT-proBNP	1,0046	1,0020–1,0072	0,0004

При сравнительном анализе ROC-кривых ППК NT-proBNP была на 0,188 ( $p = 0,0195$ ) больше, чем ППК предиктора «высокий кардиальный риск операции» (Рисунок 4.15).

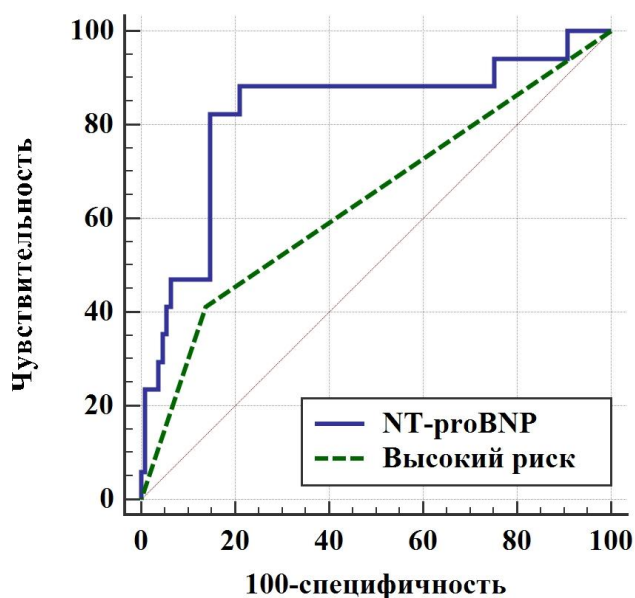


Рисунок 4.15 — ROC-кривые, отражающие разделительную способность NT-proBNP и высокого кардиального риска операции в отношении композитного исхода

Таким образом, несмотря на наличие нескольких предикторов развития госпитальных ССО, эффективную стратификацию индивидуального кардиального риска обеспечивал только предоперационный уровень NT-proBNP (NT-proBNP<sub>1</sub>). Выполнение хирургического вмешательства высокого риска, сохранявшее ассоциированность с ССО при многофакторной регрессии, не обеспечивало необходимую точность прогноза.

#### 4.5. Изученные показатели при осложнениях, входящих в Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (клинические наблюдения)

*Клиническое наблюдение 1.* Больная Ж., 79 лет. Диагноз: атеросклеротическое поражение сонных артерий с наличием симптомов. Сопутствующие заболевания: ИБС, ГБ, ХСН, СД, морбидное ожирение (ИМТ 34,1 кг/м<sup>2</sup>), 4-й функциональный класс ASA.

Операция: каротидная эндартерэктомия (средний кардиальный риск). Длительность анестезии 210 мин.

Оценка кардиального риска: ИКР Lee — 3 балла, ИКР MICA — 2,23 %. Биомаркеры: сTnI<sub>1</sub> — 1,04 нг/мл, сTnI<sub>2</sub> — 0,46 нг/мл, сTnI<sub>3</sub> — 0,67 нг/мл; NT-proBNP<sub>1</sub> — 809 пг/мл, NT-proBNP<sub>2</sub> — 712 пг/мл, NT-proBNP<sub>3</sub> — 740 пг/мл.

Течение операции и анестезии без особенностей, гемодинамика стабильная: АДс — 112–150 мм рт. ст., АДд — 85–90 мм рт. ст., ЧСС — 50–71 мин<sup>-1</sup>. Пациентка экстубирована на операционном столе, переведена в ОРИТ.

Через 2 часа после перевода в ОРИТ у пациентки появились жалобы на боли в сердце. На основании клиники, ЭКГ и уровня тропонинемии диагностирован острый инфаркт миокарда. Проводилось консервативное лечение. В дальнейшем пациентка переведена в кардиологическое отделение.

Анализируя данное клиническое наблюдение, можно отметить, что оба ИКР и предоперационный уровень NT-proBNP указывали на существенно повышенный риск ССО. Все значимые предикторы, установленные в отношении композитного исхода, оказались вполне информативными в отношении MACCE, однако наиболее наглядна роль предоперационной оценки сTnI, который в данном наблюдении явился не столько предиктором MACCE, сколько важнейшим диагностическим признаком. Есть все основания считать, что значимая гипертропонинемия, выявленная до операции, создавала противопоказания к выполнению планового оперативного вмешательства.

*Клиническое наблюдение 2.* Больной М., 79 лет. Диагноз: атеросклеротическое поражение сонных артерий с наличием симптомов.

Сопутствующие заболевания: ИБС, ГБ, СД, ОНМК в анамнезе, 4-й функциональный класс ASA.

Операция: каротидная эндартерэктомия (средний кардиальный риск). Длительность анестезии составила 205 мин.

Оценка кардиального риска: ИКР Lee — 3 балла, ИКР MICA — 2,2 %. Биомаркеры: cTnI<sub>1</sub> — 0,02 нг/мл, cTnI<sub>2</sub> — 3,82 нг/мл; NT-proBNP<sub>1</sub> — 267 пг/мл, NT-proBNP<sub>2</sub> — 732 пг/мл.

Течение операции и анестезии без особенностей, параметры кровообращения в удовлетворительных пределах: АДс — 80–132 мм рт. ст., АДд — 50–80 мм рт. ст., ЧСС — 80–110 мин<sup>-1</sup>. Пациент экстубирован на операционном столе, переведен в ОРИТ. В течение первых послеоперационных суток состояние стабильное, на вторые сутки — внезапная кардиальная смерть.

Анализируя клиническое наблюдение, можно констатировать, что ИКР Lee, ИКР MICA и предоперационный уровень NT-proBNP, доказано информативные в отношении прогноза ССО, отчетливо указали на высокий риск МАССЕ, развившегося в ранние сроки после операции. Послеоперационная динамика cTnI, очевидно, была связана с развивающимся повреждением миокарда, обусловившего внезапную кардиальную смерть. Значения NT-proBNP после операции подтверждают значимую ассоциированность повышенных значений биомаркера с риском ССО.

*Клиническое наблюдение 3.* Больной М., 66 лет. Диагноз: атеросклеротическое поражение сонных артерий с наличием симптомов. Сопутствующие заболевания: ИБС, ХСН, ОНМК в анамнезе, 3-й функциональный класс ASA.

Операция: каротидная эндартерэктомия (средний кардиальный риск). Длительность анестезии составила 205 мин.

Оценка кардиального риска: ИКР Lee — 4 балла, ИКР MICA — 0,66 %, ОНЛ 26,8 усл. ед. Биомаркеры: cTnI<sub>1</sub> — 0,02 нг/мл, cTnI<sub>2</sub> — 0,02 нг/мл, cTnI<sub>3</sub> — 0,02 нг/мл; NT-proBNP<sub>1</sub> — 358,5 пг/мл, NT-proBNP<sub>2</sub> — 452,5 пг/мл, NT-proBNP<sub>3</sub> — 160 пг/мл.

Течение операции и анестезии без особенностей, гемодинамика стабильная: АДс — 120–150 мм рт. ст., АДд — 58–86 мм рт. ст., ЧСС — 52–62 мин<sup>-1</sup>. Пациент экстубирован на операционном столе, переведен в ОРИТ. Течение ближайшего послеоперационного периода без особенностей, переведен в хирургическое отделение. Через двое суток повторное поступление в ОРИТ с выраженной неврологической симптоматикой. По результатам компьютерной томографии диагностировано ОНМК. В дальнейшем лечение консервативное, состояние с положительной динамикой.

Анализируя это клиническое наблюдение, можно констатировать, что наиболее информативными предикторами МАССЕ оказались индекс Lee, резко повышенное ОНЛ и NT-proBNP. ИКР МІСА не предсказывал высокого риска осложнения, что представляется достаточно закономерным, учитывая, что данный индекс валидизирован для риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти. Также вполне закономерно, что какая-либо неблагоприятная динамика сTnI отсутствовала. Вместе с тем послеоперационный уровень NT-proBNP отчетливо указывал на высокий риск ССО, которое проявилось в виде ОНМК. Это особенно важно, учитывая, что в МАССЕ входят не только кардиальные, но и цереброваскулярные осложнения.

Таким образом, в описанных клинических наблюдениях все показатели, проявившие значимую прогностическую способность в отношении композитного исхода, вполне отчетливо указывали на риск МАССЕ.

Резюмируя данные, изложенные в настоящей главе, можно констатировать, что различные периоперационные ССО диагностируются у 13,2 % больных, оперируемых на сосудах. Риск развития периоперационных ССО ассоциируется с рядом клинических показателей (наличием ИБС или комбинации ИБС и ХСН, выполнением операции высокого кардиального риска), ИКР Lee > 2 баллов, ИКР МІСА > 0,82 % и значениями ОНЛ > 2,1 усл. ед. Все идентифицированные предикторы способны предопределить больных с повышенным риском развития ССО, однако их показатели чувствительности и специфичности не гарантируют надежного прогнозирования осложнений у большинства пациентов.

Предоперационный уровень и послеоперационная динамика сTnI играют не столько прогностическую, сколько диагностическую роль. Количественные периоперационные значения данного биомаркера не ассоциируются с развитием ССО. Вместе с тем повышение сTnI  $> 0,2$  нг/мл в первые послеоперационные сутки демонстрирует статистически значимую связь с повышенным риском осложнений, несмотря на то что чувствительность данного предиктора в отношении изученного композитного исхода оказалась невысокой. Тем не менее предоперационное определение сTnI представляется вполне целесообразным, поскольку бессимптомная гипертропонинемия, выявленная до планового вмешательства, должна создавать противопоказания к последнему, что полностью подтверждается при анализе клинических наблюдений.

Единственным предиктором, обеспечившим создание прогностической модели очень хорошего качества, а также демонстрирующим уровень и характеристики чувствительности и специфичности, достаточных для составления надежного прогноза развития кардиально-сосудистых осложнений в каждом конкретном клиническом наблюдении, явился уровень N-терминального предшественника натрийуретического пептида до проведения операции и через 24 часа после ее выполнения. При выполнении многофакторного логистического регрессионного анализа предикторную значимость подтвердили только выполнение оперативного вмешательства высокой степени кардиального риска и предоперационная концентрация N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида более 218 пг/мл, что обосновывает рекомендацию по возможно широкому внедрению данного биомаркера в практическую клиническую деятельность. Существенным моментом является то, что практически аналогичной информативностью характеризуется послеоперационный уровень N-терминального предшественника натрийуретического пептида, превышающий 281 пг/мл, который позволяет дифференцировать пациентов с риском развития кардиально-сосудистых осложнений с достаточно высоким уровнем чувствительности и специфичности.



## **ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА NT-proBNP В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Учитывая необходимость масштабного расширения использования оценки NT-proBNP в здравоохранении РФ, определили задачи настоящей главы, посвященной особенностям оценки биомаркера в реальной практике. В настоящее время могут использоваться отличающиеся лабораторные методики определения NT-proBNP, основанные на наборах реактивов различных производителей. Использование различных методик может сказываться на количественных результатах анализа и, как следствие, на скрининговых значениях биомаркера, имеющих диагностическую и прогностическую значимость. Выбор того или иного варианта иммуноферментного анализа может иметь и клинико-экономические последствия. Акцентировали внимание на информативности данных, получаемых с помощью широко распространенного и экономически доступного набора для твердофазного иммуноферментного анализа (1-я серия) в сравнении результатами определения NT-proBNP иммунохемилюминесцентным методом (2-я серия). Выполнили сравнительную оценку результатов 210 анализов у 35 оперированных больных.

### **5.1. Сопоставление данных определения NT-proBNP с помощью анализа Бланда-Альтмана**

Значения NT-proBNP на этапах исследования варьировались в широком диапазоне (Таблица 5.1).

Сопоставимость результатов определения биомаркеров в сериях выполнили с помощью анализа Бланда-Альтмана (Рисунок 5.1).

Таблица 5.1 — Значения NT-proBNP (пг/мл) на этапах исследования по данным анализов в 1-й и во 2-й сериях

Показатель, пг/мл	1-я серия		2-я серия	
	Min	Max	Min	Max
NT-proBNP <sub>1</sub>	24	774	31,2	2087,0
NT-proBNP <sub>2</sub>	41,2	889,1	32,5	3754,0
NT-proBNP <sub>3</sub>	39,3	1013,3	34,1	2728,0

Статистический анализ выявил среднюю разность концентраций NT-proBNP между первой и второй сериями измерений, составившую 157,65 пг/мл (95 % ДИ 80,27–235,03;  $p = 0,0001$ ). Таким образом значения NT-proBNP в первой серии оказались ниже соответствующих показателей во второй серии.

С другой стороны, подавляющее большинство полученных значений (97 %) располагалось в интервале согласованности, нижняя граница которого составила -603 пг/мл (95 % ДИ -735,37 — -470,07), а верхняя граница — 918 пг/мл (95 % ДИ 785,37–1050,74) (Рисунок 5.1). Полученные результаты свидетельствовали о том, что свыше 95 % измеренных величин находились в диапазоне  $\pm 1,96$  стандартного отклонения от средней разности, что демонстрировало согласованность между сериями измерений.

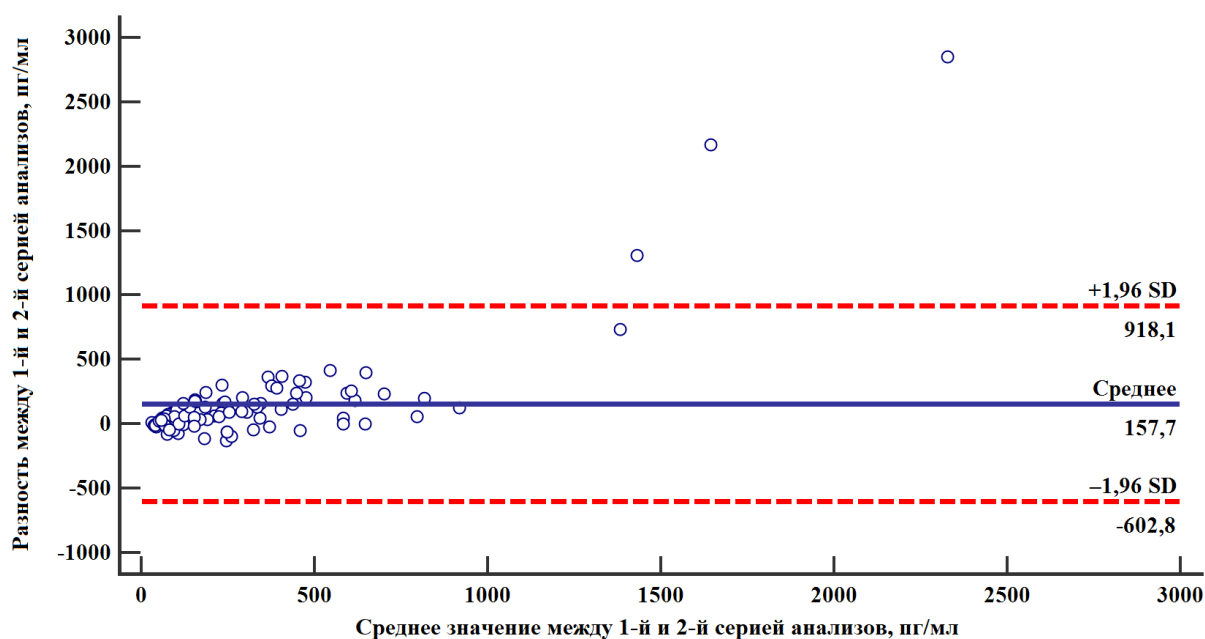


Рисунок 5.1 — Сравнение сопоставимости анализов в первой и во второй сериях с помощью анализа диаграммы Бланда-Альтмана

Концентрации NT-proBNP в первой серии составили 169,8 [59,5–324,15] пг/мл, во второй — 243,2 [105,9–529,1] пг/мл ( $p = 0,010$ ). Корреляционная связь значений биомаркера в сериях была максимально близка к тесной (Рисунок 5.2):  $\rho = 0,879$  (95 % ДИ 0,815–0,917;  $p < 0,0001$ ).

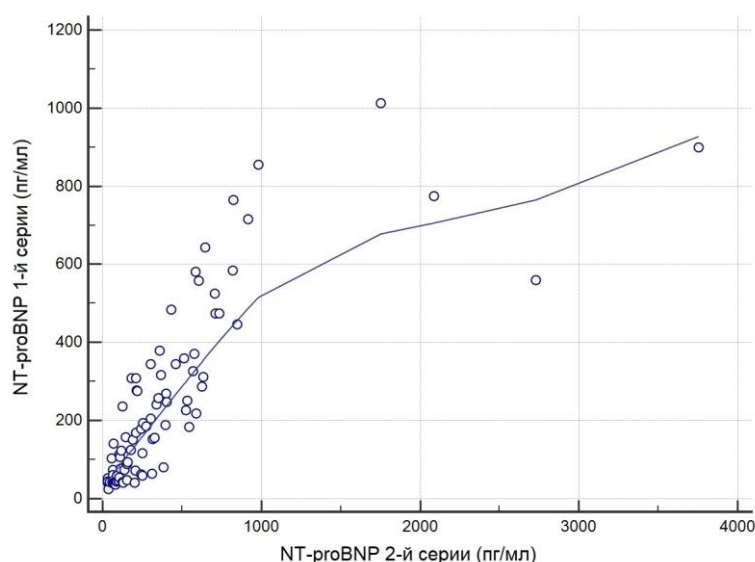


Рисунок 5.2 — Корреляционный анализ Спирмена результатов определения биомаркера с помощью различных аналитических методик

Принимая во внимание количественные различия значений биомаркера в первой и второй сериях исследования по результатам анализа методом Бланда-Альтмана, проведено дальнейшее изучение клинической информативности оценки уровня биомаркера с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа в различных клинических ситуациях, потенциально возможных в реальной клинической практике.

## 5.2. Сопоставление данных определения

### NT-proBNP в разные временные промежутки периоперационного периода

Проанализировали результаты определения NT-proBNP на этапах периоперационного периода: NT-proBNP<sub>1</sub> — до операции, NT-proBNP<sub>2</sub> — утром первых послеоперационных суток и NT-proBNP<sub>3</sub> — перед выпиской из

стационара (как правило на пятые-седьмые сутки). Установили, что медианы концентраций NT-proBNP<sub>1</sub> во второй серии были выше, чем в первой (Таблица 5.2). На других этапах исследования различия значений биомаркера между сериями не достигали уровня статистической значимости.

Таблица 5.2 — Динамика NT-proBNP (пг/мл) на этапах исследования по данным анализов в 1-й и во 2-й сериях

Показатель	1-я серия	2-я серия	p
NT-proBNP <sub>1</sub>	79,7 [45–257]	154,6 [89,5–382,9]	0,028
NT-proBNP <sub>2</sub>	194,5 [123–370,2]	274,2 [154,3–568,5]	0,189
NT-proBNP <sub>3</sub>	206 [72,8–474,9]	243,2 [107–531]	0,263

При оценке динамики значений NT-proBNP установили, что в первой серии анализов значения биомаркера на этапе 2 и 3 статистически значимо выше ( $p = 0,004$ ;  $p = 0,010$ ) по сравнению с этапом 1. Между значениями NT-proBNP на этапе 2 и 3 различий не выявили ( $p = 1,0$ ). Во 2-й серии анализов концентрация NT-proBNP<sub>1</sub> несколько увеличивалось, но различия были статистически не значимы ( $p = 0,076$ ). NT-proBNP<sub>3</sub> увеличивался по сравнению с этапом 1 ( $p = 0,016$ ). Значимых различий между этапами 2 и 3 не выявили ( $p = 1,0$ ).

Провели поэтапный анализ (Рисунок 5.3), где за 100 % приняли значение биомаркера на этапе 1. Выяснили, что процент увеличения NT-proBNP этапе 2 в 1-й и 2-й сериях были схожи и составили 50 и 41 % соответственно. На этапе 3 процент увеличения биомаркера также статистически не отличался между 1-й и 2-й сериями.

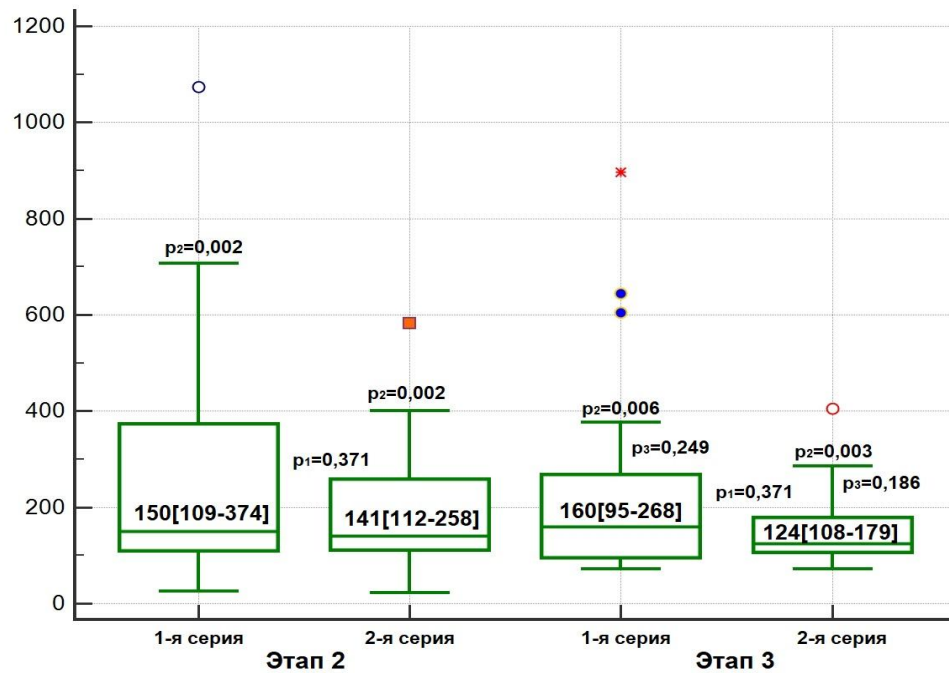


Рисунок 5.3 — Динамика уровня NT-proBNP в 1-й и во 2-й сериях по отношению к уровню этапа 1, принятому за 100 %

**Примечание:**  $p_1$  — статистическая значимость отличий между данными 1-й и 2-й серий по критерию Манна-Уитни;  $p_2$  — статистическая значимость отличий данных 2-го этапа от 1-го по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони;  $p_3$  — статистическая значимость отличий данных 3-го этапа от 1-го по критерию Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

### 5.3. Разделительная возможность концентрации NT-proBNP, определенной сравниваемыми методами, в отношении госпитальных сердечно-сосудистых осложнений

У обследуемой когорты больных выявили три ССО — одна проходящая ишемия миокарда, два случая стойкой артериальной гипотензии с необходимостью назначения вазопрессоров. Далее провели анализ возможности применения дооперационной концентрации NT-proBNP с целью выявления госпитальных ССО. Анализ провели в первой и второй сериях по отдельности.

При проведении анализа характеристик AUC и чувствительности / специфичности предоперационных значений NT-proBNP ( $\text{NT-proBNP}_1$ ) площади под кривой в обеих сериях были максимально близки и соответствовали прогностическим моделям очень хорошего качества. Разность AUC составила 0,02 ( $p = 0,71$ ). Точки отсечения биомаркера в сериях имели одинаковую

чувствительность и близкую специфичность, однако существенно различались количественно (Таблица 5.3, Рисунок 5.4).

Таблица 5.3 — Разделительная способность дооперационного уровня NT-proBNP (пг/мл) в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	ППК	95 %-ный ДИ	р	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Серия 1	0,844	0,681–0,944	0,0003	> 218	66,7	81,3
Серия 2	0,828	0,663–0,934	0,001	> 315	66,7	75,0

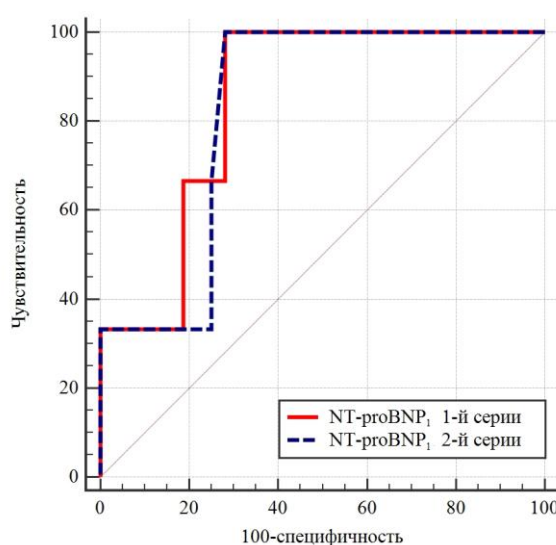


Рисунок 5.4 — ROC-кривые, отражающие разделительную способность NT-proBNP<sub>1</sub> в отношении композитного исхода

Аналогичные закономерности была характерны для результатов ROC-анализа значений NT-proBNP обеих серий после операции (NT-proBNP<sub>2</sub>) (Таблица 5.4, Рисунок 5.5). Разность ППК составила 0,042 (р = 0,261).

Таблица 5.4 — Разделительная способность послеоперационного уровня NT-proBNP (пг/мл) в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	ППК	95 %-ный ДИ	р	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Серия 1	0,875	0,719–0,962	< 0,0001	> 370	66,7	81,2
Серия 2	0,917	0,773–0,983	< 0,0001	> 605	66,7	90,3

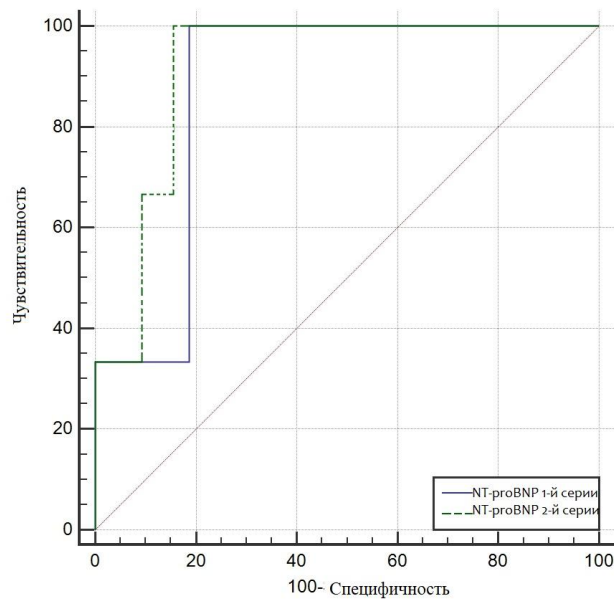


Рисунок 5.5 — ROC-кривые, отражающие разделяющую способность NT-proBNP<sub>2</sub> в отношении композитного исхода

Характеристики дискриминационной способности значений NT-proBNP обеих серий, определенных перед выпиской, соответствовали моделям хорошего качества (Таблица 5.5, Рисунок 5.6). Разность ППК составила 0,074 ( $p = 0,390$ ). Чувствительность предиктора снижалась до 50% в обеих сериях, а специфичность сохранялась на уровне около 75 %. ПЗ биомаркера различались в 1,4 раза.

Таблица 5.5 — Разделительная способность уровня NT-proBNP (пг/мл) перед выпиской из стационара в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	ППК	95 %-ный ДИ	p	ПЗ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Серия 1	0,804	0,618–0,925	0,0006	> 359	50,0	75,0
Серия 2	0,870	0,694–0,965	< 0,007	> 514	50,0	74,1

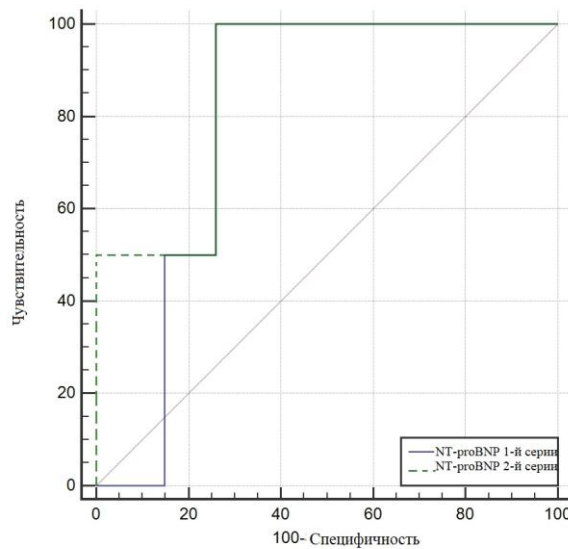


Рисунок 5.6 — ROC-кривые, отражающие разделительную способность NT-proBNP<sub>3</sub> в отношении композитного исхода

Таким образом, установлено, что определение NT-proBNP посредством твердофазного иммуноферментного анализа представляет несомненную клиническую ценность и может быть использовано как для диагностики и прогнозирования риска развития кардиоваскулярных осложнений в клинике, так и в целях проведения научного анализа. Данный подход гарантирует получение стабильных, воспроизводимых и достоверных результатов. Вместе с тем для этого метода характерны более низкие пороговые значения нормы в сравнении с показателями, установленными при использовании иммунохемилюминесцентного анализа. Доступную в отечественной практике методику определения N-терминального предшественника натрийуретического пептида с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа возможно широко использовать для прогнозирования развития ССО. При этом необходимо учитывать, что нормальные референсные и скрининговые значения биомаркера в таком случае будут составлять в 1,4–1,5 раза более низкие величины, чем при применении метода иммунохемилюминесцентного анализа.



## **ГЛАВА 6. ПРОФИЛАКТИКА ГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО РИСКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ**

Целесообразность использования адъювантной фармакологической кардиопротекции и выбор препаратов, которые могут быть применены с данной целью, остаются предметом активных научных дискуссий и целенаправленных клинических исследований. Обсуждаемым кардиопротектором остается селективный агонист центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов — дексмететомидин. Исследования защитных влияний последнего на миокард при операциях на сосудах немногочисленны. Большинство рекомендаций касаются препаратов группы  $\alpha_2$ -агонистов в целом и не учитывают их фармакологических особенностей и степени селективности к центральным  $\alpha_2$ -адренорецепторам. Конкретные рекомендации по дексмететомидиновой кардиопротекции отсутствуют. В качестве кандидатных кардиопротекторов рассматривают препараты, модулирующие метаболизм миокарда и потенциально способные улучшить биоэнергетику — экзогенный фосфокреатин и комплексные сукцинат-содержащие лекарственные средства, например, цитофлавин.

### **6.1. Эффективность дексмететомидиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска**

Проспективное рандомизированное исследование кардиопротективных свойств дексмететомидина выполнили у 204 больных высокого кардиального риска. Больных разделили на две группы: I (n = 102) — кардиопротекция, II (n = 102) — контроль.

Статистически значимых различий между группами не выявлено в отношении длительности анестезиологического пособия, объемов интраоперационной кровопотери и проведенной инфузионной терапии (Таблица 6.1). Продолжительность анестезии в первой группе составляла 120–560 минут, во

второй группе — 150–510 минут. Максимальный объем кровопотери в первой группе достигал 900 мл, во второй группе — 1000 мл; применение пролонгированной искусственной вентиляции легких использовалось с одинаковой частотой в обеих группах. Основные лабораторные показатели, определенные до проведения операции и в течение первых послеоперационных суток, не демонстрировали статистически значимых различий между группами.

Таблица 6.1 — Периоперационные показатели у обследованных больных

Показатели	I группа	II группа	P
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–240,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,204
Кровопотеря, мл	100,0 [50,0–100,0]	100,0 [50,0–100,0]	0,078
Инфузия, мл/кг	13,9 [12,2–21,8]	13,3 [11,4–17,6]	0,265
Продленная ИВЛ, n (%)	26 (25,5)	17 (16,6)	0,169
До операции			
Креатинемия, мкмоль/л	89,0 [79,0–101,0]	90,0 [81,0–103,0]	0,392
Гликемия, ммоль/л	5,8 [5,3–6,7]	6,0 [5,2–6,5]	0,881
Гемоглобин, г/л	140,0 [129,0–152,0]	140,0 [131,0–147,0]	0,568
1-е сутки после операции			
Креатинемия, мкмоль/л	125,0 [96,7–134,2]	96,7 [93,4–108,6]	0,377
Гликемия, ммоль/л	5,9 [5,4–7,0]	6,0 [4,7–7,4]	0,796
Гемоглобин, г/л	119 [110–133,5]	120,0 [111,5–127,5]	0,475

Снижение частоты сердечных сокращений менее числа, оговоренного в критериях исключения и обусловившего отказ от применения дексмететомидина, отметили в трех наблюдениях. Таким образом, от общего числа больных, получивших дексмететомидин ( $n = 105$ ), частота данного осложнения составила 2,9 %. Рефрактерной артериальной гипотензии, требующей прекращения введения дексмететомидина, не наблюдали. Вместе с тем была отчетливо выражена тенденция к большей частоте артериальной гипотензии, требующая вазопрессорной терапии: 13,7 % ( $n = 14$ ) и 4,9 % ( $n = 5$ ) ( $p = 0,051$ ). Считали, что это гемодинамическое нарушение было обусловлено введением дексмететомидина и не могло расцениваться, как периоперационное ССО. В этой связи, в анализируемый композитный исход артериальную гипотензию не включили.

В обеих группах не выявлены острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Частота летальных исходов кардиального происхождения в группах статистически не различалась (Таблица 6.2). Частота развития кардиально-сосудистых осложнений без учета случаев артериальной гипотензии (композитный исход) у пациентов, получивших дексмететомидин, была статистически значимо ниже. У пациентов первой группы не зарегистрированы нефатальные острые инфаркты миокарда, преходящая ишемия миокарда, артериальная гипертензия и клинически значимые нарушения ритма сердца. При использовании дексмететомидина отмечена выраженная тенденция ( $p < 0,1$ ) к увеличению частоты эпизодов артериальной гипотензии, потребовавших медикаментозной коррекции. Частота встречаемости остальных вариантов кардиально-сосудистых осложнений не демонстрировала статистически значимых различий между группами. Также не различалась частота встречаемости двух и более кардиально-сосудистых осложнений у одного пациента ( $p = 0,23$ ): в первой группе такие случаи не регистрировались, во второй группе их было три.

Таблица 6.2 — Периоперационные сердечно-сосудистые осложнения у больных сравниваемых групп

Осложнения	I группа, n (%)	II группа, n (%)	P
Кардиальная летальность	1 (0,98)	1 (0,98)	1,0
Нефатальный периоперационный ОИМ	—	2 (1,96)	0,497
Преходящая ишемия миокарда	—	3 (2,94)	0,246
ТЭЛА	1 (0,98)	2 (1,96)	1,0
ОНМК	1 (0,98)	1 (0,98)	1,0
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	—	5 (4,9)	0,059
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	—	2 (1,96)	0,497
Композитный исход	3 (2,9)	14 (13,7)	0,009
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	14 (13,7)	5 (4,9)	0,051
<b>Примечание:</b> ОИМ — острый инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения.			

Логистический регрессионный анализ подтвердил, что применение дексмететомидина снижает риск развития кардиально-сосудистых осложнений, за исключением артериальной гипотензии (композитный исход), в 5,3 раза: отношение шансов 0,191, 95 %-ный ДИ 0,053–0,685,  $p = 0,011$ . Одновременно статистически значимо возрастает риск развития артериальной гипотензии в 3,6 раза: отношение шансов 3,579, 95 %-ный ДИ 1,125–11,380,  $p = 0,031$ .

Потребность в пролонгированной послеоперационной искусственной вентиляции легких ассоциировалась как с композитным исходом (отношение шансов 2,838, 95 %-ный ДИ 1,012–7,955,  $p = 0,047$ ), так и с развитием артериальной гипотензии (отношение шансов 36,867, 95 %-ный ДИ 7,966–170,628,  $p < 0,0001$ ).

Медианные значения тропонина I в периоперационный период у пациентов обеих групп не выходили за пределы нормальных референсных значений (Таблица 6.3). На первом этапе исследования уровень данного биомаркера в группах не различался, а на втором и третьем этапах в первой группе был ниже, чем во второй группе. У пациентов, получивших дексмететомидин, повышенных значений тропонина I на этапах исследования не выявлено. Частота встречаемости патологически повышенных значений тропонина I во второй группе на втором и третьем этапах составила 2,9 % (три наблюдения) и 0,98 % (одно наблюдение) соответственно. Различия в относительных частотах данного лабораторного показателя между группами были статистически незначимы ( $p = 0,246$  и  $p = 1,0$ ).

Таблица 6.3 — Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Показатель	Этапы	I группа	II группа	P
сTnI, нг/мл	1	0,017 [0,011–0,024]	0,019 [0,011–0,028]	0,196
	2	0,02 [0,011–0,029]	0,02 [0,015–0,039]	0,050
	3	0,018 [0,014–0,024]	0,028 [0,018–0,033]	0,0002
NT-proBNP, пг/мл	1	221,5 [193,3–306,5]	237,8 [171,3–310,1]	0,572
	2	237,0 [205–303,5]	289,0 [217,5–409,5]	0,007
	3	250,5 [198,8–302,0]	259,6 [171,0–421,6]	0,933
<b>Примечание:</b> Этапы исследования: 1 — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции.				

Дооперационный уровень NT-proBNP в группах не различался (см. Таблицу 6.11), варьируясь у пациентов первой группы в диапазоне 143–1027 пг/мл, во второй группе — 51–1267 пг/мл. После выполнения операции (второй этап) медианные значения показателя во второй группе были выше, чем в первой группе. Через пять-семь суток после операции межгрупповых различий выявлено не было.

Для дополнительной верификации полученных результатов проведен апостериорный анализ эффективности кардиопротекции у пациентов с повышенным дооперационным уровнем N-терминального предшественника натрийуретического пептида, указывающим на риск развития периоперационных кардиально-сосудистых осложнений (превышающим 220 пг/мл). В первой группе среди пациентов было 34 мужчины и 18 женщин ( $n = 52$ ), во второй группе — 39 мужчин и 16 женщин ( $n = 55$ ). В выделенных подгруппах не различались возраст (65,0 [60,0–70,5] и 67 [63,0–71,0] лет;  $p = 0,214$ ), индекс массы тела (27,3 [24,7–30,4] и 26,8 [24,7–29,2] кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,418$ ) и продолжительность анестезиологического пособия (180,0 [180,0–307,5] и 180,0 [180,0–230,0] минут;  $p = 0,736$ ).

Периоперационные кардиально-сосудистые осложнения, составляющие композитный исход, диагностированы у троих (5,8 %) пациентов первой подгруппы и у 13 (23,6 %) пациентов второй подгруппы ( $p = 0,013$ ). Артериальную гипотензию зарегистрировали в десяти (19,2 %) наблюдениях в первой подгруппе и в четырех (7,3 %) наблюдениях во второй подгруппе ( $p = 0,087$ ). У пациентов с повышенным уровнем N-терминального предшественника натрийуретического пептида сохранялась ассоциированность назначения дексмететомидина с композитным исходом: отношение шансов 0,149, 95 %-ный ДИ 0,041–0,549,  $p = 0,004$ . Статистически значимой связи между применением агониста альфа-2-адренергических рецепторов и развитием артериальной гипотензии выявлено не было: отношение шансов 3,036, 95 %-ный ДИ 0,888–10,379,  $p = 0,077$ .

Значения тропонина I не отличались у больных выделенных подгрупп на этапах 1 и 2 (Таблица 6.4). На этапе 3 медианные значения данного биомаркера

были выше во II группе. Уровень NT-proBNP в I подгруппе был ниже, чем во II, на этапе 2, других межгрупповых отличий зарегистрирована не было.

Таблица 6.4 — Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Показатель	Этапы	I группа	II группа	p
сTnI, нг/мл	1	0,017 [0,014–0,021]	0,020 [0,011–0,030]	0,274
	2	0,019 [0,013–0,036]	0,024 [0,014–0,039]	0,095
	3	0,017 [0,014–0,019]	0,028 [0,017–0,032]	0,002
NT-proBNP, пг/мл	1	305,0 [249,5–381,0]	305,0 [263,75–384,75]	0,477
	2	295,5 [231,0–398,0]	346,0 [276,0–569,0]	0,021
	3	264,0 [237,5–410,0]	295,0 [222,0–560,0]	0,389

**Примечание:** Этапы исследования: — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции

Дополнительный анализ (Рисунок 6.1) провели у пациентов с отсутствием и наличием кардиального осложнения. Была отмечена схожая динамика и близкие значения биомаркера в ранний послеоперационный период. Единственным значимым изменением было увеличение NT-proBNP у пациентов группы контроля без осложнений. Однако данный факт нельзя трактовать как показатель худшей кардиопротекции.

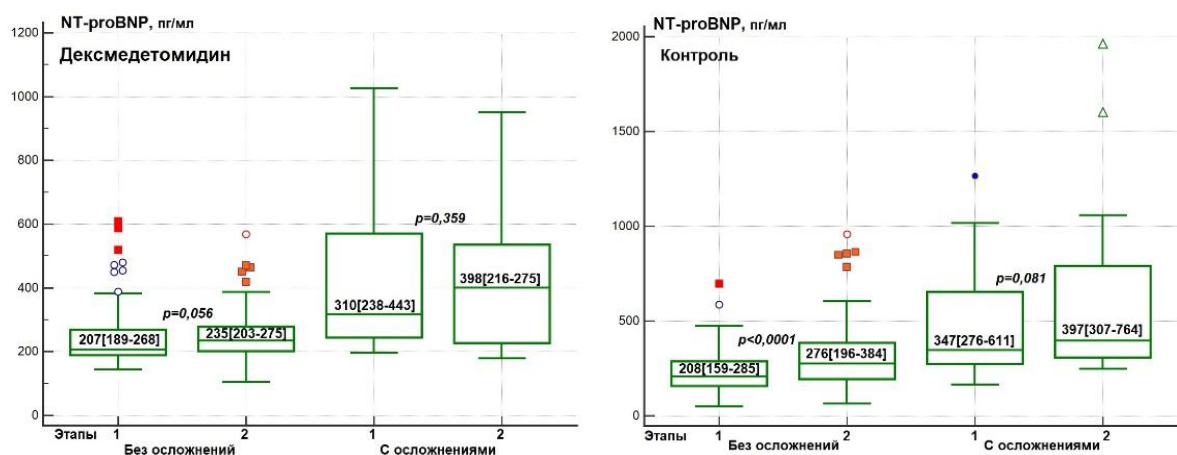


Рисунок 6.1 — Периоперационная динамика NT-proBNP у больных исследованных групп с отсутствующими и развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями

Таким образом, зарегистрированные в настоящем исследовании значения кардиальных биомаркеров не позволяют сформулировать однозначное и уверенное заключение, однако не исключают возможности реализации кардиопротективного действия дексмедетомидина.

Следовательно, результаты, полученные при проведении основного и апостериорного анализов, предоставили основания констатировать, что у пациентов высокого кардиального риска, подвергаемых оперативному вмешательству на магистральных сосудах, периоперационное введение дексмедетомидина снижает частоту развития различных кардиально-сосудистых осложнений, за исключением артериальной гипотензии, потребовавшей медикаментозной коррекции. Риск развития данного осложнения на фоне введения исследуемого препарата статистически значимо возрастает.

## **6.2. Эффективность фосфокреатиновой кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска**

Для изучения кардиопротективного эффекта интраоперационного назначения фосфокреатина выполнили проспективное рандомизированное исследование, в которое включили 204 больных, которых разделили на две равные группы (см. параграф 2.1): I — кардиопротекция, II — контроль.

Продолжительность анестезии в первой группе варьировала от 120 до 420 минут, во второй группе — от 150 до 510 мин. Максимальный объем интраоперационной кровопотери в первой группе составил 500,0 мл, во второй группе — 1000,0 мл. Медианные значения продолжительности анестезии, интраоперационной кровопотери и объема инфузии не имели межгрупповых отличий (Таблица 6.5). Пролонгированная искусственная вентиляция легких в первой группе применялась в 2,8 раза реже, чем во второй группе. Основные клинико-лабораторные показатели, определенные до проведения операции и в течение первых послеоперационных суток, не выявили статистически значимых различий между группами. При введении экзогенного фосфокреатина в

указанных дозировках побочные эффекты и нежелательные гемодинамические реакции зарегистрированы не были.

Таблица 6.5 — Периоперационные показатели у обследованных больных

Показатели	I группа (n = 102)	II группа (n = 102)	p
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–208,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,120
Кровопотеря, мл	100,0 [60,0–100,0]	100,0 [50,0–100,0]	0,385
Инфузия, мл/кг	14,7 [11,3–18,1]	13,3 [11,4–17,6]	0,488
Продленная ИВЛ, n (%)	6 (5,9)	17 (16,6)	0,025
До операции			
Креатинемия, мкмоль/л	92,7 [83–107]	90,0 [81,0–102,8]	0,510
Гликемия, ммоль/л	5,7 [5,3–6,0]	6,0 [5,2–6,5]	0,671
Гемоглобин, г/л	140,8 [133,3–149,0]	140,0 [131,0–147,0]	0,230
1-е сутки после операции			
Креатинемия, мкмоль/л	98,0 [88,8–105,2]	96,7 [93,4–108,6]	0,932
Гликемия, ммоль/л	5,6 [4,9–6,9]	6,0 [4,8–7,4]	0,577
Гемоглобин, г/л	122,0 [110,0–131,0]	120,0 [111,5–127,5]	0,230

В обеих группах не отмечены эпизоды острой сердечной недостаточности или декомпенсации хронической сердечной недостаточности. У пациентов первой группы кардиально-сосудистые осложнения (композитная конечная точка) регистрировались в 3,6 раза реже, чем во второй группе (Таблица 6.6). Применение фосфокреатина статистически значимо снижало риск развития кардиально-сосудистых осложнений в 4,2 раза: отношение шансов 0,241, 95 %-ный ДИ 0,086–0,676,  $p = 0,007$ . Структура кардиально-сосудистых осложнений демонстрировала отчетливые различия между группами. В первой группе не зарегистрированы кардиальная летальность, острый инфаркт миокарда и преходящая ишемия миокарда, во второй группе общая частота встречаемости данных осложнений составила 5,8 % (шесть наблюдений), различие в частотах было статистически значимо ( $p = 0,029$ ). Частота встречаемости остальных осложнений между группами не различалась. В первой группе у одного пациента зарегистрировано два кардиально-сосудистых осложнения, во второй группе такие наблюдения встречались в трех случаях ( $p = 1,0$ ). У остальных больных диагностировали по одному ССО.



Таблица 6.6 — Периоперационные сердечно-сосудистые осложнения у больных сравниваемых групп

Осложнения	I группа, n (%)	II группа, n (%)	p
Кардиальная летальность	0	1 (0,98)	1,000
Нефатальный периоперационный ОИМ	0	2 (1,96)	0,498
Преходящая ишемия миокарда	0	3 (2,94)	0,246
ТЭЛА	1 (0,98)	2 (1,96)	1,000
ОНМК	1 (0,98)	1 (0,98)	1,000
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	2 (1,96)	5 (4,9)	0,445
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	1 (0,98)	5 (4,9)	0,212
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	1 (0,98)	2 (1,96)	1,000
Композитная конечная точка	5 (4,9)	18 (17,6)	0,007
<b>Примечание:</b> ОИМ — острый инфаркт миокарда, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения			

Отметили, что потребность в пролонгированной искусственной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии была ассоциирована с развитием кардиально-сосудистых осложнений: отношение шансов 9,941, 95 %-ный ДИ 3,661–26,996,  $p < 0,0001$ .

Медианные значения содержания тропонина I в крови на этапах исследования находились в пределах нормальных референсных значений и не демонстрировали статистически значимых различий между группами (Таблица 6.7). У пациентов первой группы повышенных значений тропонина I на протяжении всего периода исследования не выявлено, во второй группе после выполнения операции уровень тропонина I превышал 0,2 нг/мл в пяти (4,9 %) наблюдениях. Различие в относительных частотах было статистически незначимо, однако отчетливо прослеживалась статистическая тенденция ( $p = 0,059$ ).

Дооперационный уровень N-терминального предшественника натрийуретического пептида у пациентов первой группы составил 144,0–2023,0 пг/мл, второй группы — 51,0–1266,6 пг/мл. Медианные значения биомаркера в периоперационный период между группами статистически значимо не различались (Таблица 6.7).

Для дополнительной верификации полученных результатов проведен апостериорный анализ эффективности кардиопротекции у пациентов с повышенным дооперационным уровнем N-терминального предшественника натрийуретического пептида, указывающим на риск развития периоперационных кардиально-сосудистых осложнений (превышающим 220 пг/мл). Такие наблюдения в первой группе составили 58 случаев (34 мужчины и 24 женщины), во второй группе — 55 случаев (39 мужчин и 16 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст (69,0 [65,0–72,0] и 67 [63,0–71,0] лет;  $p = 0,24$ ), индекс массы тела (27,9 [24,3–29,9] и 26,8 [24,7–29,2] кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,23$ ) и продолжительность анестезиологического пособия (180,0 [180,0–210,0] и 180,0 [180,0–230,0] минут;  $p = 0,48$ ).

Таблица 6.7 — Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Показатель	Этапы	I группа	II группа	p
сTnI, нг/мл	1	0,021 [0,016–0,030]	0,019 [0,011–0,028]	0,102
	2	0,025 [0,020–0,036]	0,022 [0,015–0,039]	0,357
	3	0,025 [0,020–0,031]	0,028 [0,018–0,033]	0,531
NT-proBNP, пг/мл	1	233,5 [195,0–297,5]	237,8 [171,3–310,1]	0,404
	2	295,5 [257,3–388,0]	289,0 [217,5–409,5]	0,226
	3	265,5 [204,8–348,5]	259,6 [171,0–421,6]	0,369
<b>Примечание:</b> Этапы исследования: 1 — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции				

Периоперационные ССО диагностировали у четырех (6,9 %) больных, получивших фосфокреатин, и у 17 (30,9 %) больных контрольной группы ( $p = 0,0013$ ). Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров в подгруппах был практически идентичным (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 — Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Показатель	Этапы	I группа	II группа	p
сTnI, нг/мл	1	0,021 [0,017–0,03]	0,020 [0,011–0,030]	0,281
	2	0,025 [0,02–0,037]	0,024 [0,014–0,039]	0,677
	3	0,025 [0,021–0,031]	0,028 [0,017–0,032]	0,782

Продолжение таблицы 6.8

Показатель	Этапы	I группа	II группа	p
NT-proBNP, пг/мл	1	290,5 [249,5–378,75]	305 [264,5–383,7]	0,268
	2	350,5 [276–531,8]	346 [278,0–566,3]	0,798
	3	308 [233–445]	295,2 [223,9–546,1]	0,850
<b>Примечание:</b> Этапы исследования: 1 — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции				

У больных с дооперационным уровнем NT-proBNP > 220 пг/мл применение фосфокреатина снижало риск ССО в шесть раз: ОШ 0,1656, 95 % ДИ 0,0516–0,5311,  $p = 0,0025$ . Таким образом, у больных с высоким риском госпитальных ССО фосфокреатин снижал частоту последних в большей степени, чем по всей группе.

Как продемонстрировал дополнительный анализ, у пациентов с коронарогенными осложнениями (Рисунок 6.2) уровень биомаркера многократно превышал значения, зарегистрированные у пациентов без развития таких кардиально-сосудистых осложнений. Медианные значения тропонина I у пациентов контрольной группы без коронарогенных осложнений и у пациентов, получивших фосфокреатин, были практически идентичными. Наличие в контрольной группе относительно небольшого числа пациентов с коронарогенными осложнениями практически не влияло на медианные значения биомаркера и не приводило к появлению статистически значимых различий между группами, несмотря на то что наличие таких кардиально-сосудистых осложнений свидетельствует о менее эффективной периоперационной защите миокарда. Кроме того, у больных I группы в послеоперационный период не было гипертропонинемии ( $cTnI > 0,2$  нг/мл), а во II группе таких наблюдений было четыре (7,0 %;  $p = 0,05$ ).

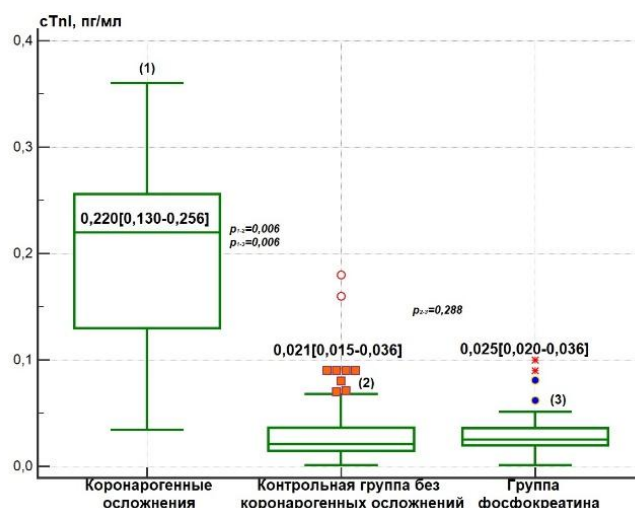


Рисунок 6.2 — Послеоперационный уровень сТnI у больных контрольной группы в зависимости от развития коронарогенных осложнений и у больных, получивших фосфокреатин

Таким образом, результаты основного и post hoc анализов дают основания констатировать, что у больных высокого риска, которым выполняют вмешательства на сосудах, инфузия экзогенного фосфокреатина оказывает кардиопротективный эффект и снижает риск периоперационных ССО.

### 6.3. Эффективность сукцинатной кардиопротекции

Проспективное рандомизированное исследование эффективности сукцинатной кардиопротекции выполнили в двух группах: I (кардиопротекция) и II (контроль). В каждую из групп были рандомизированы по 60 больных (см. параграф 2.1).

Статистически значимых различий между группами не выявлено в отношении продолжительности анестезиологического пособия, объемов интраоперационной кровопотери и проведенной инфузионной терапии (Таблица 6.9). Продолжительность анестезии в первой группе колебалась от 150 до 480 минут, во второй группе — от 150 до 510 минут. Максимальный объем интраоперационной кровопотери в первой группе составил 600 мл, во второй группе — 1000 мл. Пролонгированная искусственная вентиляция легких в обеих группах применялась с одинаковой частотой; количество пациентов,

находившихся в отделении интенсивной терапии более одних суток, статистически не различалось. Основные лабораторные показатели, определенные до проведения операции и в течение первых послеоперационных суток, не демонстрировали статистически значимых различий между группами (Таблица 6.9). Госпитальная летальность в обеих группах не была зарегистрирована.

Таблица 6.9 — Периоперационные показатели у обследованных больных

Показатели	I группа (n = 60)	II группа (n = 60)	p
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–218,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,276
Кровопотеря, мл	50,0 [50,0–50,0]	50,0 [50,0–50,0]	0,458
Инфузия, мл/кг	11,0 [8,7–16,0]	14,0 [9,6–18,4]	0,082
Продленная ИВЛ, n (%)	6 (10)	6 (10)	1,0
Нахождение в ОРИТ >1 сут, n (%)	3 (5)	1 (1,7)	0,619
До операции			
Креатинемия, мкмоль/л	87 [79–102]	92 [80–109]	0,679
Гликемия, ммоль/л	5,8 [5,5–7]	6 [5,2–6,4]	0,153
Гемоглобин, г/л	139 [132–150]	140 [130–149]	0,812
1-е сутки после операции			
Креатинемия, мкмоль/л	117 [95–126]	97 [93–109]	0,788
Гликемия, ммоль/л	6,1 [4,8–7]	5,5 [4,7–7,1]	0,749
Гемоглобин, г/л	117 [108–125]	121 [114–130]	0,102

Каких-либо побочных эффектов, связанных с инфузией сукцинат-содержащего препарата, не отметили.

Количество пациентов с диагностированными периоперационными кардиально-сосудистыми осложнениями (композитная конечная точка) в сравниваемых группах статистически не различалось (Таблица 6.10). В обеих группах не зарегистрированы кардиальная летальность, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность или декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Частота встречаемости остальных вариантов кардиально-сосудистых осложнений не демонстрировала статистически значимых различий между группами.

Таблица 6.10 — Периоперационные сердечно-сосудистые осложнения (n, %) у больных сравниваемых групп

Осложнения	I группа	II группа	p
Преходящая ишемия миокарда	4 (6,7)	3 (5)	1,0
ТЭЛА	—	1 (1,7)	1,0
ОНМК	1 (1,7)	-	1,0
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	4 (6,7)	2 (3,3)	0,680
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	3 (5)	5 (8,3)	0,720
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	1 (1,7)	1 (1,7)	1,0
Композитная конечная точка	11 (18,3)	11 (18,3)	1,0
<b>Примечание:</b> ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения			

В I группе у девяти (15,0%) больных диагностировали по одному ССО и у двоих (3,3 %) — по два. Во II группе по одному ССО зарегистрировали в десяти (16,7 %) наблюдениях и в одном (1,7 %) — два. Встречаемость единичных ССО и их сочетаний в группах не различались ( $p = 1,0$ ).

Медианы содержания сTnI на этапах периоперационного периода в обеих группах находились в пределах референсных значений, хотя у больных I группы были выше, чем в контроле (Таблица 6.11). Уровень показателя при межэтапном сравнении не изменялся как I группе ( $p = 0,33-1,0$ ), так и во II ( $p = 1,0$ ). Встречаемость гипертропонинемии (Таблица 6.12) в сравниваемых группах также значимо не отличалась.

Дооперационный уровень N-терминального предшественника натрийуретического пептида в первой группе колебался в пределах 82,7–2564,3 пг/мл, во второй группе 51,0–1266,6 пг/мл. Статистически значимых различий между группами в медианных значениях показателя в периоперационный период выявлено не было (Таблица 6.11). В первой группе содержание биомаркера в крови на этапах исследования статистически значимо не изменялось ( $p = 0,3-1,0$ ). Во второй группе уровень биомаркера возрастал на втором этапе исследования ( $p = 0,002$ ). Других межэтапных различий выявлено не было ( $p = 0,29-1,0$ ). Значения N-терминального предшественника натрийуретического пептида,

превышавшие нормальный уровень, у пациентов сравниваемых групп в периоперационный период регистрировали с одинаковой частотой (Таблица 6.12).

Таблица 6.11 — Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Показатель	Этапы	I группа	II группа	P
сTnI, нг/мл	1	0,02 [0,018–0,037]	0,019 [0,012–0,029]	0,027
	2	0,037 [0,02–0,083]	0,02 [0,011–0,031]	0,0002
	3	0,03 [0,02–0,05]	0,023 [0,014–0,032]	0,0274
NT-proBNP, пг/мл	1	207,1 [160,0–300,0]	229,2 [150,6–298,9]	0,817
	2	234,2 [155,9–356,0]	277,0 [177,7–404,0]	0,207
	3	240,5 [149,3–306]	235,5 [133,0–495,1]	0,979
<b>Примечание:</b> Этапы исследования: 1 — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции				

Таблица 6.12 — Встречаемость (n, %) патологически повышенных уровней кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Показатель	Этапы	I группа	II группа	p
сTnI > 0,2 нг/мл	1	1,7 (1)	1,7 (1)	1,0
	2	6,7 (4)	1,7 (1)	0,364
	3	1,7 (1)	1,7 (1)	1,0
NT-proBNP > 200 пг/мл	1	51,7 (31)	56,7 (34)	0,714
	2	60,0 (36)	65,0 (39)	0,706
	3	60,0 (36)	56,7 (34)	0,853
<b>Примечание:</b> Этапы исследования: 1 — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции				

Учитывая тщетность надежды на получение статистически значимых доказательств развития кардиопротективного эффекта, исследование было остановлено. Отрицательный результат исследования мог быть обусловлен не только недостаточно выраженным кардиопротективным эффектом изучаемого препарата, но и гетерогенностью клинических наблюдений вследствие исходных особенностей функционального состояния сердечной мышцы у отдельных больных.

Поэтому для дополнительной верификации полученных результатов проведен апостериорный анализ эффективности кардиопротекции у пациентов с

повышенным дооперационным уровнем N-терминального предшественника натрийуретического пептида, указывающим на риск развития периоперационных кардиально-сосудистых осложнений, выявленный в предыдущих исследованиях (превышающим 220 пг/мл). Такие наблюдения в первой группе составили 26 случаев (19 мужчин и семь женщин), во второй группе — 30 случаев (19 мужчин и 11 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст (67,5 [64,0–71,0] и 67,5 [63,0–71,0] лет;  $p = 0,941$ ), индекс массы тела (26,7 [23,4–29,0] и 26,8 [24,7–30,2] кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,353$ ) и продолжительность анестезиологического пособия (180,0 [150,0–270,0] и 195,0 [180,0–360,0] минут;  $p = 0,156$ ). Периоперационные кардиально-сосудистые осложнения диагностированы у десяти (38,5 %) пациентов, получивших цитофлавин, и у 11 (36,7 %) пациентов контрольной группы ( $p = 1,0$ ). Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров между группами не различался (Таблица 6.13).

Таблица 6.13 — Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Показатель	Этапы	I группа	II группа	p
сTnI, нг/мл	1	0,020 [0,011–0,030]	0,020 [0,018–0,036]	0,196
	2	0,020 [0,011–0,033]	0,026 [0,015–0,073]	0,308
	3	0,025 [0,012–0,033]	0,028 [0,020–0,060]	0,270
NT-proBNP, пг/мл	1	302,8 [266,0–349,0]	302,7 [264,1–487,8]	0,522
	2	336,0 [259,45–501,35]	349,6 [247,7–611,6]	0,840
	3	294,4 [212,93–565,2]	260,45 [197,2–452,7]	0,680
<b>Примечание:</b> Этапы исследования: 1 — перед операцией, 2 — 1-е сутки после операции, 3 — 5–7-е сутки после операции				

Исходя из полученных данных, дополнительный ретроспективный анализ также не выявил каких-либо проявлений кардиопротекции у больных с повышенным риском ССО, которым интраоперационно был назначен сукцинат-содержащий препарат.

Совокупность данных позволила заключить, что в проанализированной клинической ситуации интраоперационная инфузия цитофлавина не снижала



частоту ССО и не влияла на уровень кардиальных биомаркеров в периоперационный период.

#### 6.4. Сравнительная эффективность дексмедетомидиновой и фосфокреатиновой кардиопротекции

Совместный анализ частоты композитного исхода у больных, получавших разные кардиопротективные препараты, с использованием критерия *Хи*-квадрат подтвердил (Таблица 6.14), что кардиопротективные меры влияли на встречаемость ССО. При этом оба препарата снижали частоту ССО по сравнению с контролем, а встречаемость композитного исхода в группах не отличалась ( $p = 0,718$ ).

Таблица 6.14 — Встречаемость (относительная частота) композитного исхода и артериальной гипотензии при дексмедетомидиновой и фосфокреатиновой кардиопротекции

Препараты Осложнения	Дексмедетомидин, n (%)	Фосфокреатин, n (%)	Контрольная группа, n (%)	<i>Хи</i> -квадрат (p)
Композитный исход	3 (2,9)	5 (4,9)	32 (15,7)	0,0003
Артериальная гипотензия	14 (13,7)	2 (2,0)	10 (4,9)	0,0013
Всего	102 (100)	102 (100)	204 (100)	0,0016

Развитие артериальной гипотензии также зависело от использования кардиопротекции (Таблица 6.14). При использовании дексмедетомидина артериальную гипотензию регистрировали чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,013$ ) и чаще, чем в группе фосфокреатина ( $p = 0,0042$ ). Частота артериальной гипотензии в контрольной группе и в группе фосфокреатиновой кардиопротекции значимо не отличалась ( $p = 0,054$ ).

Резюмируя результаты настоящей главы, можно констатировать, что при выполнении сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском, у больных, получивших дексмедетомидин, прослеживались проявления кардиопротекции: значимо в 5,3 раза снижался риск композитного исхода,

включавшего кардиальную летальность, нефатальный острый инфаркт миокарда, преходящую ишемию миокарда, ТЭЛА, ОНМК, артериальную гипертензию и нарушения сердечного ритма; также у больных, получивших дексмететомидин, перед выпиской из стационара был значимо ниже уровень тропонинемии. Вместе с тем введение препарата в 3,6 раза повышало риск артериальной гипотензии, требующей корригирующих мер. Кроме того, при назначении дексмететомидина в 2,9 % наблюдений развивалась выраженная брадикардия, требующая отмены препарата. Таким образом, целесообразность использования выявленной дексмететомидиновой кардиопротекции нуждается в дальнейших целенаправленных исследованиях и тщательной оценке соотношения риск / польза в каждом конкретном наблюдении.

Интраоперационное введение фосфокреатина в 4,2 раза снижает риск периоперационных ССО у больных высокого кардиального риска. Статистически значимых отличий в периоперационной динамике кардиальных биомаркеров при этом не возникает. Инфузия изученного метаболического кардиопротектора не сопровождается какими-либо неблагоприятными эффектами, что позволяет безопасно использовать его у наиболее тяжелых больных. Интраоперационная инфузия другого метаболотропного препарата — сукцинат-содержащего цитофлавина не влияет на встречаемость сердечно-сосудистых осложнений.

## **ГЛАВА 7. ЧАСТОТА, СТРУКТУРА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСТГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СОСУДАХ**

Отдаленные постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО) в некардиальной хирургии имеют несомненную медицинскую и социальную значимость. Для детального изучения структуры и встречаемости таких осложнений в течение года после открытых сосудистых операций провели телефонный опрос больных, выписанных из отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «ОКБ» и согласившихся на участие в исследовании. Кроме того, проанализировали потенциальные предикторы постгоспитальных ССО. Для установления информативных предикторов выполнили анализ различных типов показателей: общеклинических, специальных расчетных и клинико-лабораторных. Затем выполнили сравнительную оценку выявленных предикторов.

### **7.1. Частота и структура годичных постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений**

В результате телефонного обзвона удалось связаться и получить согласие на участие в опросе у 103 респондентов. На вопросы анкеты были получены 54 положительных ответа от 34 (33 %) респондентов (27 оперированных больных и 7 родственников умерших).

По одному положительному ответу дали 12 (44,5 %) из 27 респондентов, по два — 10 (37,0 %) и по три — 5 (18,5 %). Остальные 69 (67 %) респондентов на все вопросы анкеты ответили отрицательно. Наиболее частыми постгоспитальными ССО были усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний и МАССЕ (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 — Сердечно-сосудистые осложнения в течение 12 месяцев после операций на сосудах, выявленные по данным анкетирования 103 респондентов

Постгоспитальные ССО	n (%)
Кардиальная летальность	7 (6,8 %)
Инфаркт миокарда	2 (2,1 %)
ОНМК	6 (5,8 %)
Значимые аритмии	5 (4,8 %)
Усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний	27 (26,2 %)
Госпитализация по кардиальным показаниям	7 (6,8 %)
МАССЕ	16 (15,5 %)
Композитный исход	34 (33,0 %)
<b>Примечание:</b> ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; МАССЕ — Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events	

## 7.2. Прогнозирование постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений на основе общеклинических показателей и специальных индексов

### Общеклинические показатели и кардиальная коморбидность как предикторы постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений

**Композитный исход.** Пол, возраст, высокий кардиальный риск перенесенного вмешательства и наличие периоперационных госпитальных ССО, а также наличие сопутствующих заболеваний не ассоциировались с компози́тным исходом (Таблица 7.2). Предиктором последнего был только функциональный класс ASA, дискриминационная способность которого характеризовалась моделью среднего качества (ППК 0,600; 95 % ДИ 0,500–0,695;  $p = 0,035$ ). ПЗ ASA > 3 не обеспечило удовлетворительной чувствительности, составившей 38,9 % (95 % ДИ 23,1–56,5 %), при специфичности 81,2 % (95 % ДИ 69,9–89,6 %) (Рисунок 7.1).

Таблица 7.2 — Ассоциированность клинических показателей и коморбидности с компози́тным исходом

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
Пол	0,9148	0,3784–2,2115	0,843
Возраст	1,0116	0,9527–1,0742	0,705
Возраст > 65 лет	1,3039	0,5713–2,9761	0,528
Класс ASA	2,7413	1,1126–6,7541	<b>0,028</b>

Продолжение таблицы 7.2

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
Высокий кардиальный риск операции	0,8768	0,3682–2,0880	0,766
Сопутствующие заболевания			
ГБ	1,3827	0,6035–3,1679	0,444
ИБС	1,4143	0,5406–3,6998	0,480
ХСН	1,2500	0,2298–6,8004	0,796
ОНМК	1,0965	0,4425–2,7168	0,842
СД	2,0602	0,8062–5,2650	0,131
<b>Примечание:</b> ASA — Американское общество анестезиологов; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет			

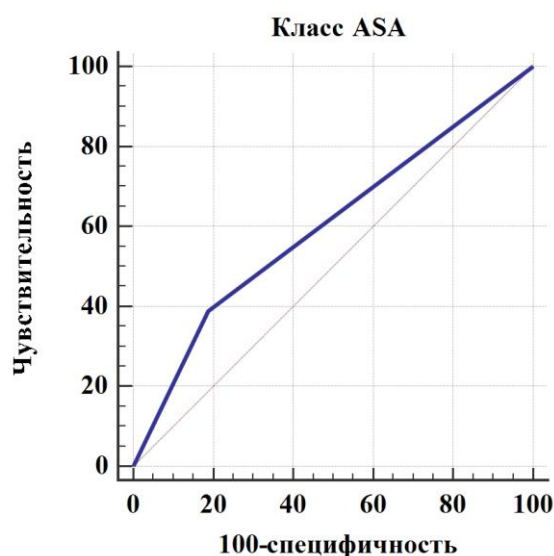


Рисунок 7.1 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность функционального класса по American Society of Anesthesiologists в отношении риска композитного исхода

**Постгоспитальные МАССЕ.** Предиктором постгоспитальных МАССЕ также был функциональный класс по ASA (Таблица 7.3). Прогностическая модель по результатам ROC-анализа была среднего качества (Рисунок 7.2). Пороговое значение  $ASA > 3$  не обеспечило удовлетворительной чувствительности (Таблица 7.4).

С МАССЕ ассоциировались сопутствующая ИБС и ХСН (Таблица 7.3). По данным ROC-анализа, разделительная способность предиктора «сопутствующая ХСН» в отношении риска развития годовичных МАССЕ не подтвердилась, а наличие ИБС обеспечило прогностическую модель среднего качества (Таблица 7.4, Рисунок 7.3).

Таблица 7.3 — Ассоциированность клинических показателей и коморбидности с годовичными МАССЕ

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
Пол	1,3770	0,4078–4,6496	0,6063
Возраст	1,0429	0,9636–1,1288	0,2977
Возраст > 65 лет	2,2500	0,7226–7,0063	0,1617
Класс ASA	3,6842	1,2222–11,1056	0,0205
Высокий кардиальный риск операции	2,2424	0,6795–7,4004	0,1850
Сопутствующие заболевания			
ГБ	1,0843	0,1217–9,6624	0,9422
ИБС	5,3437	1,5909–17,9489	<b>0,0067</b>
ХСН	3,2941	1,0745–10,0986	<b>0,0370</b>
ОНМК	0,8533	0,2513–2,8973	0,7993
СД	1,1500	0,3340–3,9591	0,8246

Таблица 7.4 — Дискриминационная способность класса ASA и сопутствующих заболеваний в отношении годовичных Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

Показатель	ППК	95% ДИ	p	ПЗ	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
Класс ASA	0,643	0,544–0,734	0,036	> 3	50,0 (24,7–75,3)	78,7 (68,7–86,6)
ИБС	0,695	0,598–0,781	0,002	наличие	75,0 (47,6–92,7)	64,0 (53,2–73,9)
ХСН	0,623	0,523–0,716	0,067	наличие	43,8 (19,8–70,1)	80,9 (71,2–88,5)

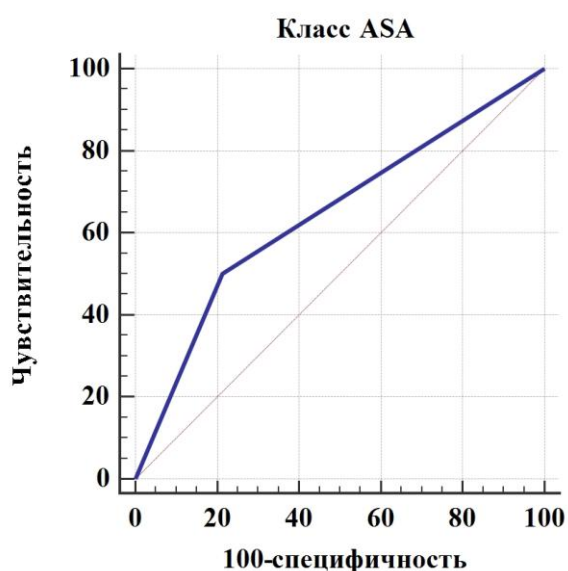


Рисунок 7.2 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность функционального класса по American Society of Anesthesiologists в отношении риска годовичных Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

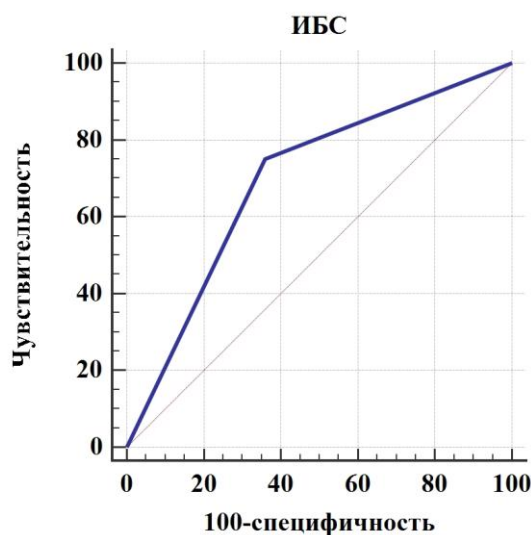


Рисунок 7.3 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность наличия ишемической болезни сердца в отношении риска годовичных Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

**Кардиальная летальность.** Предиктором годичной кардиальной летальности была сопутствующая ХСН (Таблица 7.5, Рисунок 7.4). Дискриминационная способность предиктора характеризовалась моделью среднего качества (ППК 0,679; 95 % ДИ 0,581–0,767;  $p = 0,047$ ) при чувствительности 55,6 % (95 % ДИ 21,2–86,3 %) и специфичности 80,2 % (95 % ДИ 70,8–87,6 %). Остальные общеклинические показатели и наличие других сопутствующих заболеваний не ассоциировались с риском летального исхода.

Таблица 7.5 — Ассоциированность клинических показателей и коморбидности с годичной кардиальной летальностью

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
Пол	0,5771	0,1214–2,7439	0,490
Возраст	1,0475	0,9366–1,1715	0,417
Возраст > 65 лет	2,5000	0,4622–13,5210	0,287
Класс ASA	1,2000	0,2184–6,5931	0,834
Высокий кардиальный риск операции	0,6458	0,1361–3,0648	0,582
Сопутствующие заболевания			
ИБС	3,8158	0,7040–20,6817	0,120
ХСН	5,0658	1,2400–20,6956	<b>0,024</b>
ГБ	0,4000	0,0412–3,8819	0,429
ОНМК	1,0222	0,1869–5,5909	0,980
СД	2,6786	0,5555–12,9167	0,220

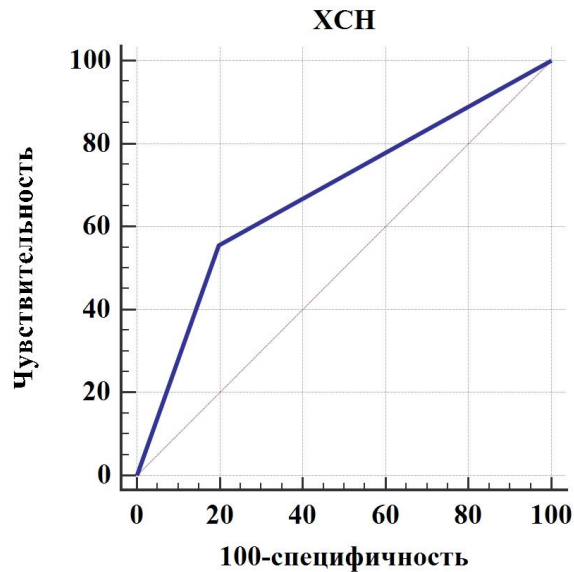


Рисунок 7.4 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность хронической сердечной недостаточности в отношении риска годичной летальности

**Госпитальные ССО, как предиктор постгоспитальных кардиальных событий.** В анализируемой группе больных госпитальные периоперационные ССО диагностировали у 12 (11,4 %) больных. Госпитальные ССО не ассоциировались с композитным исходом (ОШ 1,4286; 95 % ДИ 0,4192–4,8678;  $p = 0,568$ ), постгоспитальными МАССЕ (ОШ 3,3750; 95 % ДИ 0,8796–12,9497;  $p = 0,076$ ) и годичной летальностью (ОШ 0,9659; 95 % ДИ 0,1101–8,4733;  $p = 0,975$ ).

#### **Индекс кардиального риска и гематологические индексы, как предикторы постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений**

**Композитный исход.** С композитным исходом ассоциировались ИКР МІСА, ИКР АUB и гематологический индекс ОТЛ (Таблица 7.6). Дискриминационная способность ИКР МІСА по результатам ROC-анализа не подтвердилась (Таблица 7.7). Прогностические модели, обеспеченные ИКР АUB и ОТЛ, были среднего качества, однако характеризовалась крайне низкой



чувствительностью (Рисунки 7.5–7.6). Другие индексы с композитным исходом не ассоциировались.

Таблица 7.6 — Ассоциированность индекса кардиального риска и гематологических индексов с композитным исходом

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
ИКР Lee	1,1047	0,7145–1,7080	0,654
ИКР MICA	1,6051	1,0899–2,3638	0,017
ИКР Хороненко	2,6700	0,0893–79,7995	0,571
ИКР AUB	2,1106	1,0260–4,3414	0,042
ОНЛ	0,8959	0,4643–1,7288	0,743
ОТЛ	1,0120	1,0018–1,0222	0,021

**Примечание:** ИКР — индекс кардиального риска; ИКР Lee — пересмотренный ИКР; AUB — Американский университет Бейрута; ОНЛ — отношение нейтрофилы / лимфоциты; ОТЛ — отношение тромбоциты / лимфоциты

Таблица 7.7 — Дискриминационная способность индекса кардиального риска и гематологических индексов в отношении композитного исхода

Показатель	ППК	95 % ДИ	p	ПЗ, пг/мл	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
ИКР MICA	0,593	0,493–0,688	0,151	> 0,75	55,6(38,1–72,1)	66,7 (54,3–77,6)
ИКР AUB	0,606	0,506–0,70	0,035	> 1	47,2(30,4–64,5)	73,9 (61,9–83,7)
ОТЛ	0,643	0,535–0,740	0,028	> 132,0	50,0 (31,3–68,7)	85,25 (73,8–93,0)

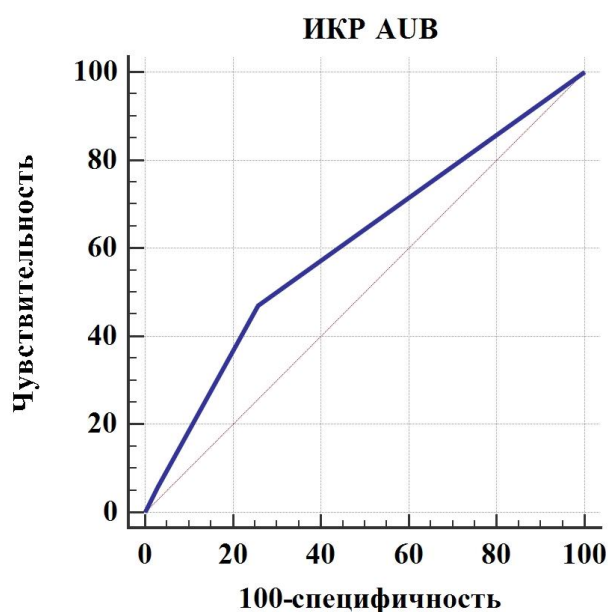


Рисунок 7.5 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность индекса кардиального риска American University of Beirut в отношении композитного исхода

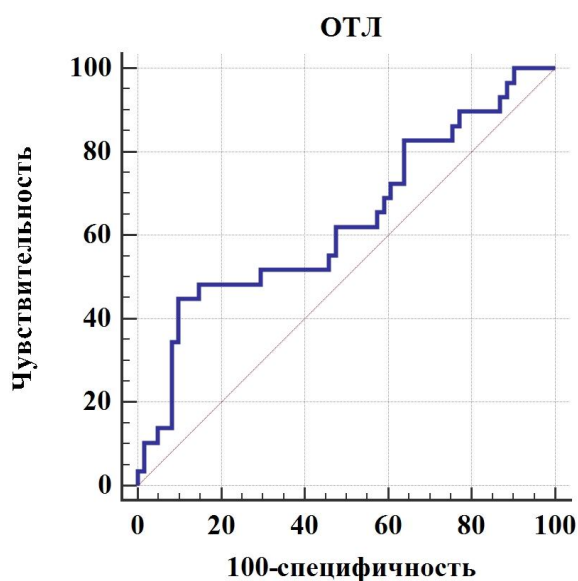


Рисунок 7.6 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность отношения абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов в отношении композитного исхода

**Постгоспитальные МАССЕ.** С риском годичных МАССЕ ассоциировались ИКР Lee и ИКР MICA (Таблица 7.8). При ROC-анализе ИКР Lee не подтвердил свою значимость, а прогностическая модель ИКР MICA была хорошего качества (Таблица 7.9, Рисунок 7.7).

Таблица 7.8 — Ассоциированность индекса кардиального риска и гематологических индексов с годичными МАССЕ

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
ИКР Lee	1,8730	1,0783–3,2533	<b>0,0259</b>
ИКР MICA	1,5540	1,0608–2,2765	<b>0,0236</b>
ИКР Хороненко	14,1953	0,3550–567,6655	0,1586
ИКР AUB	2,3246	0,9789–5,5200	0,0559
ОНЛ	1,0130	0,9617–1,0671	0,6257
ОТЛ	1,0024	0,9892–1,0157	0,7234

Таблица 7.9 — Дискриминационная способность индекса кардиального риска в отношении годичных МАССЕ

Показатель	ППК	95% ДИ	p	ПЗ	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
ИКР Lee	0,649	0,550–0,739	0,0707	> 2	50,0 (24,7–75,3)	76,4 (66,2–84,8)
ИКР MICA	0,701	0,604–0,787	<b>0,017</b>	> 0,95	62,5 (35,4–84,8)	74,16 (63,8–82,9)

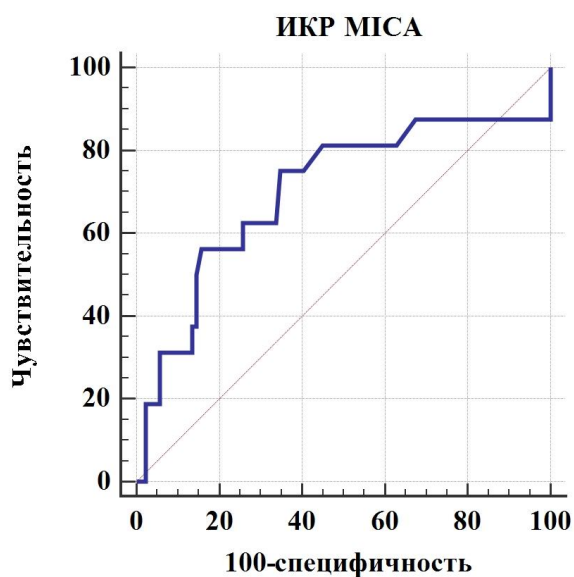


Рисунок 7.7 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность индекса кардиального риска Myocardial Infarct or Cardiac Arrest в отношении годовых Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

**Кардиальная летальность.** Предикторами годичной летальности были ИКР Lee, ИКР Хороненко и ИКР AUB (Таблица 7.10). При ROC-анализе ИКР Lee не обеспечил статистически значимой модели (Таблица 7.11). Дискриминационная способность ИКР Хороненко характеризовалась моделью хорошего качества (Рисунок 7.8), но низкой чувствительностью прогноза, а ИКР AUB обеспечил модель среднего качества со сбалансированными значениями чувствительность-специфичность (Таблица 7.11, Рисунок 7.9). ИКР MICA и расчетные гематологические индексы с риском годичной летальности не ассоциировались.

Таблица 7.10 — Ассоциированность индекса кардиального риска и гематологических индексов с годичной летальностью

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
ИКР Lee	2,1024	1,0572–4,1813	0,034
ИКР MICA	1,1590	0,6645–2,0215	0,603
ИКР Хороненко	103,76	1,8752–5796,55	0,024
ИКР AUB	3,1902	1,1040–9,2181	0,032
ОНЛ	1,5539	0,6057–3,9866	0,359
ОТЛ	1,0058	0,9891–1,0228	0,499

Таблица 7.11 — Дискриминационная способность индекса кардиального риска в отношении годичной летальности

Показатель	ППК	95% ДИ	p	ПЗ, пг/мл	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
ИКР Lee	0,679	0,581–0,767	0,105	> 2	30,6(16,3–48,1)	73,9 (61,9–83,7)
ИКР Хороненко	0,726	0,630–0,808	0,022	> 0,14	55,6 (21,2–86,3)	90,6 (82,9–95,6)
ИКР AUB	0,689	0,591–0,775	0,035	> 1	66,7 (29,9–92,5)	69,8 (59,6–78,7)

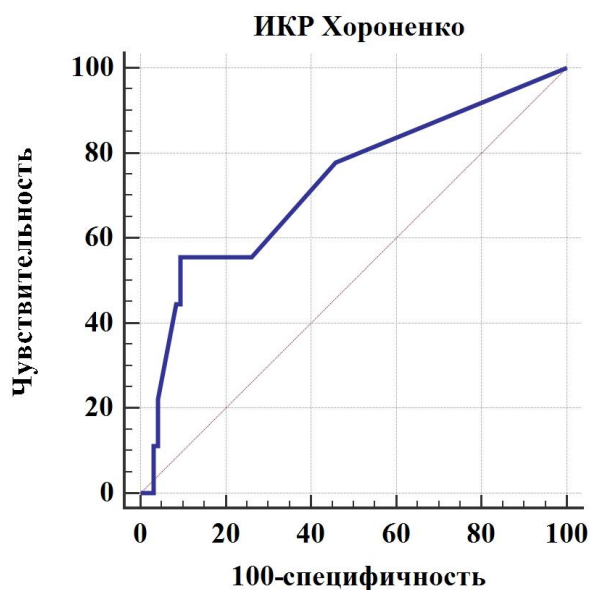


Рисунок 7.8 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность индекса кардиального риска Хороненко в отношении годичной летальности

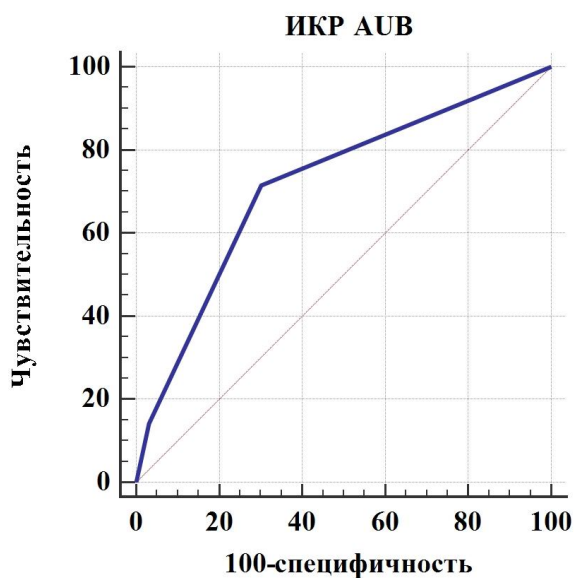


Рисунок 7.9 — ROC-кривая, отражающая чувствительность и специфичность индекса кардиального риска American University of Beirut в отношении годичной летальности

### Совместная оценка предикторов постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений

Предикторами различных постгоспитальных кардиальных событий (композитный исход) являлись функциональный класс ASA, ИКР AUB и ОТЛ. При множественной регрессии (Таблица 7.12) все эти показатели не подтвердили прогностической значимости.

Таблица 7.12 — Ассоциированность функционального класса ASA, индекса кардиального риска AUB и отношение абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов в отношении композитного исхода (многофакторная регрессия)

Показатель	ОШ	95%-ный ДИ	p
Класс ASA	2,6368	0,8862 - 7,8454	0,081
ИКР AUB	2,0463	0,9213 - 4,5449	0,079
ОТЛ	1,0100	0,9993 – 1,0209	0,068

Прогностическую способность в отношении годичных МАССЕ продемонстрировали функциональный класс ASA, наличие сопутствующей ИБС и ИКР МІСА. В результате множественной регрессии (Таблица 7.13) установили, что риск постгоспитальных МАССЕ ассоциируется с наличием сопутствующей ИБС. Качество модели, обеспечиваемой этим предиктором (см. Таблицу 7.4), приближалось к хорошему, однако уровень чувствительности / специфичности не мог обеспечить надежного прогноза.

Таблица 7.13 — Ассоциированность функционального класса ASA, наличия сопутствующей ишемической болезни сердца и индекса кардиального риска МІСА в отношении годичных МАССЕ (многофакторная регрессия)

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Класс ASA	1,1571	0,1551–8,6316	0,887
ИБС	7,5040	1,7284–32,5786	0,007
ИКР МІСА	1,6360	0,8424–3,1773	0,146

При многофакторной регрессии все предикторы годичной кардиальной летальности (Таблица 7.14) не подтвердили статистической значимости.

Таблица 7.14 — Ассоциированность наличия сопутствующей хронической сердечной недостаточности, индекса кардиального риска Хороненко и индекса кардиального риска AUB в отношении годичной кардиальной летальности (многофакторная регрессия)

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ХСН	1,5033	0,1111–20,3442	0,759
ИКР Хороненко	11,2195	1,0528–2385,1562	0,377
ИКР AUB	2,3321	0,3812–14,2687	0,359

Таким образом, при совместной оценке изученные индексы и клинические показатели не обеспечили улучшения разделительной способности прогностических моделей. Ассоциированность сопутствующей ИБС и годичных МАССЕ представляется вполне закономерной, выделяет группу больных с риском постгоспитальных МАССЕ, однако не может обеспечить точного прогноза. В этой связи необходим поиск более чувствительных и специфичных предикторов постгоспитальных ССО. Поэтому на следующем этапе исследований изучили прогностическую значимость кардиальных биомаркеров.

### **Кардиальные биомаркеры как предикторы постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений**

*Кардиоспецифический тропонин I.* Значения сТnI на этапах периоперационного периода, а также максимальные значения биомаркера, зарегистрированные после хирургических вмешательств (сТnI<sub>пик</sub>), не ассоциировались с композитным исходом (Таблица 7.15), годичными МАССЕ (Таблица 7.16) и годичной летальностью (Таблица 7.17). Развитие гипертропонинемии в послеоперационный период также не было предиктором композитного исхода (ОШ 1,3571; 95 % ДИ 0,4980–3,6982; p = 0,551), годичных

МАССЕ (ОШ 2,0100; 95 % ДИ 0,6502–6,2139;  $p = 0,2254$ ) и годичной кардиальной летальности (ОШ 1,2381; 95 % ДИ 0,2371–6,4660;  $p = 0,801$ ).

Таблица 7.15 — Ассоциированность сTnI с композитным исходом

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
cTnI <sub>1</sub>	778,3	0,1251–48415,6	0,135
cTnI <sub>2</sub>	2,1576	0,5111–9,1087	0,295
cTnI <sub>3</sub>	0,538	0,0012–10,2985	0,342
cTnI <sub>пик</sub>	1,6283	0,5450–4,8647	0,383

Таблица 7.16 — Ассоциированность сTnI с постгоспитальным МАССЕ

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
cTnI <sub>1</sub>	0,0041	5,91459E–009–2804,1292	0,4223
cTnI <sub>2</sub>	2,4789	0,6661–9,2253	0,1757
cTnI <sub>3</sub>	0,2817	0,0014–55,7317	0,6386
cTnI <sub>пик</sub>	2,2661	0,6993–7,3433	0,1727

Таблица 7.17 — Ассоциированность сTnI с годичной кардиальной летальностью

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
cTnI <sub>1</sub>	1,3667	0,1427–13,0900	0,786
cTnI <sub>2</sub>	0,8197	0,0639–10,5074	0,879
cTnI <sub>3</sub>	0,0310	0,0000–9669,3941	0,590
cTnI <sub>пик</sub>	0,4178	0,0049–35,3554	0,699

Таким образом, сTnI, определенный с помощью описанной в главе II высокочувствительной методики, не продемонстрировал прогностической способности в отношении постгоспитальных годичных ССО.

*N*-терминальный отрезок предшественника натрийуретического пептида В-типа. Значения NT-proBNP на всех этапах периоперационного периода и NT-proBNP<sub>пик</sub> ассоциировались с композитным исходом (Таблица 7.18).

Таблица 7.18 — Ассоциированность NT-proBNP с композитным исходом

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
NT-proBNP <sub>1</sub>	1,0047	1,0015–1,0079	0,004
NT-proBNP <sub>2</sub>	1,0033	1,0010–1,0055	0,004
NT-proBNP <sub>3</sub>	1,0071	1,0038–1,0104	< 0,0001
NT-proBNP <sub>пик</sub>	1,0046	1,0023–1,0069	0,0001

Разделительная способность NT-proBNP<sub>1</sub> в отношении композитного исхода характеризовалась моделью среднего качества, а остальных значений биомаркера — моделями хорошего качества (Таблица 7.19, Рисунок 7.10). Чувствительность и специфичность NT-proBNP<sub>3</sub> и NT-proBNP<sub>пик</sub> указывали на эффективность прогноза, превышали 70 % и были в достаточной степени сбалансированными. ПЗ у NT-proBNP<sub>3</sub> приближалось к верхней границе нормы, а у NT-proBNP<sub>пик</sub> превышало ее.

Таблица 7.19 — Дискриминационная способность периоперационных значений NT-proBNP в отношении композитного исхода

Показатель	ППК	95% ДИ	р	ПЗ, пг/мл	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
NT-proBNP <sub>1</sub>	0,691	0,592–0,779	0,0006	> 54,6	64,7 (46,5–80,3)	60,3 (47,7–72,0)
NT-proBNP <sub>2</sub>	0,712	0,614–0,797	0,0001	> 151,1	68,6 (50,7–83,1)	62,7 (50,0–74,2)
NT-proBNP <sub>3</sub>	0,795	0,702–0,869	< 0,0001	> 179,3	70,6 (52,5–84,9)	81,8 (70,4–90,2)
NT-proBNP <sub>пик</sub>	0,779	0,688–0,854	< 0,0001	> 248,5	72,2 (54,8–85,8)	75,4 (63,5–84,9)

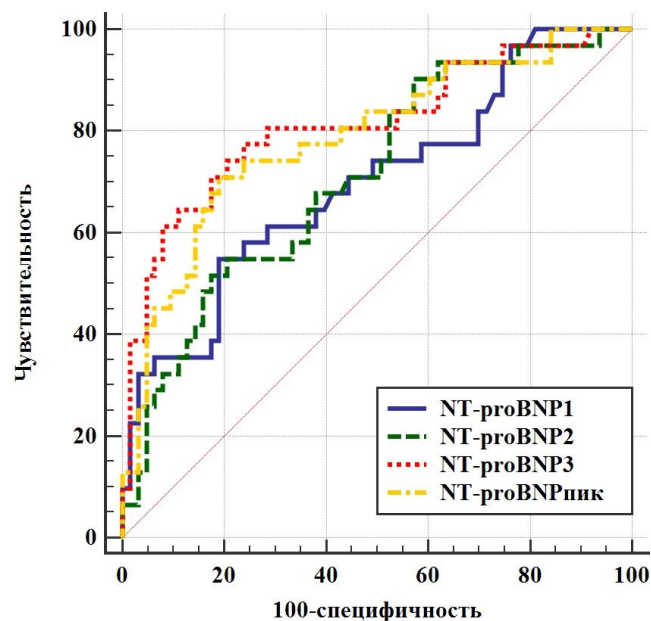


Рисунок 7.10 — ROC-кривые, отражающие чувствительность и специфичность периоперационных значений NT-proBNP в отношении композитного исхода



Все периоперационные значения NT-proBNP ассоциировались с риском развития годичных МАССЕ (Таблица 7.20) и обеспечивали прогностическую модель очень хорошего качества (Таблица 7.21, Рисунок 7.11). Однако при проведении ROC-анализа 95 % доверительный интервал чувствительности прогноза NT-proBNP<sub>1</sub> и NT-proBNP<sub>2</sub> проходил через 50 %, что говорит о потере значимости предикторов. Точка отсечения NT-proBNP<sub>3</sub> была приближена к верхней границе референсных значений, а NT-proBNP<sub>пик</sub> умеренно превышала ее.

Таблица 7.20 — Ассоциированность NT-proBNP с годичными МАССЕ

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
NT-proBNP <sub>1</sub>	1,0078	1,0039–1,0118	0,0001
NT-proBNP <sub>2</sub>	1,0047	1,0022–1,0073	0,0003
NT-proBNP <sub>3</sub>	1,0048	1,0022–1,0074	0,0003
NT-proBNP <sub>пик</sub>	1,0045	1,0023–1,0068	0,0001

Таблица 7.21 — Дискриминационная способность периоперационных значений NT-proBNP в отношении годичных МАССЕ

Показатель	ППК	95 % ДИ	p	ПЗ, пг/мл	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
NT-proBNP <sub>1</sub>	0,818	0,729–0,887	< 0,0001	> 142,1	75,0(47,6–92,7)	77,9 (67,7–86,1)
NT-proBNP <sub>2</sub>	0,803	0,713–0,876	< 0,0001	> 178,7	75,0(47,6–92,7)	65,1 (54,1–75,1)
NT-proBNP <sub>3</sub>	0,813	0,721–0,884	< 0,0001	> 179,3	81,3(54,4–96,0)	72,6 (61,8–81,8)
NT-proBNP <sub>пик</sub>	0,818	0,731–0,887	< 0,0001	> 276,4	81,3(54,4–96,0)	74,2 (63,8–82,9)

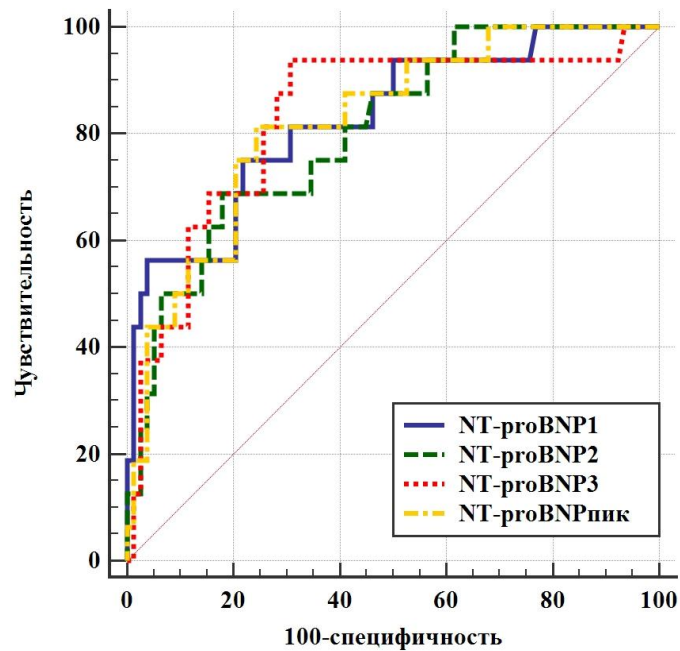


Рисунок 7.11 — ROC-кривые, отражающие чувствительность и специфичность периперационных значений NT-proBNP в отношении годовых Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events

Все значения NT-proBNP были ассоциированы с годичной летальностью (Таблица 7.22). При ROC-анализе (Таблица 7.23) качество прогностических моделей было хорошим для NT-proBNP<sub>1</sub> и NT-proBNP<sub>2</sub>, и очень хорошим для NT-proBNP<sub>3</sub> и NT-proBNP<sub>пик</sub> (Рисунок 7.12).

При дальнейшем анализе отметили, что 95 % доверительный интервал чувствительности NT-proBNP<sub>3</sub> проходил через 50 %. Таким образом, только NT-proBNP<sub>пик</sub> дискриминировал больных с риском годичной летальности с чувствительностью и специфичностью, превышавшими 70 %, а пороговое значение данного показателя существенно превышало верхнюю границу референсных значений.

Таблица 7.22 — Ассоциированность NT-proBNP с годичной летальностью

Показатель	ОШ	95 % ДИ	p
NT-proBNP <sub>1</sub>	1,0039	1,0003–1,0076	<b>0,035</b>
NT-proBNP <sub>2</sub>	1,0040	1,0014–1,0066	<b>0,002</b>
NT-proBNP <sub>3</sub>	1,0034	1,0008–1,0060	<b>0,011</b>
NT-proBNP <sub>пик</sub>	1,0039	1,0015–1,0063	<b>0,001</b>

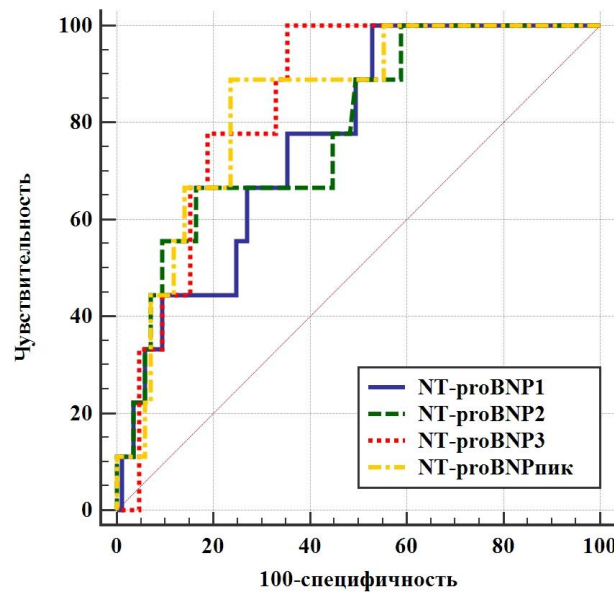


Рисунок 7.12 — ROC-кривые, отражающие чувствительность и специфичность периперационных значений NT-proBNP в отношении годичной летальности

Таблица 7.23 — Дискриминационная способность периперационных значений NT-proBNP в отношении годичной летальности

Показатель	ППК	95 % ДИ	p	ПЗ, пг/мл	Чувствительность (95 % ДИ), %	Специфичность, (95 % ДИ), %
NT-proBNP <sub>1</sub>	0,761	0,666–0,840	0,0004	> 142,1	66,7 (29,9–92,5)	73,1 (62,9–81,8)
NT-proBNP <sub>2</sub>	0,786	0,693–0,861	0,0004	> 289,3	66,7 (29,9–92,5)	83,8 (74,8–90,7)
NT-proBNP <sub>3</sub>	0,833	0,745–0,900	< 0,0001	> 269,4	77,8 (40,0–97,2)	79,1 (69,3–86,9)
NT-roBNP <sub>пик</sub>	0,836	0,751–0,901	< 0,0001	> 302,7	88,9 (51,8–99,7)	75,0 (65,1–83,3)

### 7.3. Совместная оценка прогностической способности NT-proBNP и других типов предикторов постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений

**Композитный исход.** Учитывая прогностическую значимость в отношении композитного исхода NT-proBNP<sub>3</sub> и NT-proBNP<sub>пик</sub>, в многофакторную регрессию, направленную на поиск оптимальных прогностических моделей, включили оба значения биомаркера. При совместном анализе, включившем четыре независимых

показателя, только NT-proBNP<sub>3</sub> и NT-proBNP<sub>пик</sub> сохранили свою предикторную значимость в отношении постгоспитальных кардиальных событий, вошедших в композитный исход (Таблицы 7.24–7.25).

Таблица 7.24 — Значимость разных типов предикторов постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений по данным многофакторной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Класс ASA	1,8158	0,5119–6,4411	0,3558
ИКР AUB	1,4742	0,5790–3,7535	0,4157
ОТЛ	1,0105	0,9983–1,0229	0,0916
NT-proBNP <sub>3</sub>	1,0056	1,0021–1,0091	<b>0,0016</b>

Таблица 7.25 — Значимость разных типов предикторов постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений по данным многофакторной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Класс ASA	2,3151	0,7420–7,2235	0,1482
ИКР AUB	1,6499	0,7025–3,8748	0,2504
ОТЛ	1,0096	0,9986–1,0208	0,0876
NT-proBNP <sub>пик</sub>	1,0030	1,0007–1,0053	<b>0,0115</b>

**Постгоспитальные МАССЕ.** Далее выполнили совместный анализ установленных предикторов годовых МАССЕ. При включении в логистическую регрессию NT-proBNP<sub>3</sub> (Таблица 7.26) значимость сохранили ИБС и биомаркер. При совместном анализе ИБС (ОШ 4,8982; 95 % ДИ 1,1258–21,3107; p = 0,034) и NT-proBNP<sub>3</sub> (ОШ 1,0043; 95 % ДИ 1,0016–1,0070; p = 0,0015) сохранили информативность. Комбинированный показатель (ППК 0,819; 95 % ДИ 0,728–0,889) обеспечил 89,8 % правильно классифицированных случаев, что было лишь незначительно лучше, чем при изолированном использовании биомаркера (ППК 0,813; 87,8 % правильно классифицированных случаев). Тем не менее эта особенность информативности указанных предикторов дает основания выделять больных ИБС со скрининговым уровнем NT-proBNP<sub>вып</sub> в категорию особого риска годовых МАССЕ.

Таблица 7.26 — Значимость разных типов предикторов годовых МАССЕ по данным многофакторной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ASA	1,7776	0,2566–12,3160	0,5602
ИБС	4,0421	1,0200–16,0178	<b>0,0468</b>
ИКР MICA	1,1787	0,6122–2,2693	0,6227
NT-proBNP <sub>3</sub>	1,0041	1,0014–1,0069	<b>0,0028</b>

В случае включения в логистическую регрессию независимых величин «класс ASA», «наличие ИБС», «ИКР MICA» и «NT-proBNP<sub>пик</sub>» только последняя сохраняла значимое влияние на предиктант «МАССЕ» (Таблица 7.27).

Таблица 7.27 — Значимость разных типов предикторов годовых МАССЕ по данным многофакторной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ASA	1,6847	0,2271–12,4950	0,6099
ИБС	3,7426	0,9425–14,8612	0,0607
ИКР MICA	1,2806	0,6622–2,4766	0,4623
NT-proBNP <sub>пик</sub>	1,0040	1,0016–1,0064	<b>0,0010</b>

**Годичная кардиальная летальность.** При совместном анализе предикторов различного типа в отношении годичной летальности (Таблица 7.28) только NT-proBNP<sub>пик</sub> сохранил свою предикторную значимость.

Таблица 7.28 — Значимость разных типов предикторов годичной летальности по данным многофакторной регрессии

Показатель	ОШ	95 %-ный ДИ	p
ХСН	1,3105	0,0744–23,0966	0,8534
ИКР Хороненко	7,2677	0,0197–2684,1479	0,5108
ИКР AUB	2,0317	0,2791–14,7900	0,4840
NT-proBNP <sub>пик</sub>	1,0031	1,0002–1,0060	0,0380

Резюмируя результаты многофакторной регрессии послеоперационных значений NT-proBNP (NT-proBNP<sub>3</sub> и NT-proBNP<sub>пик</sub>) и других предикторов, можно отметить, что совместный анализ не обеспечил улучшения прогностической способности моделей. Более того, при таком варианте прогнозирования риска

МАССЕ и кардиальной летальности ухудшалась дискриминационная способность биомаркера в качестве единственного предиктора. Поэтому именно послеоперационные значения NT-proBNP можно рассматривать в качестве предиктора, который можно широко использовать в клинической практике.

Резюмируя результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно констатировать, что в течение 12 месяцев после открытых сосудистых операций у 33 % больных развиваются ССО, включающие МАССЕ в 15,5 % наблюдений и кардиальную летальность — в 6,8 %.

С различными вариантами ССО ассоциировался ряд общеклинических показателей, ИКР и гематологический индекс. Однако эти предикторы, хотя и статистически значимые, являлись, скорее, ориентировочными, дискриминируя группу больных с высоким риском постгоспитальных ССО, но не обладали уровнем чувствительности / специфичности, необходимым для надежного прогноза ССО у отдельного больного. Полностью отвечали требованиям к чувствительности и специфичности предиктора уровни NT-proBNP перед выпиской из стационара и максимальные значения за весь послеоперационный период. При многофакторной логистической регрессии NT-proBNP и других предикторов улучшения дискриминационной способности и качества моделей не было. Среди изученных показателей при большинстве вариантов анализа предикторную значимость сохраняли только значения NT-proBNP.

## **ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА ПОСТГОСПИТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

Провели оценку возможности профилактики отдаленных постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии у больных высокого кардиального риска с помощью мер адъювантной периоперационной кардиопротекции.

### **8.1. Периоперационная кардиопротекция, как мера снижения риска постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений**

В предыдущей главе (см. глава 7) мы оценили частоту встречаемости постгоспитальных ССО, годовых МАССЕ и годичной кардиальной летальности у когорты сосудистых больных различного кардиального риска. Тем самым мы обосновали необходимость поиска лечебно-профилактических мер для снижения частоты таких осложнений. Потенциальным вариантом может являться адъювантная периоперационная кардиопротекция. Мы провели исследование влияния периоперационной кардиопротекции у 307 больных высокого кардиального риска, как меры снижения риска развития данных осложнений.

В результате проведенного телефонного опроса на все вопросы анкеты отрицательный ответ дали 217 (70,7 %) респондентов, остальные респонденты дали от одного до трех положительных ответов. Среди 90 пациентов, живых на момент проведения опроса и давших положительные ответы на вопросы анкеты, по одному положительному ответу дали 37 (46,25 %), по два положительных ответа — 28 (35,0 %) и по три положительных ответа — 15 (18,75 %). Наиболее распространенные кардиальные события включали усугубление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, крупные неблагоприятные кардиальные события и цереброваскулярные осложнения (Таблица 8.1).

Таблица 8.1 — Частота различных кардиальных событий в течение 12 месяцев после операций на сосудах, установленная по результатам опроса (n = 307)

Вариант постгоспитального ССО	n (%)
Инфаркт миокарда	11 (3,6 %)
ОНМК	15 (4,9 %)
Клинически значимые аритмии	13 (4,2 %)
Усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний	76 (24,8 %)
Госпитализация по кардиальным показаниям	20 (6,5 %)
Композитный исход	90 (29,3 %)
МАССЕ	35 (11,4 %)
Кардиальная летальность	10 (3,3 %)

Применение периоперационной фармакологической кардиопротекции статистически значимо снижало риск развития различных кардиально-сосудистых осложнений (композитный исход) и риск развития крупных неблагоприятных кардиальных событий и цереброваскулярных осложнений в течение одного года (Таблица 8.2). Дискриминационная способность анализируемого номинального признака была статистически значимой как в отношении композитного исхода, так и крупных неблагоприятных кардиальных событий и цереброваскулярных осложнений. У пациентов, получивших адъювантную кардиопротекцию и не получивших ее, композитный исход регистрировался в 16,5 и 36,7 % наблюдений ( $p = 0,017$ ), крупные неблагоприятные кардиальные события и цереброваскулярные осложнения — в 8,3 и 15,1 % ( $p = 0,050$ ). На риск кардиальной летальности в течение одного года кардиопротективные мероприятия статистически значимого влияния не оказывали.

Таблица 8.2 — Влияние периоперационной кардиопротекции на риск постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	ОШ	95 % ДИ	P	ППК	95 % ДИ ППК	p
Композитный исход	0,5392	0,3287–0,8846	0,014	0,577	0,519–0,632	<b>0,014</b>
МАССЕ	0,4835	0,2372–0,9852	0,045	0,590	0,532–0,645	<b>0,041</b>
Летальность	0,3994	0,1177–1,3556	0,141	0,611	0,554–0,666	0,125



Выявляемость отдельных вариантов ССО у больных, получавших и не получавших периоперационную кардиопротекцию, значимо не различалась (Рисунок 8.1). Вместе с тем можно отметить, что межгрупповые отличия композитного исхода и МАССЕ были обеспечены за счет всех кардиальных событий, включенных в эти комбинированные показатели.

Дополнительный анализ показал, что в анализируемой когорте больных во время стационарного лечения ССО были диагностированы в 40 (13,0 %) наблюдениях. У этих больных вероятность постгоспитальных кардиальных событий была значимо повышена. Риск композитного исхода у них был увеличен в 2,8 раза (ОШ 2,7606, 95 % ДИ 1,4032–5,4308,  $p = 0,003$ ), а риск МАССЕ — в 4,3 раза (ОШ 4,3393, 95 % ДИ 1,9581–9,6162,  $p = 0,0003$ ). Установили, что значения  $cTnI_{\text{пик}}$  у больных, получивших периоперационную адъювантную кардиопротекцию, были значимо ниже, чем у остальных: 0,0265 [0,019–0,037] и 0,0315 [0,020–0,060] нг/мл ( $p = 0,005$ ).

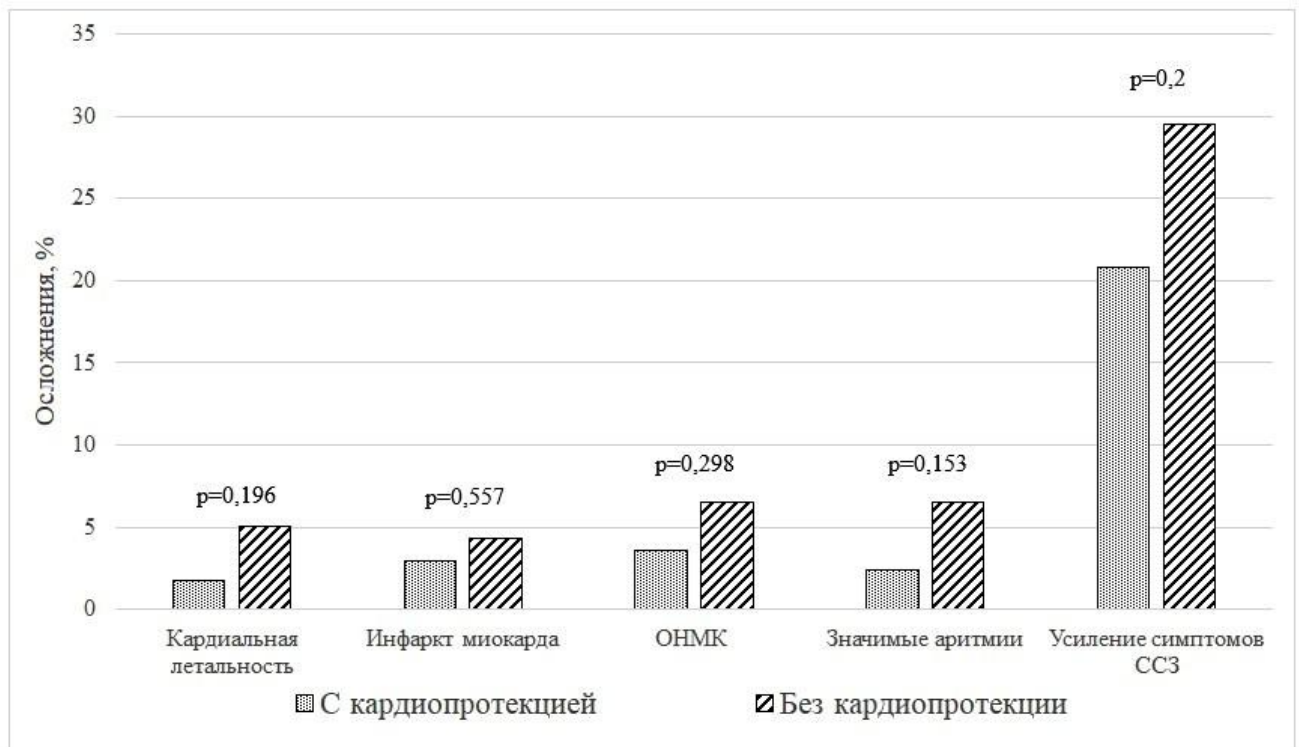


Рисунок 8.1 — Кардиальные события в течение 12 месяцев после операций на сосудах у больных, получавших и не получавших периоперационную кардиопротекцию

Общая выявляемость госпитальных и постгоспитальных ССО в группе кардиопротекции составила 28,6 % ( $n = 48$ ), в остальных наблюдениях — 43,2 % ( $n = 60$ ;  $p = 0,008$ ); МАССЕ — 8,3 ( $n = 14$ ) и 16,9 % ( $n = 23$ ;  $p = 0,033$ ). Целенаправленная периоперационная кардиопротекция снижала общий риск госпитальных и постгоспитальных ССО в 1,9 раза (ОШ 0,5265; 95 % ДИ 0,3284–0,8442;  $p = 0,0077$ ) и риск МАССЕ — в 2,0 раза (ОШ 0,4945; 95 % ДИ 0,2471–0,9896;  $p = 0,047$ ).

Таким образом, установили, что назначение больным с высоким кардиальным риском в периоперационный период кардиопротективных лекарственных средств оказывает профилактический эффект в отношении постгоспитальных кардиальных событий, снижая композитный исход в 1,9 раза и годовичные МАССЕ в 2,1 раза.

## 8.2. Упрощенный алгоритм прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с хирургическими заболеваниями сосудов, которым выполнялись операции среднего и высокого кардиального риска

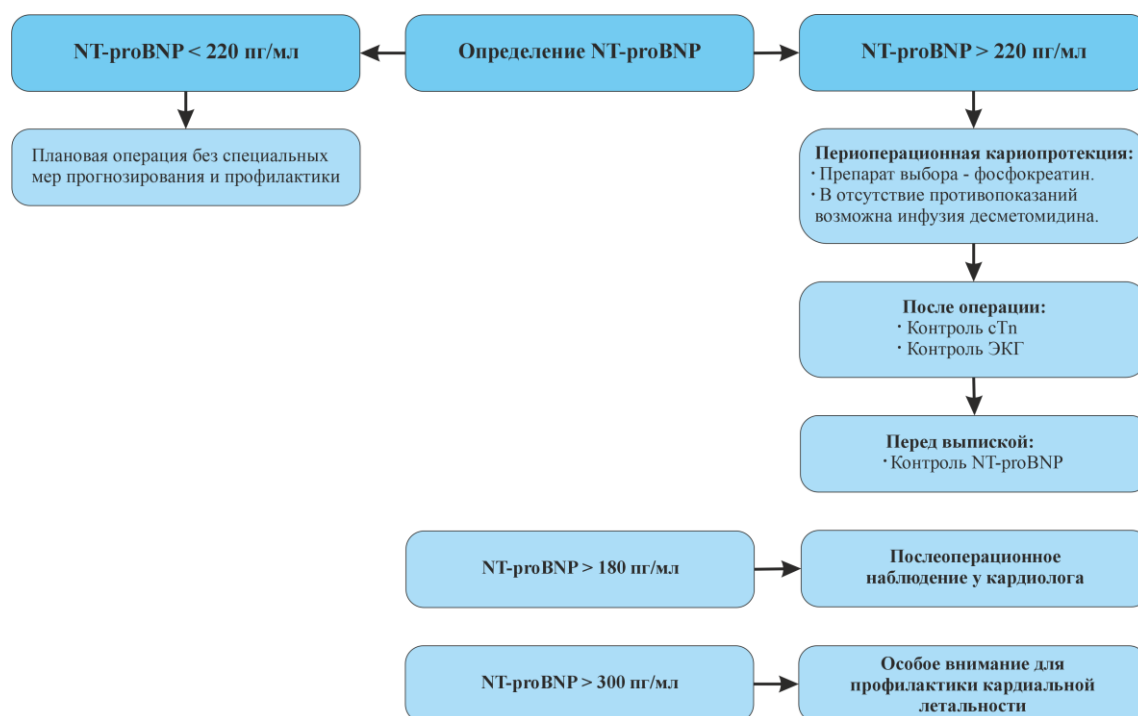


Рисунок 8.2 — Упрощенный алгоритм прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы оценки риска возникновения и предупреждения кардиоваскулярных событий при некардиальных хирургических вмешательствах остаются в центре внимания медицинского сообщества в Российской Федерации и на международном уровне. Исследования ведутся по осложнениям госпитального, 30-суточного послеоперационного [7; 28; 35; 37; 145; 358], а также по отдаленному постгоспитальному периоду [101; 338]. Такие осложнения могут существенно ухудшить качество жизни и социально-экономический статус прооперированных больных.

На начальном этапе работы мы провели пилотное исследование, в котором проанализировали структуру и частоту сердечно-сосудистых осложнений госпитального и постгоспитального периода, а также их потенциальные предикторы.

Использованная нами композитная конечная точка схожа с точкой, предложенной С. С. Мурашко и соавторами [38; 39], которая учитывает все осложнения, связанные с сердечно-сосудистой системой. В нашей пилотной работе частота кардиальных осложнений госпитального периода была чуть больше 10 %, а каждый 3-й больной переносил кардиальное осложнение в течение года после операции. Выявленная в нашей когорте летальность от кардиальных причин на протяжении одного года среди выписанных больных составила немного более 5 % и соответствовала показателям, приведенным в научной литературе. Трехлетняя летальность пациентов с ишемической болезнью сердца после некардиальных оперативных вмешательств колеблется около 7 % [202]. По данным Linnemann В. и соавторов, годовая летальность после сосудистых вмешательств на сосудах нижних конечностей может достигать почти 10 % [165]. Вероятно, более низкие показатели летальности в нашем исследовании обусловлены тем, что анализировалась исключительно кардиальная этиология летальных исходов, в отличие от общей летальности в сравниваемых публикациях.

В научной литературе подчеркивается существенное значение кардиоваскулярной патологии в увеличении риска развития осложнений при проведении некардиальных хирургических вмешательств. Согласно опубликованным данным, кардиальные осложнения регистрируются минимум у 30 % хирургических пациентов, имеющих предшествующие заболевания сердечно-сосудистой системы [95; 147]. Вместе с тем сведения относительно распространенности кардиоваскулярной коморбидности в хирургической популяции демонстрируют значительную вариабельность, определяемую географо-этническими различиями, методологией проводимых исследований и характеристиками анализируемых групп пациентов. Данные отечественных специалистов свидетельствуют о том, что частота сопутствующей ишемической болезни сердца составляет приблизительно 20 %, хронической сердечной недостаточности — 26,3 %, артериальной гипертензии — 14,2–35,2 %, сахарного диабета — 10,2–15 %, перенесенного нарушения мозгового кровообращения — около 2 % [14; 61]. Отмечается, что у пациентов с послеоперационными кардиальными осложнениями выявляется максимально высокая частота сопутствующей артериальной гипертензии, достигающая 70 % [7].

В нашем исследовании лидирующее место по частоте встречаемости заняла гипертоническая болезнь — 98,3 %. У более 50 % обследованных больных выявили ишемическую болезнь сердца. Эпизодически регистрировали наличие сердечной недостаточности, сахарного диабета и ОНМК. Расхождения между полученными в нашей работе результатами и данными, представленными в других исследованиях, могут быть в первую очередь обусловлены особенностями методологического подхода, поскольку в анализ включались исключительно пациенты, выписанные из стационара и давшие согласие на участие в телефонном анкетировании. Высокая частота ГБ не позволила нам включить ее в статистические расчеты. Сочетанная коморбидность больных, а также сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания по отдельности не являлись предикторами ССО госпитального и постгоспитального периода в данном пилотном исследовании.

Различные ИКР в настоящее время являются одним из возможных инструментов для оценки риска периоперационных кардиальных осложнений. По нашим данным, ИКР Lee не ассоциировался с госпитальными и постгоспитальными ССО. ИКР MICA, несмотря на хорошее качество прогностической модели в отношении риска госпитальных ССО обладал низким уровнем специфичности. Кроме того, он не прогнозировал постгоспитальный композитный исход. Возможности применения индексов кардиального риска в условиях современной клинической практики подробно описаны в следующих разделах работы.

С сердечно-сосудистыми осложнениями госпитального периода был ассоциирован высокий кардиальный риск операции, что соотносится с литературными данными и клиническими рекомендациями по данной проблеме [14; 60; 120; 276].

Среди проанализированных показателей ассоциированностью с постгоспитальными ССО обладал возраст старше 70 лет. Однако при ROC-анализе данный потенциальный предиктор продемонстрировал крайне низкую чувствительность прогноза, что подтверждает необходимость его дальнейшего изучения.

Завершая обсуждение данного раздела, отметим, что исследования, посвященные кардиальным осложнениям в поздние сроки после некардиохирургических операций, остаются крайне немногочисленными, хотя эта проблема имеет несомненное медицинское и социально-экономическое значение [338]. Наши данные, полученные в относительно небольшой выборке больных, демонстрируют актуальность исследуемой проблемы. Риск госпитальных и постгоспитальных кардиальных событий в плановой сосудистой хирургии достаточно высок. Вместе с тем, учитывая ограничения данного пилотного исследования, провели дальнейшее изучение проблемы для выработки алгоритмов оценки периоперационного состояния больных, обеспечивающих повышение точности прогноза.

Аспект практического внедрения клинических рекомендаций в повседневную работу медицинских организаций недостаточно представлен в современной литературе. В связи с этим нами было инициировано анкетирование специалистов в области анестезиологии и реанимации, работающих в Ярославле и прилежащих административных районах. Цель данной работы — выявление приверженности докторов к применению стратегий профилактики кардиоваскулярных событий при некардиальных хирургических вмешательствах. Результаты проведенного исследования указывают на то, что значительная часть опрошенных анестезиологов декларирует активное использование рекомендуемых подходов в клинической практике и высказывает уверенность в наличии необходимых ресурсов для их реализации в большинстве медицинских организаций области. Вместе с тем фактическое применение наиболее валидных и прогностически значимых инструментов исследования демонстрирует существенно ниже ожидаемую частоту их использования. Следует отметить, что, в то время как определение концентрации кардиоспецифических биомаркеров (натрийуретических пептидов и / или сердечного тропонина) предусматривает наличие специализированного лабораторного оборудования и связано с определенными финансовыми затратами, вычисление расчетных индексов риска является процессом, требующим минимальных временных ресурсов и не вносящим дополнительных расходов в совокупную стоимость медицинской помощи. Наиболее широко применяемым методом своевременной диагностики ССО ишемического генеза, остается электрокардиографический мониторинг. Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают литературные сведения о значительном распространении ЭКГ контроля в периоперационном периоде у пациентов в отечественных отделениях интенсивной терапии [227].

Данный опрос показал, что необходимы исследования, доказывающие информативность потенциальных предикторов в реальной клинической практике.

При дальнейшем комплексном сравнительном анализе информативности потенциальных предикторов ССО различных типов у больных, прооперированных на сосудах (проспективное когортное исследование), можно

констатировать, что совокупность клинических показателей, специальных расчетных индексов и лабораторных параметров позволяла прогнозировать возникновение кардиоваскулярных осложнений. Критическая особенность заключается в том, что для выбора оптимальной лечебно-диагностической стратегии анестезиолога-реаниматолога недостаточно располагать лишь сведениями об увеличенном риске манифестации осложнения. В каждой клинической ситуации важна точная количественная характеристика степени вероятности развития осложнения, которая зависит от качества прогностической способности потенциального предиктора [24; 234]. Данная способность прогностических показателей демонстрировала значительную вариативность.

Предиктором кардиальных осложнений стала сопутствующая ишемическая болезнь сердца, которая, согласно полученным нами данным, регистрируется у более чем 40 % пациентов изучаемой популяции. Ишемическая болезнь сердца представляется общепризнанным фактором, повышающим риск развития ССО и кардиальной смертности при внесердечных хирургических вмешательствах [48; 67].

Стратегия ведения пациентов с нестабильной формой ишемической болезни сердца и / или острым коронарным синдромом достаточно детально разработаны и получили отражение в соответствующих клинических рекомендациях [19; 60]. Тем не менее оптимальный подход к лечебно-диагностическому ведению больных со стабильной ИБС не может быть расценен как окончательно решенный. Согласно современным представлениям у асимптоматических пациентов с установленной ИБС расширение объема предоперационной диагностики **не требуется**, и возможно проведение запланированных некардиохирургических вмешательств, включая операции высокого кардиального риска [48; 60; 120; 208; 336]. В рекомендациях РКО [60] отмечено, что отсутствие в анамнезе и при объективном клиническом осмотре данных, указывающих на ишемическую болезнь сердца, не исключает наличие распространенного атеросклеротического поражения коронарного сосудистого русла, включая гемодинамически значимые стенозирующие поражения основного ствола левой

коронарной артерии. Систематическое применение у хирургических больных с ИБС функциональных нагрузочных проб, а также инвазивной и неинвазивной ангиографии, не рекомендуется. Но надо помнить, что эти состояния представляют серьезную опасность для жизнедеятельности пациента.

Согласно результатам нашего анализа, наличие изолированной ишемической болезни сердца или ее сочетание с хронической сердечной недостаточностью, несмотря на явно выраженное прогностическое значение, не обеспечивают достаточную точность при прогнозировании возникновения ССО. Это подтверждается сравнительно невысокими показателями чувствительности и специфичности (приблизительно 60 %) и не может служить самостоятельным фактором, определяющим тактику дальнейшего лечения больного. Вместе с тем данные варианты коморбидного фона создают обоснованные предпосылки для проведения углубленного клинико-диагностического обследования пациентов с целью идентификации дополнительных прогностических маркеров, обладающих большей информативностью при оценке риска развития ССО [120; 340].

Полученные нами данные подтвердили описанную в литературе связь функционального класса по ASA, указывающего на тяжелое или крайне тяжелое состояние больных с риском развития ССО. Однако при проведении ROC-анализа данный потенциальный предиктор терял свою значимость. Ранние попытки использовать функциональную оценку по ASA для оценки риска ССО, в том числе в сосудистой хирургии, были не всегда успешны [231; 240; 322]. Стоит напомнить, что во многих исследованиях отмечено, что шкала ASA изначально предназначена для оценки функционального класса больного, а не для прогнозирования ССО [70; 129; 240; 325]. В отечественной работе Заболотских И. Б. и соавторов отмечается важная роль данного показателя в прогнозировании неблагоприятных исходов в хирургии [14].

В работе Заболотских И. Б. операционная травматичность и масштабность вмешательства представляют собой определяющие детерминанты кардиоваскулярного риска [14]. Данная концепция связана с кардиальным риском — вероятностью развития острого коронарного события или кардиальной



летальности в течение месячного периода после хирургического вмешательства, превышающей пороговое значение 5 % [48; 60].

Анализ собственных результатов продемонстрировал ассоциацию между высокой категорией операционного риска и возникновением кардиоваскулярных осложнений. Однако при последующем статистическом анализе чувствительность данного параметра не превысила 50 %. Это явление, вероятнее всего, обусловлено выраженной зависимостью показателя от квалификации и опыта оперирующего специалиста. Целесообразным представляется включение данного аспекта в критерии отбора и исключения участников исследования. Травматичность хирургического вмешательства и сопряженный с ней риск развития осложнений демонстрируют значительную вариабельность как между различными учреждениями здравоохранения, так и среди отдельных хирургов, независимо от географического местоположения. Парадигма оценки кардиального риска оперативных вмешательств подвергается постоянному переосмыслению в научной литературе [93; 170; 190; 336]. Следует отметить, что согласно действующим отечественным и международным стандартам клинической практики к категории высокого кардиального риска относятся все виды сосудистых операций, за исключением процедуры эндартерэктомии сонной артерии. Настоящее наблюдение получило полное подтверждение в анализируемой когорте пациентов.

Некоторые клиницисты в качестве значимого предиктора ССО выделяют пожилой возраст, например старше 45, 60 или 65 лет [105; 322]. Существует большое количество работ, доказывающих, что у пожилых пациентов встречаемость ИБС и других сопутствующих кардиальных заболеваний выше [14; 19]. Возраст входит во многие индексы кардиального риска [60]. Однако, по нашим данным, при выполнении сосудистых операций возраст не имеет самостоятельной предикторной значимости.

В мире наблюдается устойчивый тренд на существенное увеличение возрастных рамок оперируемых больных, рассматриваемых в качестве группы риска кардиальных осложнений. В зоне риска пациенты 45 лет и старше, а при

операциях на сосудах в возрасте 18 лет и старше [120; 340]. Мы не смогли объективно оценить влияние возраста на риск кардиальных осложнений, так как он был одним из критериев включения-исключения в исследование.

Следующий блок для обсуждения — расчетные показатели или индексы кардиального риска [19; 48; 60; 336], включенные во все международные документы по данной проблеме.

По нашим данным, ИКР Lee и MICA ассоциировались с ССО. По многим клиническим исследованиям именно эти ИКР наиболее хорошо прогнозируют кардиальные осложнения [27; 60; 67; 85; 248; 369]. Однако исследование Мороза В. В. и соавторов [37] показало недостаточную предикторную значимость ИКР в отечественной клинике. Ряд зарубежных исследований публикует схожие данные [179; 248]. Индекс, предложенный Викторией Эдуардовной Хороненко, хорошо прогнозировал ССО у пожилых онкологических больных [76]. У больных, оперируемых на сосудах, прогностической значимости не подтвердил. ИКР AUB [Dakik 2020] не ассоциировался с ССО в нашем исследовании. Это можно объяснить тем, что из шести показателей, входящих в его состав, нами полноценно учитывались только четыре — мы не включали в исследование больных, прооперированных по экстренным показаниям, а все операции были сосудистого профиля.

По нашим данным, дискриминационная способность ИКР Lee оказалась неудовлетворительной. При проведении ROC-анализа значения чувствительность / специфичность у ИКР MICA были значимо выше и сбалансированнее, но были недостаточными для рутинного прогнозирования кардиальных осложнений [24; 234]. Расчет ИКР получает все больше неоднозначных оценок. Ряд показателей, входящих в ИКР, рассматривают как факторы риска в моновиде [120; 340].

Далее мы оценили возможность использования доступных для рутинного определения в любой клинике гематологических индексов ОНЛ и ОТЛ. Их оценка не прописана в клинических рекомендациях по данной проблеме.

Данные проведенного исследования продемонстрировали возможность применения гематологических показателей с целью идентификации пациентов с

сосудистой патологией, имеющих повышенный кардиальный риск. ОНЛ и ОТЛ обладали статистически значимой прогностической ценностью в отношении периоперационных кардиоваскулярных осложнений (композитного исхода). Предшествующие исследования указывали на то, что отклонение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в данной клинической ситуации служат предиктором как совокупного риска развития кардиоваскулярных осложнений, так и отдельных клинических форм неблагоприятного исхода — острого повреждения миокарда или кардиальной смертности, регистрируемых в различные интервалы периоперационного периода — от первых 72 часов до двух лет после операции [13; 14; 16; 309].

Значительный вызов в указанной области представляет собой выраженная гетерогенность пороговых критериев, определяющих высокий кардиальный риск. Установленное нами пороговое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам в исследуемой популяции пациентов оказалось ниже показателей, представленных в современной научной литературе. Выявленное пороговое значение в наибольшей степени соответствует описанному в предшествующих исследованиях неблагоприятному прогностическому значению отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 3 усл. ед. в контексте развития миокардиального повреждения в ранний послеоперационный период (первые трое суток) [155]. Схожие ПЗ были получены и в отношении различных ССО в течение месяца после операции [306]. В других работах на предикторную значимость в прогнозировании ССО указывает значение ОНЛ более 4 усл. ед. [309]. В сосудистой хирургии эта цифра еще выше. ПЗ более 5 усл. ед. указывает на риск развития летального исхода в течение двух лет после операции [255].

Несмотря на то что ОТЛ по результатам логистической регрессии ассоциировался с риском развития композитного исхода, при дальнейшем проведении ROC-анализа данный потенциальный предиктор терял свою значимость. Существуют данные, что ОТЛ более 204 условных единиц дискриминирует пациентов с ССО в течение месяца после операции, чувствительность / специфичность в данной работе составила 86 / 77 % [100]. У

больных, которым открыто или эндоваскулярно протезировали брюшную аорту, как высокие — более 163 усл. ед., так и низкие — менее 92 усл. ед., значения ОТЛ прогнозировали месячную летальность после операции [100].

Для уяснения механизмов функционирования нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного коэффициентов целесообразно рассмотреть ряд патофизиологических факторов, обуславливающих вариативность указанных показателей и влияющих на состояние гемостаза и сопряженные с ним патологические процессы. Современные исследования связывают повышение и понижение указанных индексов с инициацией воспалительного ответа и нарушениями в системе свертывания крови [254]. Элевация нейтрофильно-лимфоцитарного коэффициента рассматривается в качестве маркера интенсификации воспалительных процессов [254], в регуляторной функции которых нейтрофилы занимают ключевую позицию благодаря экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов и биологически активных медиаторов, а также активизации других компонентов иммунной системы. Лимфоциты, осуществляя модуляцию воспалительного ответа, демонстрируют протективное, в частности антиатеросклеротическое, действие [121], и динамика их содержания служит значимым прогностическим фактором у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного русла [269]. В условиях наличия у больного ишемической болезни сердца в анамнезе нейтрофилы реализуют не только регуляторные функции в воспалении, но также принимают участие в опосредованном протеазами и активными формами кислорода эндотелиальном повреждении [121]. Дисфункция эндотелия и количественные сдвиги тромбоцитарной популяции представляют собой ключевые патогенетические механизмы коагуляционных нарушений при ишемической болезни сердца и других нозологических форм кардиоваскулярной патологии [104].

По литературным данным, и увеличение, и значительное снижение тромбоцитарно-лимфоцитарного коэффициента могут служить индикатором развития осложнений и негативного исхода заболевания [100]. Тромбоциты, выполняя критическую функцию в механизмах тромбообразования,

одновременно обеспечивают поддержание структурной целостности сосудистого эндотелия и участвуют в модуляции воспалительных и иммунологических реакций [276]. Взаимоотношения между тромбоцитами и лимфоцитами характеризуются двусторонней регуляцией их функциональной активности. Активированные тромбоциты оказывают влияние на лимфоцитарные функции посредством прямого межклеточного контакта, а также через секрецию многообразного набора биологически активных соединений [224]. Накопленные научные доказательства, суммированные Витковским Ю. А. и соавторами, свидетельствуют о том, что взаимодействия между тромбоцитами и лимфоцитами являются общей патофизиологической составляющей в механизмах развития тромботических осложнений, воспалительных реакций, иммунологических дисфункций и атеросклеротических процессов [13].

Вышеуказанные характеристики гематологических отношений дают объяснение их прогностической роли в отношении развития ССО [83; 209; 301; 363]. Исходя из этого, логично было предположить наличие взаимосвязи между гематологическими индексами и выявленной коморбидной патологией. Тем не менее установить подобные статистические зависимости не представилось возможным, что может быть обусловлено специфическими характеристиками исследуемой популяции, в первую очередь наличием у всех хирургических пациентов атеросклеротических изменений магистральных сосудов, служивших показанием к выполнению оперативного вмешательства. Единственным значимым исключением явилась выявленная связь тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения с сахарным диабетом II типа, при котором наличие данного эндокринного заболевания ассоциировалось с низкими значениями гематологического индекса.

Этиологические механизмы данного феномена остаются недостаточно изученными. Дисрегуляция тромбоцитарного компонента гемостатической системы при сахарном диабете представляет собой активно изучаемую проблему современной клинической медицины [53]. В условиях сахарного диабета исследованы изменения функциональных характеристик тромбоцитарной

популяции [3]. Согласно имеющимся данным, тромбоцитопения, сопровождающаяся редукцией тромбоцитарно-лимфоцитарного показателя, у пациентов с сахарным диабетом является достаточно распространенным явлением и может рассматриваться в качестве риск-фактора при проведении интервенционных методов лечения ишемической болезни сердца [8]. Saienko Y. A. и соавторы отмечают увеличения количества лимфоцитов при СД [329]. Lareyre F. при СД отмечает тромбоцитопению [100]. Это ассоциируется с уменьшением величины тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения. Полученные сведения явно недостаточны для убедительного объяснения механизмов ассоциации сниженных значений тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения и сахарного диабета в популяции больных с сосудистой патологией.

Анализ причин отсутствия корреляционных взаимосвязей обоих гематологических показателей с различными индексами кардиального риска затруднен вследствие дефицита данных в современной научной литературе по прогнозированию сердечно-сосудистого риска при некардиальных хирургических вмешательствах [155; 306; 309] о соответствии значений гематологических индексов различным величинам индексов кардиального риска. Тем не менее тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение было ассоциировано с концентрацией NT-proBNP более 650 пг/мл, что достоверно свидетельствует о значительном риске развития периоперационных ССО [37; 364].

Целесообразно предположить, что относительное отсутствие статистической значимости тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения в прогнозировании кардиальных осложнений различной степени тяжести в определенной мере компенсируется его способностью к дискриминации пациентов, имеющих повышенный риск развития тяжелых кардиальных осложнений, что подтверждается существенным повышением концентрации NT-proBNP. В данном исследовании установлено, что все пациенты с выраженной элевацией биомаркера NT-proBNP (Me=1122 пг/мл) испытали серьезные кардиальные события, включая преходящую миокардиальную ишемию и нестабильность гемодинамики.

Возможность с помощью предоперационного тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения стратифицировать кардиальный риск представляет интерес не только для теоретической медицины, но и для практического клинического применения. Таким образом, указанные гематологические индексы могут функционировать как в качестве независимых маркеров повышенного сердечно-сосудистого риска, так и вспомогательных критериев отбора пациентов, требующих более тщательного, ресурсоемкого диагностического обследования.

Завершая рассмотрение данного вопроса, целесообразно подчеркнуть, что использование нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного коэффициентов представляет собой доступный и простой в применении метод выявления пациентов, подверженных высокому риску развития периоперационных ССО.

Кардиальные биомаркеры стали занимать центральное место в алгоритмах оценки риска ССО [120; 340; 385].

Одним из наиболее обсуждаемых биомаркеров в контексте стратегии минимизации сердечно-сосудистого риска является сердечный тропонин [120; 300; 340; 385]. Согласно полученным результатам, примененная методология определения сердечного тропонина I продемонстрировала неоднозначную прогностическую ценность. Количественные показатели данного маркера не продемонстрировали статистически значимой связи с возникновением ССО. Важно, что более 98 % наблюдений концентрация биомаркера находилась в пределах нормальных значений, а нормальный уровень сердечного тропонина I не является прогностическим фактором развития ССО. Вместе с тем у пациентов, у которых регистрировалось превышение референсного диапазона биомаркера, наблюдались ССО, что подчеркивает необходимость его систематического контроля. Вероятно, у данной группы больных имело место субклиническое миокардиальное повреждение [355], которое явилось основанием для переоценки целесообразности плановой хирургической коррекции.

Представляется целесообразным заключить, что содержание сердечного тропонина I в сыворотке крови, определенное с использованием примененной

методики низкой чувствительности, функционирует не столько в качестве прогностического инструмента оценки сердечно-сосудистого риска, сколько в качестве диагностического критерия для выявления противопоказаний к операции, а также для своевременного обнаружения послеоперационных осложнений [340; 385].

Подводя итог данному разделу, необходимо отметить, что указанное выше заключение корректно исключительно к использованной нами иммуноферментной лабораторной процедуре определения сердечного тропонина I. Методологические подходы к определению сердечного тропонина не стандартизированы, и результаты определения биомаркера могут существенно различаться в зависимости от лаборатории, по референтным значениям и аналитической чувствительности [346]. Имеются основания предполагать, что при применении высокочувствительных методик определения концентрации сердечного тропонина можно выявить его прогностическую значимость даже при значениях, не превышающих верхнюю границу нормы, но обладающих существенной дискриминационной способностью в отношении развития ССО [355].

Приступая к обсуждению кардиального биомаркера NT-proBNP, важно отметить, что именно его предоперационное значение, превышающее 218 пг/мл, обладало наилучшей дискриминационной способностью в отношении периоперационных ССО. Значения чувствительности и специфичности биомаркера были сбалансированными, превышали 80 %, что однозначно обеспечивает надежное качество прогноза.

Интенсификация внимания к диагностическому и прогностическому потенциалу натрийуретических пептидов В-типа и его N-терминального предшественника в различных клинических контекстах за последнее десятилетие обусловлена их универсальностью и способностью характеризовать функциональное состояние миокарда при разнообразной кардиоваскулярной патологии. Помимо механического растяжения кардиомиоцитов индукцией синтеза BNP служат миокардиальная ишемия, воспалительные процессы,



окислительный стресс, определенные циркулирующие биогенные вещества и другие факторы [232]. Миокардиальная ишемия, включая субклинические ее формы, сопровождается активацией гена, кодирующего синтез BNP [178; 208]. При ряде нозологических форм кардиоваскулярной патологии идентифицированы генетические детерминанты модификации синтеза BNP [194]. Данный факт может обуславливать высокую чувствительность и специфичность указанной категории биомаркеров, отражающих индивидуальные, персонифицированные функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы у отдельного пациента.

Рутинный мониторинг NT-proBNP в российской клинической практике сопряжен с рядом особенностей, связанных с тем, что референтные диапазоны и пороговые уровни биомаркера, определяемые методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием отечественных реагентов, примерно на 1,5 порядка ниже соответствующих величин, получаемых при иммунохемилюминесцентном методе. В международных клинических рекомендациях прогностически значимым уровнем NT-proBNP считаются значения порядка 350 пг/мл [120; 340; 385], что существенно превышает пороговую значимость у исследуемой когорты пациентов. Таким образом, при интерпретации содержания NT-proBNP в крови необходимо располагать информацией о примененной лабораторной методике и соответствующих ей актуальных референтных значениях показателя.

Многофакторный регрессионный анализ, проведенный на завершающем этапе исследования, выявил независимую предикторную ценность выполнения операции с высоким кардиальным риском и исходного уровня NT-proBNP в плазме крови. Полученные данные согласуются с актуальными международными рекомендациями, предусматривающими определение концентрации BNP/NT-proBNP у пациентов всех возрастных групп старше 18 лет, подлежащих сосудистым вмешательствам. В соответствии с этими рекомендациями указанный биомаркер позиционируется как ключевой инструмент стратификации

кардиального риска. Результаты проведенного исследования позволяют подтвердить целесообразность и обоснованность данного подхода.

Литературные данные относительно распространенности и величины повышения концентрации NT-proBNP в различных клинических сценариях, релевантных для анестезиологии и реаниматологии, демонстрируют существенную вариабельность [10; 25; 52; 54; 57]. Выявленная в настоящем исследовании доля пациентов с супранормальными предоперационными значениями NT-proBNP (27,1 %) коррелировала с показателями распространенности данного маркера в популяции больных, подлежащих некардиохирургическим операциям [307]. В группах пациентов высокого кардиального риска, направляемых на сосудистые хирургические вмешательства, частота регистрации повышенного уровня биомаркера составляет от 44 до 48 % [201; 264].

Предоперационная концентрация биомаркера не продемонстрировала статистически значимой корреляции с возрастом пациентов и уровнем креатинина, что позволяет заключить об отсутствии необходимости введения соответствующих коэффициентов коррекции при интерпретации NT-proBNP в данной клинической ситуации, в отличие от рекомендаций при верификации хронической сердечной недостаточности [216]. Примечательно, что в современных алгоритмах стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов, планируемых на некардиохирургические вмешательства, применение корректирующих факторов (возраст, пол и пр.) к пороговым значениям NT-proBNP не предусмотрено [120; 340; 385].

Обнаруженная умеренная степень корреляционной связи между NT-proBNP и ИКР Lee свидетельствует о наличии независимой прогностической ценности каждого из этих показателей. В литературе отмечается, что включение информации об уровне биомаркера в комплексную оценку наряду с индексом Lee и альтернативными шкалами риска существенно увеличивает диагностическую точность прогнозирования ССО при некардиохирургических операциях [167; 273]. Согласно результатам проведенного многофакторного регрессионного

анализа, дискриминационная способность NT-proBNP в отношении сердечно-сосудистых событий превышает таковую для индекса Lee, тогда как последний при использовании данного метода статистического анализа утрачивает свою прогностическую значимость. Вместе с тем полученные результаты не служат основанием для исключения традиционных индексов из клинической практики.

При интерпретации результатов определения NT-proBNP целесообразно в первую очередь рассмотреть его роль в оценке сердечно-сосудистого риска на различных этапах хирургического лечения. Установленное в исследовании пороговое значение NT-proBNP более 218 пг/мл обладало высокой чувствительностью и специфичностью в предсказании развития ССО на дооперационном этапе, что находится в полном согласии с позицией большинства специалистов, занимающихся изучением данной проблемы [201; 273; 307; 319; 340; 357; 385]. Отсутствие у NT-proBNP прогностической ценности в отношении сердечно-сосудистых событий, госпитальной и отдаленной летальности у пациентов категории высокого кардиального риска упоминается в литературе исключительно редко [50; 360]. Данные единичные сообщения не оказывают влияния на сложившуюся положительную оценку BNP/NT-proBNP как высокоинформативных маркеров при стратификации сердечно-сосудистого риска [167].

Важной проблемой является тот факт, что в некоторые клинические рекомендации по стратификации кардиального риска в некардиальной хирургии включены определенные предоперационные значения биомаркера NT-proBNP, указывающих на риск развития неблагоприятного кардиального события [120; 340; 385]. Вопрос определения оптимальных «отсечных» точек для выявления пациентов с повышенным кардиальным риском остается предметом постоянного научного интереса [183; 307; 319]. Вместе с тем данные зарубежной литературы, содержащие количественные характеристики содержания BNP и NT-proBNP, не во всех случаях допускают прямое применение в условиях отечественного здравоохранения. Для надлежащего клинического применения диагностических пороговых значений биомаркеров требуется учитывать метрологические

характеристики используемых лабораторных методик, различающихся в зависимости от производителя реактивов [183]. С учетом этих обстоятельств полученное пороговое значение превышало верхний предел нормального диапазона на 9–10 %, что соответствует категории умеренного повышения концентрации биомаркера, выделяемой в качестве независимого фактора риска ССО в данных международных исследований и клинических руководств [120; 263; 293; 340; 385].

Непростой задачей является обсуждение значений NT-proBNP в послеоперационном периоде. У 40–50 % пациентов, перенесших некардиохирургические вмешательства, выявляют повышение данного биомаркера [201; 307]. Полученные нами результаты на втором этапе исследования соответствуют данному диапазону. Однако пороговые значения биомаркера, имеющие прогностическое значение для развития ССО в указанный период, характеризуются значительной вариабельностью. В большинстве научных работ надлежащую дифференциацию пациентов с осложнениями обеспечивали пороговые значения NT-proBNP, превышавшие верхний предел нормы в 2,5–3 раза [201; 262; 263]. В некоторых публикациях подчеркивалась ассоциация ССО исключительно с экстремально высокими концентрациями биомаркера [360; 365]. Напротив, результаты других исследований продемонстрировали, что увеличение кардиального риска начинает регистрироваться уже при умеренном возвышении уровней NT-proBNP [201; 357]. Согласно нашим наблюдениям, установленное пороговое значение более 281 пг/мл в послеоперационном периоде превышало верхнюю границу нормального диапазона на 40 %, что соответствует результатам указанных авторов [201; 357].

Динамика концентрации NT-proBNP в процессе хирургического вмешательства требует самостоятельного рассмотрения, поскольку имеющиеся в литературе данные содержат существенные противоречия. В большинстве опубликованных работ документировано повышение медианных концентраций NT-proBNP в первые сутки после некардиохирургических процедур в 1,5–3,5 раза [52; 262; 264; 313; 360; 365]. Результаты нашего исследования также

продемонстрировали увеличение медианного значения биомаркера на втором этапе более чем в 2,7 раза. В то же время немногие авторы сообщают об отсутствии либо минимальных изменениях концентраций NT-proBNP в периоперационном периоде [50; 57; 65]. Некоторые исследователи указывают на то, что выраженность динамики биомаркера различается в зависимости от клинического исхода: при развитии ССО она составляет 90 %, тогда как при неосложненном течении послеоперационного периода — около 50 % [262]. Однако при специальном анализе периоперационных изменений NT-proBNP у пациентов без признаков кардиального риска во время плановых неосложненных операций отмечено увеличение показателя более чем в пять раз [266].

При анализе этих результатов необходимо акцентировать внимание на фундаментальных патофизиологических аспектах синтеза и действия BNP и NT-proBNP, что является обязательным условием для корректной оценки полученных данных. BNP вырабатывается миокардом как при физиологических, так и при патофизиологических состояниях. Данный гормон обеспечивает комплекс биологических эффектов: интенсифицирует натриурез и диурез, регулирует водно-электролитный гомеостаз, угнетает функционирование симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и объем циркулирующей крови, принимает участие в регуляции метаболических процессов (липидный и углеводный метаболизм) и проявляет противовоспалительные эффекты [188; 332; 337]. Внутриклеточная сигнализация натрийуретического пептида реализуется преимущественно через систему циклического гуанозинмонофосфата [297], который в отношении множества биологических эффектов функционирует как физиологический антагонист и модулятор циклического аденозинмонофосфата [186]. Помимо механического растяжения кардиомиоцитов ключевыми триггерами, стимулирующими возрастание кровяных концентраций BNP и NT-proBNP, являются катехоламины, ангиотензин II, эндотелин, провоспалительные цитокины, а также гипоксические и ишемические поражения миокарда [111; 188; 331]. Указанные факторы могут воздействовать как непосредственно через

активацию генной экспрессии, регулирующей синтез натрийуретического пептида, так и опосредованно, посредством изменения условий метаболизма и электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах [111; 205]. Следовательно, если предоперационное возвышение BNP и NT-proBNP традиционно рассматривается в качестве достоверного предиктора периоперационных ССО, то прогностическое значение послеоперационного прироста концентраций биомаркеров остается предметом неоднозначной интерпретации.

У пациентов с интактным миокардом повышение концентрации BNP/NT-proBNP в крови после неосложненных оперативных вмешательств может рассматриваться как вариант нормы [266]. Имеются работы, где описано существенное повышение НУПов у спортсменов [122; 265].

Вероятно, в послеоперационном периоде у лиц с нормальной сократительной функцией миокарда происходят транзиторные изменения эндокринной функции сердца. Хирургическая травма инициирует комплекс нейроэндокринных и метаболических реакций [337], способных прямым и опосредованным путем воздействовать на миокард и его эндокринный аппарат. Сдвиги водного баланса, стресс-реакция ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, системная воспалительная реакция стимулируют выработку натрийуретического пептида [188; 357]. В этих условиях повышенный уровень биомаркеров демонстрирует реакцию нейроэндокринной системы и изменение метаболизма в ответ на хирургический стресс. Риск развития ССО с этим не связан [92; 266]. В связи с этим точная интерпретация периоперационных колебаний данных биомаркеров представляет определенные сложности. Так, в хирургии сердца попытки использовать повышение уровней НУП в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования риска осложнений оказались неэффективными, что связывают со снижением специфичности маркера в условиях значительной операционной агрессии [92].

Сниженный или совсем минимальный прирост секреции мозгового НУП в ответ на хирургическую агрессию может служить не благоприятным маркером, а отражать нарушение ауторегуляторных механизмов гемодинамики вследствие

компрометации функционального состояния миокарда и его эндокринного аппарата. При многих кардиальных патологиях, характеризующихся существенной перегрузкой сердечной мышцы, низкие концентрации исследуемых биомаркеров несут крайне неблагоприятный прогностический смысл [230; 237; 349]. В ряде исследований описывается, что у некардиохирургических пациентов с нарушенной сократимостью миокарда послеоперационный рост содержания NT-proBNP может быть редуцирован или вовсе отсутствовать [57; 65]. Механизмы данного феномена на настоящий момент остаются недостаточно раскрытыми и продолжаются попытки изучения данной проблемы.

В 2013 году была описана высокая корреляционная связь между значениями NT-proBNP до и после операции [313]. Согласно полученным результатам, концентрации биомаркера на этапах исходного обследования и послеоперационного периода демонстрировали тесную взаимозависимость. Превышающие верхнюю границу нормы концентрации NT-proBNP в раннем послеоперационном периоде выявлялись преимущественно у пациентов с предшествующим повышением данного показателя, характеризующихся потенциальным риском ССО. Полученные нами результаты позволяют заключить, что супранормальные послеоперационные значения биомаркера детерминированы главным образом не адаптивной реакцией миокарда на операционный стресс, а исходно повышенным уровнем показателя. Дополнительно отмечено, что предсказательная способность статистических моделей на обоих этапах исследования была сопоставима. Данные обстоятельства обосновывают возможность использования послеоперационного определения NT-proBNP как диагностического инструмента. Верификация в ранний послеоперационный период значений показателя, превышающих референсные пороги, может указывать на реализовавшийся высокий риск ССО либо свидетельствовать об их субклиническом течении. В такой клинической ситуации показаны интенсивные методы наблюдения (определение кардиоселективных маркеров некроза миокарда, ЭКГ, эхокардиография), согласно современным рекомендациям экспертных сообществ [120; 340]. Однако на текущий момент

отсутствуют достаточные доказательства целесообразности обязательного рутинного мониторингирования BNP/NT-proBNP после некардиальных хирургических операций [167]. Послеоперационное определение BNP/NT-proBNP представляется обоснованным у пациентов высокого риска развития осложнений, в особенности при отсутствии предоперационного анализа концентрации биомаркера.

К моменту выписки пациентов биомаркер сохранял статистическую ассоциацию с перенесенными ССО, однако пороговое значение находилось в диапазоне референтных величин, что создает определенные сложности при клинической интерпретации полученных результатов. Отдельные исследовательские работы демонстрируют, что повышенные концентрации биомаркера на этапе выписки являются значимым предиктором кардиальных осложнений и летальности от кардиоваскулярной патологии на протяжении длительного времени — года и более [263; 367]. Вместе с тем знания относительно предикторной ценности послеоперационных значений НУПов в отношении развития ССО после выписки больного из стационара (через месяц, через год) остаются недостаточными [167]. Возможности установления прогностической роли биомаркеров в данной клинической ситуации требуются специализированные проспективные исследования, которые мы провели и обсуждаем чуть далее.

Полученные нами данные демонстрируют значимую предиктивную ценность предоперационной концентрации NT-proBNP в стратификации риска развития кардиальных осложнений, обосновывая целесообразность его систематического применения в клинической практике. Установленная корреляционная зависимость между послеоперационными показателями NT-proBNP и возникновением ССО в настоящее время недостаточна для рекомендации регулярного контроля биомаркера в послеоперационном периоде хирургического вмешательства. Это задача следующих исследований.

В следующем разделе исследования мы провели сравнительный анализ определения НУПов с помощью различных лабораторных методик, традиционно



используемых за рубежом и нашей отечественной. При анализе различий в методологии определения NT-proBNP следует учитывать, что установленная в нашем исследовании точка отсечения биомаркера до операции во второй серии соответствовал концентрациям 300–350 пг/мл, традиционно рассматриваемым в качестве критериев риска развития ССО при проведении некардиальных оперативных вмешательств [120; 311; 385]. Показатель NT-proBNP до операции в первой серии исследования продемонстрировал 1,5-кратное снижение относительно этого значения, что требует детального анализа этиологических факторов.

В рамках международных клинических протоколов, определяющих тактику минимизации периоперационного кардиального риска при некардиальных оперативных процедурах, приводятся значения NT-proBNP, полученные посредством широко распространенных в мировой практике иммунохимических методов детекции. При применении указанных методологий верхний предел нормативных показателей биомаркера колеблется в пределах 300–400 пг/мл в зависимости от возрастных характеристик пациентов, особенностей сопутствующей патологии или может быть еще выше. Существуют метаанализ, интегрировавший данные определения NT-proBNP с использованием трех коммерчески доступных аналитических платформ [328]. Он показал, что пороговое значение биомаркера, соответствующее высокой степени риска периоперационных ССО, находился в диапазоне 200–800 пг/мл, однако авторы не предложили однозначного объяснения наблюдаемой вариативности результатов.

Согласно полученным результатам, точка отсечения NT-proBNP<sub>1</sub> первой серии практически соответствовало верхнему пределу нормативного диапазона ( $\leq 200$  пг/мл), установленному производителем отечественного набора реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа в сопроводительной документации. При такой установке референсных границ логично предположить возможность определения более низкого скринингового порога для идентификации риска развития ССО в условиях некардиальных оперативных вмешательств. С целью верификации данного предположения был проведен

ROC-анализ показателей NT-proBNP<sub>1</sub> первой серии в отношении параметров второй серии, превышающих значение 350 пг/мл (Рисунок 1). Площадь под кривой составила 0,958 (95 %-ный ДИ 0,89–0,99;  $p < 0,0001$ ), что характеризовало модель как обладающую отличным дискриминационным потенциалом. Превышение уровня биомаркера во второй серии свыше 350 пг/мл предсказывалось пороговым значением NT-proBNP<sub>1</sub> первой серии  $> 206$  пг/мл при чувствительности / специфичности 91 / 89 % (95%-ный ДИ 76,9–98,2% / 78,8–95,5 %). Установленное пороговое значение показало практическое совпадение с критерием, выявленным при прогнозировании развития ССО в условиях реальной клинической практики (см. Таблицу 5.3 в главе 5).

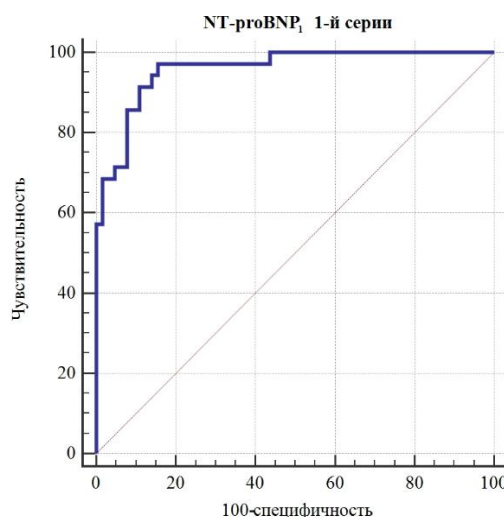


Рисунок 1 — ROC-кривая, отражающая разделительную способность NT-proBNP<sub>1</sub> 1-й серии в отношении значений NT-proBNP<sub>1</sub> 2-й серии  $\geq 350$  пг/мл

Наши результаты дают основание полагать, что ПЗ более 350 пг/мл из клинических протоколов соответствует значению около 200 пг/мл при использовании иммуноферментного анализа. Возможно, эти данные необходимо учитывать при составлении клинических рекомендаций, так как зачастую в них попадают пороговые значения, пенесенные из зарубежных протоколов. Это может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты и, как следствие,

существенно снижать авторитет данных маркеров в глазах простых практических специалистов.

В отечественном документе по периоперационному ведению больных с ХСН [49] есть рекомендация по оценке НУП для оценки риска неблагоприятных исходов. Однако для интерпретации результатов его авторы предлагают ориентироваться на значение 125 пг/мл, указанное в других протоколах по диагностике и идентификации пациентов с ХСН [23; 78; 94; 168; 199].

Использование отечественных наборов реагентов в иммуноферментном анализе создает риск неадекватной интерпретации значений NT-proBNP как в анестезиолого-реаниматологической, так и в кардиологической практике. Данные обстоятельства позволяют предположить, что пороговое значение концентрации NT-proBNP, установленное на уровне 125 пг/мл в качестве диагностического критерия хронической сердечной недостаточности [23; 78], может быть эквивалентно значительно более низким абсолютным показателям при использовании отечественных аналитических систем.

Указанное выше предположение прошло статистическую проверку. Проведенный ROC-анализа значений дооперационного NT-proBNP первой серии в отношении значений NT-proBNP второй серии более 125 пг/мл (Рисунок 2). В результате прогностическая модель была отличного качества (ППК 0,915; 95 %-ный ДИ 0,77–0,98;  $p < 0,0001$ ). Значение биомаркера во второй серии более 125 пг/мл предсказывалось точкой отсечения NT-proBNP<sub>1</sub> первой серии более 56 пг/мл с чувствительностью-специфичностью 89–88 % (доверительный интервал 65,3–98,6 / 63,6–98,5 %).

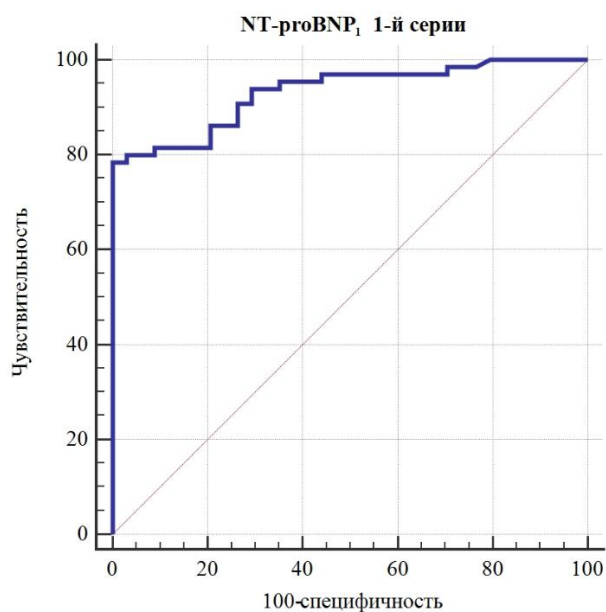


Рисунок 2 — ROC анализ, отражающий разделительную способность NT-proBNP<sub>1</sub> первой серии в отношении значений NT-proBNP<sub>1</sub> второй серии более 125 пг/мл

Резюмируя данный раздел, полученные данные подтвердили нашу гипотезу. Для выявления пациентов с ХСН нужно уточнить пороговые значения, а также вид используемой лабораторной методики.

Еще одним спорным моментом при интерпретации результатов анализа натрийуретических пептидов В-типа может служить сравнение показателей BNP и NT-proBNP в одной и той же пробе плазмы крови. Концентрационное значение NT-proBNP в образце должно постоянно существенно превышать концентрацию биологически активного пептида [175; 199; 252]. Одинаковые концентрации или даже инверсия их соотношения в большинстве случаев является проявлением преаналитических ошибок [175]. Представляется вероятным, что более низкие нормативные границы при использовании твердофазного иммуноферментного метода детекции также способны обуславливать появление атипичных результатов, когда показатель NT-proBNP в анализируемом образце окажется ниже концентрации BNP. Подобные находки не должны быть расценены как установленная закономерность.

Логично предположить, что более низкие показатели NT-proBNP в первой серии при выполнении анализа Бланда-Альтмана, а также при оценке периоперационной кинетики биомаркера и его предиктивной способности в прогнозировании ССО были связаны с различиями применяемых аналитических методологий. Тем не менее комплексное исследование продемонстрировало адекватную воспроизводимость и очевидную клиническую значимость количественного определения биомаркера посредством твердофазного иммуноферментного метода.

На основании полученных результатов представляется возможным сформулировать ряд положений, целесообразных для соблюдения при внедрении лабораторной диагностики NT-proBNP с использованием отечественного набора реагентов для твердофазного иммуноферментного анализа в рутинную практику анестезиологии и реаниматологии:

1. При работе с данным биомаркером интерпретация лабораторных результатов докторами возможно только после ознакомления с референсными значениями, принятыми в лаборатории в зависимости от используемого аналитического набора.

2. Недопустимо проводить сравнение результатов, определенных различными лабораторными методиками (твердофазной иммуноферментной и иммунохемилюминесцентной).

3. При условии, что нормальный диапазон биомаркера, согласно документации отечественного производителя, составляет от 0 до 200 пг/мл, следует отказаться от ориентирования на пороговые критерии биомаркера, содержащиеся в международных клинических протоколах.

4. Не рекомендуется сравнивать показатели определения НУП, полученные в различных медицинских организациях, при отсутствии полной информации о нормативных границах использованных аналитических методик.

5. В случае установления верхнего предела нормальных показателей NT-proBNP в 200 пг/мл в качестве рекомендуемого порогового уровня биомаркера, характеризующего увеличенный риск развития ССО при

некардиальных оперативных вмешательствах, целесообразно использовать пороговое значение концентрации в плазме крови более 200 нг/мл.

Далее обсудим современные возможности фармакологической кардиопротекции у больных в некардиальной хирургии.

Переходя к анализу кардиопротективной эффективности сукцината при сосудистых вмешательствах у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, следует подчеркнуть, что данная область остается недостаточно исследованной. Предпосылками для инициирования настоящей научной работы явились литературные свидетельства о кардиопротективном потенциале сукцинат-содержащих фармакологических средств в иных клинических контекстах. В доступной литературе описано, что парентеральное введение цитофлавина в ходе малоинвазивных хирургических процедур сопровождается редукцией количества интраоперационных критических эпизодов, стабилизацией гемодинамических показателей, урежением сердечного ритма и предупреждением различных реакций кровообращения [42]. Снижение вариативности показателей частоты сердечных сокращений и артериального давления достигается при использовании указанного лекарственного средства в рамках комплексной медикаментозной коррекции у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертензивным поражением миокарда [21]. Исследователи предположили, что цитофлавин оказывает позитивное влияние на высшие уровни регуляции функции сердечно-сосудистого аппарата и состояние нейрогуморальной регуляции [21].

Доказательства кардиопротективного действия препарата были установлены в ходе проведения чрескожных коронарных вмешательств при остром инфаркте миокарда. Так, Переверзев Д. И. и соавторы установили, что введение сукцинат-содержащего препарата перед восстановлением коронарного кровотока снижает интенсивность ишемически-реперфузионного повреждения. Клинически это проявляется меньшим количеством аритмий, более низкой концентрацией тропонина и креатинфосфокиназы у таких пациентов. Кроме того, при проведении эхокардиографии улучшаются основные показатели сократительной способности [46; 47]. Параллельно установлено, что применение

препарата в указанной клинической ситуации приводит к снижению плазменной концентрации вторичных продуктов липопероксидации и усилению функциональной активности эндогенной антиоксидантной защиты [47]. При выполнении операций на сердце введение цитофлавина перед удалением зажима с аорты стабилизировало гемодинамику и показатели кислотно-щелочного состава крови [4; 40].

К сожалению, все вышеперечисленные положительные эффекты сукцината не подтвердились в нашей работе. В исследуемых группах количество ССО, в том числе аритмий и больных с нестабильной гемодинамикой, не отличалось. Также мы не наблюдали различий в концентрации сТп. Наблюдаемое небольшое повышение НУП после операции в группе сравнения (без введения сукцинат-содержащего препарата) и его отсутствие у пациентов, получивших цитофлавин, не может служить подтверждением кардиопротекции. Как мы уже обсуждали выше, динамика NT-proBNP после операции может быть физиологической реакцией на хирургический стресс и не связана с кардиопротективным действием или его отсутствием.

Молекулярные основы возможной цитофлавиновой кардиопротекции остаются в значительной мере теоретически обоснованными предположениями. Некоторые авторы предполагают, что компоненты препарата — инозин, рибофлавин и никотинамид — могут участвовать в механизмах клеточной защиты кардиомиоцитов [6; 46]. Вместе с тем данный механизм действия препарата не получил экспериментального подтверждения. Преимущественно рассматривается роль сукцината как фактора восстановления энергетического метаболизма клетки [43]. Сукцинат представляет собой промежуточный метаболит окислительного декарбоксилирования в цикле Кребса. Сукцинат появляется при трансформации сукцинил-коэнзима А, далее он переходит в фумарат. Трансформация сукцината происходит под действием сукцинатдегидрогеназы — мультисубъединичным протеиновым комплексом внутренней мембраны митохондрий. Комплекс II функционирует в обоих звеньях энергетического метаболизма — в цикле трикарбоновых кислот и в цепи

транспорта электронов [12; 66]. При угнетении активности электронного транспорта в митохондриальной дыхательной цепи комплекс II способен поддерживать процессы окислительного фосфорилирования благодаря прямой передаче электронов с молекулы сукцината на убихинон [66; 359].

Помимо того, сукцинат участвует в регуляции многочисленных метаболических путей (катаболизм аминокислот, синтез гемопroteинов, утилизация кетоновых тел и прочие процессы) и функционирует в качестве биологического сигнала. Шемарова И. В. подробно рассматривает молекулярные основы процессов кардиопротекции, и в них внеклеточный сукцинат, взаимодействуя с рецептурным комплексом на плазматических мембранах кардиомиоцитов, влияет на процесс гипоксии [84; 381]. После присоединения сукцината к комплексу активизируется нутриклеточный сигнальный каскад регуляции специфических процессов экспрессии генов [381]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что сукцинат-опосредованные сигнальные механизмы принимают участие в биохимической адаптации сердечной мышцы к острым гипоксическим состояниям и к развитию хронической ишемической болезни [84].

Роль сукцината в снижении риска развития инфаркта миокарда (из-за ишемически-реперфузионного повреждения миокарда) изучена недостаточно. Sakamoto M. и соавторы в эксперименте доказали протективный эффект сукцината при ишемически-реперфузионном повреждении [330]. Они установили восстановление сократительной функции миокарда после ишемии в группе, где использовался сукцинат-содержащий раствор, по сравнению с контролем. В качестве биомаркеров они использовали аденозинтрифосфат и фосфокреатин, концентрация которых была ниже в группе сукцинат-содержащей перфузионной среды. Liu H. и соавторы показали, что высокое содержание сукцината в кардиомиоцитах активирует белок-киназу B — ферментный комплекс, регулирующий внутриклеточную передачу сигналов, контролирующих развитие некротических и апоптотических процессов при ишемически-реперфузионном стрессе [317]. Усиление активности указанного фермента ограничивает масштабы миокардиального повреждения. В еще одной публикации улучшение



метаболической активности проявилось возрастанием содержания ФК в гомогенатах ишемизированного миокарда при воздействии цитофлавина при сохранении неизменными концентраций АТФ [6]. Продемонстрировано, что сукцинат может модифицировать энергетический метаболизм путем активирования анаплеротических процессов — восполнения пула субстратов цикла трикарбоновых кислот [348]. Значение данного механизма в условиях ишемически-реперфузионного воздействия на миокард остается неопределенным.

Одновременно интенсивно обсуждается проблема накопления сукцината внутри клетки в период ишемии и его потенциально негативное воздействие в начальной фазе реперфузии [359]. Предполагается, что повышенная концентрация сукцината при восстановлении кровотока может значительно ускорить электронный транспорт в комплексе II и интенсифицировать генерацию активных кислородных радикалов, оказывающих деструктивное действие на миокардиальную ткань [241; 359]. В работе 2022 года Milliken A. S. и соавторы упоминают и другие механизмы защиты от ишемически-реперфузионного повреждения с помощью сукцината [241].

Продолжают проводить много исследований, которые указывают на то, что сукцинат может быть предиктором летальности у критических пациентов и оказывать как положительное, так и отрицательное действие [84; 294; 381]. Например, установлено, что при тяжелых травматических повреждениях повышение содержания сукцината в крови коррелирует с неблагоприятным исходом [294]. С учетом изложенного невозможно дать однозначный ответ на вопрос о присутствии кардиопротективного механизма действия сукцината и его молекулярной основе.

Ограничением нашего исследования являлось то, что оно проводилось среди пациентов, которым выполняли сосудистые операции. Возможно, существуют определенные особенности применения данного лекарственного препарата у других когорт некардиохирургических больных.

При анализе полученных данных, касающихся эффективности фосфокреатина, следует подчеркнуть, что в медицинской литературе представлен

значительный объем исследований в области кардиологии и кардиохирургии [73; 219]. Данный препарат пытаются применять в процессе реабилитации больных с COVID-19 [29], в фундаментальных исследованиях [187]. Стоит сказать, что в хирургической практике, а особенно в областях, не связанных с сердцем, применяется он не так часто. В отечественной практике существует опыт применения фосфокреатина в торакальной [1] и абдоминальной [16] хирургии. Достаточно давно были попытки использовать данный препарат у сосудистых больных [238]. За годы исследования фосфокреатина стали хорошо исследованы кардиопротективные эффекты фосфокреатина [33]. В некардиальной хирургии подчеркивают теоретические обоснования потенциального назначения данного лекарства и резюмируют необходимость проведения дальнейших исследований [74; 86].

Проведено большое количество экспериментальных работ, где изучались эффекты эндогенного и экзогенного фосфокреатина [62; 344; 350]. Доказана его ключевая роль в биоэнергетике кардиомиоцитов.

Биохимический путь данного субстрата рассмотрим далее. Фосфокреатин служит субстратом креатинкиназного процесса — реакции восстановления аденозинтрифосфата (АТФ) из аденозиндифосфата (АДФ) и фосфокреатина. В результате помимо образования АТФ формируется креатин, который на митохондриальной мембране захватывает высокоэнергетическую фосфатную группу, обеспечивая циклический характер процесса. В 1981 году Bessman S. P. описал роль фосфореатинового челнока. В своей работе он отметил неопределимую роль фосфокреатина в переносе фосфатных групп от митохондрий к сократительному аппарату миоцитов [112]. Креатин и соотношение его фосфорилированной формы к невосстановленному креатину участвуют в регуляции функционального состояния интегрированного митохондриально-связанного комплекса — митохондриальной интерактосомы, представляющей собой многокомпонентную ферментную систему, которая обеспечивает метаболизм нуклеотидного пула и транспортировку энергии от митохондрий к сайтам ее использования в клетке [62; 350].

Фосфокреатин как макроэргическое соединение функционирует в качестве биологического регулятора, модулирующего активность ферментативных систем, локализованных как на сарколемме, так и во внутриклеточном пространстве [62; 344; 349; 350; 384]. Фосфокреатин осуществляет ингибицию активности сарколеммальной 5'-нуклеотидазы, чрезмерное возбуждение которой обуславливает деградацию адениннуклеотидов (гидролиз аденозинмонофосфата с образованием аденина) и необратимую экструзию аденина из клеточного пространства, что приводит к невозможности ресинтеза аденозинтрифосфата. Кроме того, фосфокреатин способствует снижению АДФ-опосредованного торможения ферментативных систем, задействованных в биосинтезе адениннуклеотидов, а также уменьшает активность протеолитических ферментов, катализирующих деградацию мембранных фосфолипидных структур [62; 292].

Экзогенный фосфокреатин, поступивший в системный кровоток, инициирует каскад многоуровневых эффектов как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве. Реализация внутриклеточных механизмов действия предполагает трансмембранный транспорт молекул фосфокреатина через плазматическую мембрану кардиомиоцитов. Способность к осуществлению такого транспорта была подтверждена в экспериментальных исследованиях с применением радиоактивно-меченого фосфокреатина. Hearse D. J. и соавторы, а затем Y. J. Woo и соавторами установили, что введение фосфокреатина приводит к повышению его концентрации во внутриклеточном компартменте [134; 198]. Однако интенсивность аккумуляции радиоактивно-меченого фосфокреатина в ткани миокарда недостаточна для полного объяснения степени увеличения внутриклеточного пула аденозинтрифосфата [62; 350]. Установлено, что приблизительно 40 % прироста концентрации аденозинтрифосфата обусловлено поступлением в миокардиальную ткань его метаболита — креатина, синтезируемого в сыворотке крови [290]. Помимо того, восстановление энергетических процессов в условиях ишемического повреждения и последующей реперфузии может быть опосредовано подавлением активности 5'-нуклеотидазы, что не предполагает необходимости трансцитоплазматического проникновения

фосфокреатина в цитоплазматический компартмент кардиомиоцита [62; 343; 350]. Принципиально значимо, что на интактный неповрежденный миокард препарат оказывает минимальное воздействие [62].

В условиях ишемически-реперфузионного повреждения экзогенный фосфокреатин способен предотвращать распад липидного компонента клеточной оболочки, угнетая активность сарколеммальных гидролаз, регулирующих превращение лизофосфолипидов [292]. Дополнительно молекулы фосфокреатина могут осуществлять электростатические взаимодействия с полярными группами фосфолипидов, расположенными в сарколемме (цвиттер-ионные контакты), способствуя ее стабилизации [187]. Мембранопротекторные свойства экзогенного фосфокреатина обеспечивают его противоаритмическую активность [62; 343; 344].

Еще одним проявлением внеклеточного действия фосфокреатина выступает подавление тромбоцитарной агрегации через снижение концентрации АДФ в результате внеклеточной креатинкиназной реакции [316]. При введении фосфокреатина в эритроцитах повышается содержание АТФ, возрастают их устойчивость к лизису и деформируемость [62; 344]. Учитывая отсутствие креатинкиназной реакции в эритроцитах, увеличение АТФ объясняют подавляющим действием фосфокреатина на ферменты, катализирующие катаболизм адениннуклеотидных пулов.

Таким образом, кардиомиопротекторная эффективность экзогенного фосфокреатина реализуется посредством [62; 134; 187; 298; 316; 344]: увеличения внутриклеточного уровня высокоэнергетических фосфатных соединений путем предотвращения дефосфорилирования внутриклеточного пула адениннуклеотидов, а также за счет проникновения из кровяного русла фосфокреатина и его метаболита креатина в цитоплазму; уменьшения интенсивности ферментативного образования лизофосфолипидов в сарколемме и поддержания ее интегральности через электростатические взаимодействия фосфокреатина с мембранными липидами; оптимизации микроциркуляции в миокарде благодаря снижению тромбоцитарной агрегации и повышению

реологических характеристик крови. Кроме того, экзогенный фосфокреатин проявляет антиапоптотические свойства [103; 157]. В ишемизированной миокардиальной ткани животных, получавших фосфокреатин, увеличивается уровень экспрессии фосфорилированной АКТ-киназы, занимающей ключевую роль в сигнальном каскаде, регулирующем клеточное размножение и выживаемость [389]. При ишемически-реперфузионном повреждении введение фосфокреатина ограничивает интенсивность воспалительного ответа — снижает содержание в циркуляции фактора некроза опухолей- $\alpha$  и ядерного фактора- $\kappa\text{B}$  [389]. Кардиопротекторные и противовоспалительные действия фосфокреатина подтверждены в работах современных исследователей при чрескожных коронарных вмешательствах [315].

На органном уровне в условиях экспериментальной окклюзии коронарной артерии экзогенный фосфокреатин [30; 134; 316]: ограничивает объем некротической зоны миокарда и уменьшает область его ишемического повреждения; увеличивает коллатеральное кровоснабжение, в частности путем предотвращения агрегации тромбоцитов на эндотелиальной поверхности в зоне ишемии; оптимизирует сократительную способность миокарда и обеспечивает антиаритмическое действие.

Все потенциальные механизмы действия данного препарата дают теоретическое обоснование возможности снижения различных кардиальных осложнений, отмеченных в нашем исследовании. В предыдущих работах отмечена небольшая направленность к снижению кардиальных осложнений у пациентов высокого риска в абдоминальной хирургии [16] и сосудистой патологии [238].

Концентрации кардиоспецифического тропонина I в периоперационном периоде у пациентов обеих групп не продемонстрировали статистически значимых различий как при основном анализе, так и при проведении апостериорного исследования. Подобные данные интерпретируются как отсутствие кардиопротективного воздействия креатинфосфата [251]. Допустимо предположить, что групповые медианные или средние значения маркера

миокардиального повреждения в контексте некардиальных оперативных вмешательств могут не в полной мере отражать эффективность кардиопротективных мероприятий. Повышение содержания cTnI в сыворотке крови в подавляющем количестве клинических случаев обусловлено ишемическим повреждением или некротическими изменениями кардиомиоцитов, что характерно для коронарогенных осложнений [346]. При отсутствии указанных осложнений гипертропонинемия регистрируется редко.

Полученные данные не подтвердили реализацию антиаритмического потенциала креатинфосфата, описанного в литературе авторами, которые регистрировали при сосудистых оперативных вмешательствах существенное уменьшение количества желудочковых аритмий по результатам суточного электрокардиографического мониторинга [238]. Информация об уменьшении частоты тяжелых нарушений сердечного ритма под влиянием креатинфосфата получена также при изучении смешанной группы кардиологических пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, а также кардиохирургических больных [219]. Результаты настоящей работы не дают оснований согласиться с заключением о выраженности антиаритмического воздействия креатинфосфата при сосудистых операциях [238]. Вместе с тем отсутствуют основания исключить вероятность антиаритмического эффекта в иных клинических контекстах [219]. Кроме того, регистрация аритмических эпизодов в обеих группах при использовании стандартного электрокардиографического мониторинга характеризовалась минимальной частотой, что может обусловить отсутствие статистической значимости выявленных различий. Другие работы также обозначают исключительно низкий уровень встречаемости периоперационных аритмий при некардиальных оперативных вмешательствах, включая пациентов, получавших креатинфосфат [3].

В проанализированной когорте клинических случаев не регистрировались эпизоды острой либо декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, что затрудняет детальное обсуждение способности

креатинфосфата снижать риск развития этого варианта ССО и осуществлять профилактику нарушений контрактильной функции миокарда в периоперационном периоде. Результаты, полученные в аналогичном клиническом контексте, приведены в работе [238], где исследователи продемонстрировали, что применение креатинфосфата пациентам при выполнении сосудистых операций приводит в послеоперационном периоде к значительному увеличению сердечного индекса, фракции изгнания левого желудочка и снижению потребности в прессорной поддержке. Однако причины развития выраженной депрессии сократительной функции миокарда в контрольной группе больных остались недостаточно ясными. Следовательно, вопрос о наличии положительного инотропного воздействия креатинфосфата у пациентов, подвергающихся некардиохирургическим вмешательствам, требует дальнейшего изучения. Следует подчеркнуть, что повышение сократимости миокарда при применении креатинфосфатной кардиопротекции не установлено и при операциях в условиях искусственного кровообращения. В систематическом обзоре обнаружена связь креатинфосфата с более высокими показателями фракции изгнания левого желудочка и уменьшением потребности в инотропных средствах в группе кардиохирургических операций [219]. Однако данные наблюдения не получили подтверждения в недавно проведенном исследовании при протезировании клапанного аппарата сердца [251].

В ряде исследований описаны противовоспалительный и антиагрегантный эффекты фосфокреатина [315; 389], которые могут уменьшать количество кардиальных осложнений. Ранее мы писали, что в патогенезе ССО серьезную роль играет воспаление, дисфункция эндотелия и гемостазиологические отклонения, исследования подтверждают данный факт [166]. В когорте обследованных больных было незначительное количество ОНМК и ТЭЛА, что не предоставляет возможность подтвердить или исключить реализацию указанных механизмов кардиопротективного воздействия.

Таким образом, фосфокреатин является препаратом, который доказано снижает ССО при открытых реконструктивных сосудистых операциях, при этом не имея серьезных побочных эффектов.

При рассмотрении воздействия агонистов  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов на вероятность развития ССО в периоперационном периоде при некардиальных оперативных вмешательствах необходимо принимать во внимание, что множество крупномасштабных исследований, посвященных данной проблематике, не предусматривают оценку действия дексметомидина. В указанных исследованиях анализируются результаты использования клофелина, мивазерола либо комбинированного применения нескольких агонистов  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов [90; 154; 267; 296; 376]. С точки зрения фармакологии дексметомидин, мивазерол и клофелин характеризуются различной степенью аффинности к центральным  $\alpha 2$ -адренергическим рецепторам, имидазолиновым рецепторам и периферическим  $\alpha 1$ -адренергическим рецепторам, что обуславливает их фармакодинамические различия [32; 91; 215]. Помимо того, в литературных источниках отмечается значительная вариабельность схем и способов введения лекарственных средств [296]. Следовательно, результаты подобных исследований не могут являться основанием для прямого обобщения с рассматриваемой клинической ситуацией.

Согласно результатам проведенного исследования, у пациентов с высокой степенью кардиального риска, подвергшихся оперативным вмешательствам на сосудистых структурах, периоперационное введение дексметомидина обеспечивало снижение риска развития комбинированного неблагоприятного исхода, включающего многообразные ССО, за исключением артериальной гипотензии, в 5,3 раза. Преходящая ишемия миокарда и острый инфаркт миокарда нефатального характера не регистрировались у пациентов, которые получали агонист  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов. Указанные результаты свидетельствуют о реализации кардиопротективного действия дексметомидина и, предположительно, противовоспалительного эффекта, ассоциированного с уменьшением эндотелиальной дисфункции [361]. В настоящее время связь



периоперационных ССО с воспалительными процессами, нарушением функционального состояния эндотелия и расстройством гемостатического потенциала привлекает возрастающий научный интерес [166].

Полученные нами результаты не согласуются с выводами метаанализов, которые не установили значимого воздействия препарата на частоту развития ССО в периоперационном периоде при некардиальных оперативных вмешательствах [114; 162; 212]. Однако необходимо учитывать, что указанные метаанализы охватывали материалы из достаточно гетерогенных литературных источников, среди которых лишь немногие исследования были ориентированы на применение дексмететомидина в ангиохирургических вмешательствах.

В моноцентровых исследованиях, посвященных использованию дексмететомидина в ангиохирургических вмешательствах, установлено значимое уменьшение проявлений миокардиальной ишемии [339], отсутствие ССО в периоперационном периоде [161], положительное влияние на гемодинамические и нейроэндокринные параметры [356]. Свидетельства о кардиопротективном действии дексмететомидина получены также и в других направлениях некардиальной хирургии [382]. Вследствие этого представляется целесообразным позиция ряда исследователей относительно необходимости продолжения изучения фармакологических эффектов дексмететомидина в клинической практике [123; 383], особенно учитывая, что кардиопротективные свойства препарата при ишемически-реперфузионном повреждении установлены в обширных экспериментальных исследованиях [72; 149; 285].

Действие дексмететомидина на миокард характеризуется множественностью механизмов реализации. В начальных исследованиях основное внимание уделялось системным гемодинамическим эффектам, в первую очередь снижению частоты сердечных сокращений, оказывающему благоприятное воздействие на оксигенацию миокарда [180; 220]. Параллельно с системными эффектами проводится активное изучение непосредственного влияния дексмететомидина на коронарный кровоток. Установлено наличие «бифазного» действия препарата [115]. При использовании низких концентраций

они вызывают коронарную вазодилатацию, предположительно опосредованную активацией кальций-активируемых калиевых каналов высокой проводимости в сосудистой стенке и эндотелиальной NO-синтазы. При повышении концентрации препарат начинает взаимодействовать с  $\alpha_2$ -адренергическими рецепторами гладкомышечных клеток, инициируя вазоконстрикцию. Дополнительно установлено, что в условиях ишемизированного миокарда препарат осуществляет перенаправление коронарного потока в субэндокардиальные слои миокарда, обеспечивая сохранение перфузии ишемизированных регионов и минимизируя кислородный дефицит [158]. Редукция феномена коронарного «обкрадывания» обусловлена тем, что в неишемизированных регионах миокарда агонист  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов индуцирует вазоконстрикцию, которая в ишемизированных зонах становится менее выраженной вследствие локальных регуляторных механизмов. Доказательством кардиопротективного эффекта дексмететомидина при коронарных осложнениях служит снижение интенсивности приступов стенокардии во время процедур чрескожного коронарного стентирования [79].

В ходе исследования прямого защитного воздействия препарата на кардиомиоциты [153] были выявлены его противовоспалительные и антиоксидантные свойства [132; 226]. На современном этапе кардиопротективные эффекты дексмететомидина характеризуются снижением ишемически-реперфузионного повреждения, подавлением аритмогенеза и предотвращением развития сократительной дисфункции [149].

Установлено, что дексмететомидин обладает пре- и посткондиционирующим потенциалом в отношении миокарда, реализуемым посредством G-белок-сопряженных рецепторов и активации киназы восстановления при реперфузионном повреждении (RISK-киназа), а также инициирует открытие АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий [149; 285], значимость которых в кардиопротективных процессах детально изучена [36]. Каскад RISK представляет собой совокупность сериновых протеинкиназ, вовлеченных во внутриклеточный протективный сигнальный путь, активация которого сопровождается

фосфорилированием протеинкиназы C, эндотелиальной NO-синтазы и гликогенсинтазы-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) [197; 285]. Фосфорилирование последней препятствует раскрытию гигантской поры митохондриальной мембраны и предотвращает апоптоз. Идентифицировано влияние дексмететомидина на множество других внутриклеточных сигнальных каскадов, регулирующих в кардиомиоцитах воспалительные реакции и процессы запрограммированной гибели [148], антиоксидантные механизмы защиты и аутофагию [118]. В реализации защиты от окислительного повреждения, воспаления и апоптоза существенную роль играет активация фосфоинозитид-3-киназ / протеинкиназы Akt / мишени рапамицина млекопитающих (PI3K/Akt/mTOR) [388], контролирующей трансляцию мРНК и протеинсинтез на рибосомах. Дополнительным следствием активации каскада PI3K/Akt/mTOR является интенсификация фосфорилирования GSK3 $\beta$  [285] и регуляторное воздействие на функцию митохондрий. В последние годы установлено, что антиапоптотический эффект дексмететомидина может реализовываться посредством микроРНК и модуляции экспрессии специфических регуляторных белков [149; 374]. Обсуждается возможность инициации кардиопротективных механизмов путем активации холинергических рецепторов и других рецепторных молекул, а также совокупность других внутриклеточных механизмов защиты [149; 127; 150; 285].

На фоне обильной экспериментальной доказательной базы сведения о протективном действии дексмететомидина у пациентов хирургического профиля представляются ограниченными. Опубликованы результаты метаанализов, подтвердивших наличие кардиопротективных и противовоспалительных свойств дексмететомидина в кардиохирургических вмешательствах [126; 387]. Улучшение защиты миокарда проявлялось уменьшением содержания в крови после операции кардиоспецифичных тропонинов и креатинкиназы-MB [126; 387], а противовоспалительное действие выражалось в снижении послеоперационного увеличения интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [126]. Метаанализы, рассматривающие применение дексмететомидина в некардиальной хирургии единичны. В частности, в разнородной популяции хирургических

пациентов показано, что периоперационное введение дексмедетомидина обуславливает снижение циркулирующих концентраций интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа и высокочувствительного С-реактивного белка, в то время как плазменный уровень интерлейкина-10 увеличивается [39]. Также ограничением таких анализов является лишь оценка клинических исходов без должно лабораторного контроля [114; 154; 162; 212]. Однако существуют небольшие работы, где исследовались уровень тропонина и прочие маркеры повреждения миокарда у больных в группе введения дексмедетомидина [339; 382].

Мы провели оценку уровня тропонина у пациентов, получавших дексмедетомидин. Однозначно сложно трактовать данные результаты. В послеоперационный период отсутствие повышения биомаркера может служить подтверждением отсутствия повреждения миокарда [167]. Различие между группами уровня сердечного тропонина I непосредственно после оперативных вмешательств по всей выборке пациентов находилось на границе статистической значимости. При апостериорном анализе не получили статистического подтверждения данного факта. Межгрупповые различия в частоте развития гипертропонинемии на исследуемых этапах также не продемонстрировали статистическую значимость.

Сниженные концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) на втором этапе исследования в группе дексмедетомидина могут свидетельствовать о более благоприятном функциональном состоянии миокардиальной ткани и меньшей степени ее растяжения. Вместе с тем послеоперационные значения данного биомаркера не представляют абсолютный критерий для оценки эффективности кардиопротективных вмешательств и предиктивный показатель ССО [167; 266], и, как мы отмечали выше, это может быть физиологической реакцией организма на хирургический стресс.

Однако полученные нами результаты не согласуются с данными исследователей, указывающих на значительное снижение под воздействием

дексмедетомидина содержания в крови маркеров миокардиального повреждения [339; 382].

Несмотря на рассмотренные положительные действия дексмедетомидина, результаты его применения для минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений в ангиохирургии демонстрируют примеры недостаточного баланса между эффективностью и профилем безопасности лекарственного средства. При назначении препарата существенно повышается вероятность развития артериальной гипотензии, что подтверждается многочисленными публикациями. [79]. По результатам нашего исследования, артериальная гипотензия показала выраженную корреляцию с необходимостью продленной искусственной вентиляции легких. Это свидетельствует о взаимосвязи неблагоприятной гемодинамической реакции с осложненным течением раннего послеоперационного периода. В одном из начальных исследований, рассматривающих применение дексмедетомидина при ангиохирургических операциях, исследователи подчеркивали положительные кардиопротективные свойства агониста  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов, однако отмечали необходимость использования дополнительных фармакологических средств для поддержания артериального давления [161]. Наши данные о возрастании риска артериальной гипотензии в общей выборке пациентов в 3,6 раза практически соответствовали результатам относительно увеличения вероятности этого осложнения в 3,8 раза [114]. Представляло интерес наблюдение, что при наличии предоперационного напряжения миокарда, приводящего к повышению содержания NT-proBNP, ассоциация назначения дексмедетомидина с развитием нежелательной гемодинамической реакции не получила статистического подтверждения. Можно предположить, что у данной категории пациентов с максимальным риском ССО проявлялись не только гипотензивные эффекты дексмедетомидина, но и риски нарушения гемодинамической стабильности, обусловленные миокардиальной дисфункцией. Вместе с тем тенденция ( $p < 0,1$ ) к увеличению частоты артериальной гипотензии при использовании препарата в указанных случаях была достаточно выраженной.

Артериальная гипотензия, развивающаяся вследствие введения дексмететомидина, характеризуется многофакторным механизмом развития. Низкие и умеренные концентрации препарата в плазме крови, воздействуя на пресинаптические  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы, инициируют снижение адренергического тонуса центральной нервной системы (центральную симпатолитическую активность), снижают высвобождение норадреналина в периферических синапсах адренергической нервной системы и активируют  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы сосудистого эндотелия, результатом чего становится вазодилатация. Центральная симпатолитическая активность с уменьшением плазменных концентраций норадреналина и адреналина сохраняется в течение продолжительного периода после прекращения инфузии дексмететомидина [149].

В контексте проведенного анализа может быть отмечено, что развитие артериальной гипотензии не представляет абсолютное противопоказание к применению препарата в том случае, если у отдельных групп пациентов реализация его кардиопротективных механизмов представляется клинически обоснованной и оправдывает назначение вазопрессорных средств. Однако подобный терапевтико-профилактический подход, несомненно, не может быть рекомендован в качестве рутинной практики при некардиальных оперативных вмешательствах, что соответствует позиции современных согласительных документов [120; 169; 189; 340].

Отрицательный хронотропный эффект агонистов  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов может служить одним из механизмов кардиопротекции, однако может обусловить развитие нежелательной брадикардии [79; 114; 212]. Снижение частоты сердечных сокращений опосредовано центральной симпатолитической активностью, активацией отдельных подтипов холинергических рецепторов и повышением тонуса парасимпатической нервной системы [128; 149]. В нашем исследовании зарегистрировали несколько случаев необходимости остановки введения препарата из-за стойкой брадикардии. Таким образом, препарат требует определенного дополнительного контроля и внимания за состоянием витальный

функций пациента, рутинное применение с точки зрения безопасности не всегда возможно.

В качестве итога важно отметить, что, несмотря на полученные отрицательные эффекты, это не должно послужить причиной отказа от введения данного препарата с целью кардиопротекции. Необходим индивидуальный персонифицированный подбор эффективных доз препарата, обеспечивающих реализацию кардиопротективных и противовоспалительных механизмов без развития значимых гемодинамических расстройств.

Приступая к обсуждению постгоспитальных ССО важно отметить, что выявленная в настоящем исследовании встречаемость отдельных ССО в течение года после операций на сосудах максимально близка к опубликованным данным о различных категориях постгоспитальных ССО у некардиохирургических больных [99; 108; 109]. Сообщают о частоте инфарктов миокарда, достигающей 1,6 %, МАССЕ — 8,8–20,6 % и кардиальной летальности в течение 12 месяцев — 3,7–4,2 % [108; 109].

Необходимо отметить, что сопоставлять данные различных авторов о распространенности отдаленных постгоспитальных ССО в достаточной степени сложно. Опубликованные исследования отличаются дизайном, категориями обследованных больных, сроками наблюдения и другими особенностями, включая терминологические. В качестве композитного исхода мы рассматривали наличие любых осложнений и событий, связанных с системой кровообращения. Аналогичный подход был предложен С. С. Мурашко и др. [38; 39], указавшими на клиническую значимость и экономическую целесообразность учета в послеоперационный период любых отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы (Any Cardio-Vascular Events — ACVE). По данным этих исследователей, частота ACVE при выполнении некардиохирургических операций может достигать 54,7 %. Подобного учета ACVE в течение 12 месяцев после операций на сосудах не выполняли, хотя предпринимались попытки расширить понятие отдаленных ССО, выделив, например, 4 этиопатогенетических варианта послеоперационного повреждения миокарда

[109]. Несмотря на особенности выполненных исследований, все клиницисты единодушно подчеркивают широкую распространенность постгоспитальных ССО в некардиальной хирургии и их крайне неблагоприятную прогностическую роль [99; 108; 109; 249; 358].

По нашим данным, предиктором ССО в течение первого года после операций на сосудах явился класс ASA > 3. Важная роль предоперационного физического статуса как фактора риска послеоперационных осложнений была показана в многоцентровом исследовании STOPRISK [14].

Риск кардиальной летальности в течение 12 месяцев после операций на сосудах был повышен у больных с сопутствующей ХСН. Отдельные исследователи ранее указывали на возможность двукратного увеличения риска годичной кардиальной летальности у больных ХСН, оперированных по поводу заболеваний сосудов [99]. Других предикторов постгоспитальных ССО и кардиальной летальности у опрошенных больных установить не удалось. В частности, не отметили описанной некоторыми авторами связи отсроченной летальности и ранних периоперационных ССО [96; 279].

Несмотря на то что ИКР разрабатываются и валидируются прежде всего для прогнозирования кардиальных событий в госпитальный период, описано их применение как предикторов годичной кардиальной летальности [119]. По нашим данным, ИКР MICA и ИКР AUB, которые ассоциировались с повышенным риском ССО, не подтвердили своей дискриминационной способности в отношении композитного исхода. Вместе с тем ИКР AUB оказался значимым предиктором годичной кардиальной летальности. Этот результат был близок к данным авторов, описавших преимущества ИКР AUB по сравнению с ИКР Lee [351]. Последний в настоящем исследовании не обеспечил значимой дискриминационной способности в отношении постгоспитальной летальности. Вместе с тем прогноз, основанный на ИКР AUB, не был надежным, так как 95 % ДИ чувствительности выявил ее недостаточную эффективность [59]. Аналогичным образом, ИКР Хороненко, несмотря на хорошее качество модели,



характеризовался неудовлетворительной чувствительностью, указывающей на высокую вероятность ложноположительных прогнозов.

Риск композитного исхода также ассоциировался с предоперационным ОТЛ. Связь ОТЛ и вероятности ранних послеоперационных ССО в некардиальной хирургии изучена нами и обсуждена выше. Также описана связь ОТЛ и исходов некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [83]. Поэтому ассоциированность гематологического индекса и постгоспитальных ССО представляется вполне закономерной. Вместе с тем низкая чувствительность этого потенциального предиктора не дает оснований рекомендовать его широкое использование в клинической практике.

В опрошенной группе больных не отметили предикторной значимости количественного уровня сTnI и наличия гипертропонии в отношении композитного исхода или годичной кардиальной летальности. Эти данные не совпадают с наиболее распространенным в настоящее время мнением о важной роли уровня сTn для оценки риска постгоспитальных ССО [108; 110; 167]. Показано, что прогностическую значимость имеют как предоперационное [174; 302], так и послеоперационное содержание биомаркера в крови [98; 174]. Отрицательный результат, полученный в настоящем исследовании, можно предположительно объяснить тем, что в отдельных клинических ситуациях сTnI обладает меньшей точностью прогнозирования послеоперационных ССО, чем сTnT [360]. Возможной причиной могут быть и аналитические особенности использованных реактивов. Как отмечают ведущие эксперты, методики количественного определения сTn остаются нестандартизованными и зависят от характеристик применяемых наборов для иммуноферментного анализа и от особенностей оснащения конкретной лаборатории [131; 345]. Поэтому результаты настоящего исследования не дают оснований отказаться от использования сTnI или сTnT в качестве кандидатных предикторов постгоспитальных MACE и ССО в целом.

Предоперационный уровень NT-proBNP и / или активного натрийуретического гормона В-типа (BNP) в настоящее время считают

высокоинформативными предикторами периоперационных ССО [167; 169; 340]. Мнение исследователей в отношении целесообразности оценки послеоперационного содержания NT-proBNP / BNP не столь однозначно. Указывают, что убедительных свидетельств их прогностической значимости до настоящего времени нет [167]. Вместе с тем в отдельных исследованиях и метаанализах показано, что уровень NT-proBNP / BNP более надежно, чем другие предикторы прогнозирует ССО в течение шести и двенадцати месяцев после операций, а также годовую летальность [119; 262; 357].

Результаты настоящего исследования показали, что из всех изученных потенциальных предикторов только послеоперационные значения NT-proBNP прогнозировали риск ССО и кардиальную летальность. При этом требованиям к эффективному предиктору [59] композитного исхода отвечал уровень биомаркера при выписке и его максимальное значение за послеоперационный период. Годичную кардиальную летальность надежно предсказывало только значение NT-proBNP<sub>пик</sub>. Установленные ПЗ NT-proBNP, ассоциированные с композитным исходом, были близки к верхней границе диапазона референсных значений, что практически совпало с результатами изучения прогностической значимости биомаркера в отношении госпитальных ССО. Годичную летальность прогнозировали максимальные концентрации NT-proBNP за послеоперационный период, которые превышали норму в 1,5 раза. Таким образом, мы доказали необходимость неоднократного определения NT-proBNP после операции — выбор максимального значения биомаркера и уделение дополнительного внимания тем пациентам, которые находятся в зоне риска. Такой методический прием ранее успешно использовали у кардиохирургических больных [133]. Наши данные дают основания рекомендовать его использование и в некардиальной хирургии.

Таким образом, можно констатировать, что более чем у 30 % больных, перенесших вмешательства на сосудах, в течение года после операции развиваются различные ССО. С риском постгоспитальных ССО и кардиальной летальности ассоциируются различные общеклинические показатели, ИКР и ОТЛ,

однако они не эффективны как предикторы для реальной клинической практики. Прогноз годовых ССО и летальных исходов возможен на основе уровня NT-proBNP в послеоперационный период.

Установленная посредством анкетирования частота развития кардиальных событий полностью соответствовала опубликованным данным относительно выявляемости отдаленных ССО при некардиальных хирургических вмешательствах, включая операции в ангиохирургии [99; 108; 109]. Заслуживает внимания факт, что если частота отдельных жизнеугрожающих кардиальных событий, входящих в композитный критерий МАССЕ, не превышала 5 %, то усиление субъективных проявлений, обусловленных нарушениями функции системы кровообращения, отметили приблизительно 25 % опрошенных пациентов. Очевидно, что наряду с представляющими угрозу для жизни ССО, прогрессирование оперированных пациентов вследствие нарастания проявлений сопутствующих заболеваний представляет собой значимый медико-социальный фактор. Это подтверждается позицией исследователей, рекомендующих учитывать после внесердечных операций любые нарушения функциональной деятельности кардиоваскулярной системы [38; 39; 109].

Согласно выполненному анализу применение в периоперационном периоде кардиопротективных фармакологических средств продемонстрировало профилактический эффект в отношении развития кардиальных событий в течение последующего года — риск наступления композитного исхода и критерия МАССЕ снижался в два раза.

Проведение сравнительного анализа полученных результатов с данными других исследователей представляет значительные затруднения, поскольку целевое изучение отдаленных эффектов дексмететомидина либо фосфокреатина у пациентов, подвергнутых ангиохирургическим операциям, ранее не проводилось. Крайне ограничено число исследований, рассматривающих дексмететомидиновую [339] или метаболическую кардиопротекцию [238; 264]. В данной клинической ситуации изучение осложнений происходит лишь в ранний послеоперационный период.

При объяснении продолжительного эффекта периоперационной кардиопротекции необходимо в первую очередь рассмотреть патофизиологические закономерности изучаемой клинической ситуации. Ангиохирургическим пациентам с выраженной коморбидностью свойственны исходные нарушения иммунного статуса, воспалительных реакций, гормонально-метаболических и коагуляционных показателей [83; 254], обуславливающие развитие миокардиальной и эндотелиальной дисфункции. В результате проведения оперативного вмешательства все указанные нарушения, уже сами по себе представляющие значительный риск, усугубляются вследствие системного нейроэндокринного и воспалительного ответа [191], что повышает риск развития ишемии и инфаркта миокарда [284], а также других периоперационных и отдаленных ССО [109; 309].

Предсуществующее системное воспаление у пациентов с высоким кардиальным риском может инициировать множество неблагоприятных эффектов [166; 309]. Установлено, что в данной клинической ситуации в организме происходит избыточная генерация провоспалительных цитокинов, опосредованная лигандами толл-подобных рецепторов [309]. Избыточная выраженность воспалительных процессов способствует дестабилизации атеросклеротических бляшек [166]. Нарушение регуляции молекул адгезии, хемокинов и цитокинов содействует развитию прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца [109]. Кроме того, установлено, что воспаление эндотелия коронарных микрососудов может являться причиной миокардиальной дисфункции и ремоделирования сердечной мышцы [275].

Взаимосвязь исходных воспалительных и коагуляционных нарушений с развитием ССО после внесердечных вмешательств подтверждается прогностической значимостью геатологических индексов — ОТЛ и ОНЛ [155; 255; 306]. У больных пациентов, подвергнутых ангиохирургическим операциям, предоперационные значения ОТЛ и ОНЛ демонстрируют выраженную ассоциацию с вероятностью развития госпитальных ССО. Также установлено, что

отношение нейтрофилов и лимфоцитов является предиктором летальности на протяжении двух лет после ангиохирургических вмешательств [255].

Дополнительным фактором, усугубляющим риск развития отдаленных кардиальных событий у пациентов с исходно скомпрометированной сердечно-сосудистой системой, служат ССО, манифестировавшие в госпитальном периоде. Добавочное повреждение и / или нарушение функциональной деятельности исходно поврежденного миокарда вследствие ССО приводит к неадекватности циркуляторных резервов потребностям организма в постоперационном периоде. Данное состояние может явиться причиной периферической гипоперфузии, тканевой гипоксии и полиорганной дисфункции. Gillis С. в 2022 году установил, что это усугубляет воспалительные, метаболические и коагуляционные нарушения [191]. Mangano D. Т. и соавторы более 30 лет назад определили ассоциированность ишемических изменений во время операций с отдаленными кардиальными осложнениями, но точка в этом процессе еще не поставлена [236]. Продолжается обсуждение риска развития отдаленных кардиальных событий у пациентов, перенесших госпитальный композитный исход МАССЕ, эпизоды гипертропонинемии [99; 108; 148; 228; 249; 250; 335], а также ассоциированности ранних периоперационных ССО и летальности в течение года [96; 279].

Дополнительное исследование полученных результатов продемонстрировало, что вероятность развития кардиальных событий действительно была значительно повышена у пациентов, у которых были диагностированы ССО в период стационарного лечения. Риск композитного исхода у них был увеличен в 2,8 раза (ОШ 2,76; 95 % ДИ 1,403–5,431;  $p = 0,003$ ), а риск МАССЕ — в 4,3 раза (ОШ 4,34; 95 % ДИ 1,958–9,616;  $p = 0,0003$ ). Необходимо подчеркнуть, что в исследованной когорте пациентов развитие госпитальных ССО, вероятно, определялось не только исходным состоянием кардиоваскулярной системы и влиянием операционного стресса, но и действием кардиопротективных фармакологических средств. Взаимосвязь между периоперационными и отдаленными ССО прослеживалась достаточно явно, однако нельзя исключить, что данная взаимосвязь была обусловлена тем, что

благодаря кардиопротекции снижалась вероятность развития обоих вариантов ССО.

Дексмететомидин и фосфокреатин обладают определенными сходными действиями, которые в настоящее время рассматривают в качестве исключительно значимых для реализации кардиопротекции [285]. Оба фармакологических средства воздействуют на внутриклеточные сигнальные каскады, регулирующие в миокарде воспалительные процессы, апоптоз и антиоксидантные механизмы защиты [7; 148; 157; 389]. Клинические исследования продемонстрировали их влияние на гуморальные иммунные ответы и проявления системной воспалительной реакции [315; 361]. Можно предположить, что данные иммуномодулирующие свойства препаратов играют значительную роль в минимизации риска ССО, включая отдаленные осложнения.

Учитывая предполагаемую ассоциацию между снижением риска отдаленных и госпитальных ССО, целесообразно рассмотреть ряд других механизмов действия обсуждаемых кардиопротективных средств. Гемодинамические эффекты агониста  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов дексмететомидина, в основе которых лежит симпатолитическое действие, обладают способностью оптимизировать кислородный баланс миокарда [220]. Дексмететомидина обладает кондиционирующими миокард характеристиками [285]. Фосфокреатин наряду с модуляцией внутриклеточных сигнальных каскадов благоприятно воздействует на биоэнергетику миокарда, представляет собой субстрат креатинфосфокиназной реакции, оказывает мембранопротекторное и антиагрегантное действие [344].

Можно заключить, что, несмотря на обширный накопленный объем научной информации [99; 108; 109], патофизиология отдаленных ССО при некардиальных хирургических вмешательствах остается недостаточно изученной. Еще менее ясны механизмы действия лекарственных средств, снижающих риск развития подобных осложнений [225]. Целевой поиск инновационных подходов к профилактике и коррекции, оптимизирующих течение отдаленного периода после операции, сохраняет свою актуальность [99; 109]. Полагаем, что одной из таких

терапевтико-профилактических стратегий может являться результирующая периоперационная кардиопротекция. Основываясь на теоретических предпосылках и данных собственного исследования, предлагаем схему (Рисунок 3) гипотетически возможных механизмов действия периоперационной кардиопротекции, которые способны минимизировать риск развития отдаленных кардиальных событий при некардиальных хирургических вмешательствах.



Рисунок 3 — Возможные эффекты периоперационной кардиопротекции, снижающие риск постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках настоящей диссертации проанализировали различные аспекты проблемы ССО. На первом этапе научной работы для оценки актуальности этой проблемы у больных, оперированных на сосудах, и уточнения вопросов, нуждающихся в углубленном изучении, выполнили пилотное когортное исследование на базе ГБУЗ ЯО «ОКБ». Оценили частоту кардиальных событий в течение 12 месяцев после операций на сосудах, включая ССО госпитального периода, а также изучили ассоциированность с этими осложнениями показателей, рекомендованных для их прогнозирования.

Выполнив телефонный опрос 59 больных, которые перенесли сосудистые вмешательства, и, изучив их медицинские карты, установили, что одно или несколько периоперационных ССО были диагностированы в 13,6 % наблюдений. В течение года после выписки из стационара различные кардиальные события были зарегистрированы у 35,6% больных, включая кардиальную летальность в 5,1 % наблюдений.

С госпитальными ССО ассоциировались выполнение операций высокого кардиального риска (ОШ 6,8333; 95 % ДИ 1,3941–33,4943;  $p = 0,018$ ; ППК 0,714; чувствительность / специфичность 62,5/ 0,4 %), оценка по ИКР Lee 3–4 балла (ОШ 5,4167; 95 % ДИ 1,1260–26,0575;  $p = 0,035$ ; ППК 0,695, чувствительность / специфичность 62,5/76,5 %) и ИКР MICA > 1,37 (ОШ 1,8625; 95 % ДИ 1,0341–3,3545;  $p = 0,038$ ; ППК 0,768; чувствительность / специфичность 87,5/62,7 %). Демографические показатели и сердечно-сосудистая коморбидность в анализируемой когорте больных с госпитальными ССО не ассоциировались. Единственным предиктором постгоспитальных кардиальных событий явился возраст 70 лет и старше (ОШ 7,6000; 95 % ДИ 1,5367–37,5862;  $p = 0,013$ ; ППК 0,675; чувствительность / специфичность 44,4/90,5 %).

В результате опроса врачей установили, что ИКР, рекомендованные для выявления больных с высоким кардиальным риском оперативного лечения, в реальной клинической практике используют только 20 % анестезиологов-



реаниматологов Ярославля и Ярославской области. Оценку кардиальных биомаркеров (натрийуретические пептиды В-типа, кардиоспецифические тропонины) для прогнозирования ССО применяют только 6–11 % клиницистов.

Несбалансированные чувствительность и специфичность возможных предикторов ССО в сочетании с их низкой внедренностью в реальную клиническую практику указали на необходимость дальнейшего целенаправленного изучения рекомендуемых индексов и выработки новых прогностических алгоритмов, не только высокоинформативных, но и легко реализуемых в ходе предоперационного обследования больных.

Таким образом, выполненное ретроспективное когортное исследование продемонстрировало несомненную актуальность комплексного изучения различных аспектов проблемы прогнозирования и профилактики ССО после операций на сосудах у больных, оперируемых в областной клинической больнице. С одной стороны, выявили высокую частоту таких осложнений в течение 12 месяцев после выполнения хирургических вмешательств, что диктует необходимость разработки и внедрения в практику целенаправленных кардиопротективных мер у больных с повышенным риском ССО. С другой стороны, установили, что выявление таких больных на основе оценки количественных ИКР и лабораторных показателей достаточно широко не используется. Более того, характеристики изученных предикторов были не вполне удовлетворительными.

В связи с изложенным, на следующем этапе диссертационной работы в ходе проспективного когортного исследования выполнили развернутое изучение различных групп потенциальных предикторов периоперационных ССО, потенциально способных эффективно стратифицировать индивидуальный кардиальный риск. В обследованной когорте больных ( $n = 129$ ) госпитальные ССО (композитный исход) при операциях на сосудах зарегистрировали в 13,2 % наблюдений.

Статистически значимыми предикторами с моделями среднего качества явились наличие у больных сопутствующей ИБС (ОШ 4,5904; 95 % ДИ

1,3119–5,9340;  $p = 0,017$ ; ППК 0,627; 95 % ДИ 0,538–0,711; чувствительность / специфичность 64,7/60,7 %) и выполнение операции высокого кардиального риска (ОШ 3,4741; 95 % ДИ 1,1162–10,8126;  $p = 0,032$ ; ППК 0,639; 95 % ДИ 0,550–0,722; чувствительность / специфичность 41,2/86,6 %). Другие демографические и клинические показатели не прогнозировали госпитальные ССО.

Предикторами композитного исхода с моделями хорошего качества были значения ИКР Lee  $> 2$  (ОШ 2,2353; 95 % ДИ 1,2842–3,8911;  $p = 0,004$ ; ППК 0,732; 95 % ДИ 0,647–0,806; чувствительность / специфичность 52,9/75,0 %) и ИКР МІСА  $> 0,82$  (ОШ 1,5312; 95 % ДИ 1,0927–2,1456;  $p = 0,013$ ; ППК 0,715; 95 % ДИ 0,629–0,791; чувствительность / специфичность 70,6/67,9 %. ИКР Хороненко (ОШ 8,3861; 95 % ДИ 0,2429–289,5308;  $p = 0,239$ ) и ИКР AUB (ОШ 1,2169; 95 % ДИ 0,5169–2,865;  $p = 0,653$ ) не были предикторами госпитальных ССО.

Прогностическую модель очень хорошего качества в отношении композитного исхода выявили у гематологического индекса (маркера воспаления) ОНЛ. Предоперационные значения последнего  $> 2,1$  предсказывали госпитальные ССО с чувствительностью 75 % и специфичностью 75 % (ОШ 5,216; 95 % ДИ 1,246–21,826;  $p = 0,005$ ; ППК 0,827; 95 % ДИ 0,690–0,921).

Предоперационный уровень сТnI не был предиктором госпитальных ССО (ОШ 41,2714; 95 % ДИ 0,3688–4618,5;  $p = 0,122$ ). Следует отметить, что развитие гипертропонинемии (сТnI  $> 0,2$  нг/мл) в ранний послеоперационный период ассоциировалось с композитным исходом (ОШ 3,8258; 95 % ДИ 1,1354–12,8913;  $p = 0,030$ ), однако это указывало на диагностическую, но не предикторную значимость лабораторного показателя.

Информативным предиктором композитного исхода с чувствительностью 82,4 % и специфичностью 85,3 % был предоперационный уровень маркера напряжения миокарда NT-proBNP  $> 218$  пг/мл (ОШ 1,0048; 95 % ДИ 1,0021–1,0074;  $p = 0,0004$ ; ППК 0,825; 95 % ДИ 0,747–0,887). Значимость модели, основанной на оценке этого биомаркера, и, соответственно, эффективность предиктора подтверждались характеристиками его чувствительности (95 % ДИ

56,6–96,2 %) и специфичности (95 % ДИ 77,3–91,4 %). Таким образом, предоперационные значения NT-proBNP можно было корректно использовать для принятия клинических решений.

При совместном анализе всех выявленных предикторов госпитальных ССО (множественная логистическая регрессия) значимость подтвердили только высокий кардиальный риск хирургического вмешательства (ОШ 5,7439; 95 % ДИ 1,1027–29,9181;  $p = 0,038$ ) и предоперационный уровень NT-proBNP (ОШ 1,0044; 95 % ДИ 1,0015–1,0073;  $p = 0,003$ ). Они оба сохраняли предикторную способность при использовании комбинированного показателя, включавшего риск операции и уровень биомаркера, однако при этом характеристики дискриминационной способности не улучшались по отношению к предиктору «предоперационный уровень NT-proBNP». ППК составила 0,824 (95 % ДИ 0,746–0,886) по сравнению с ППК 0,825 для NT-proBNP. Не увеличился и процент правильно отклассифицированных наблюдений, составляя для комбинированного предиктора 87,3 % (для NT-proBNP<sub>1</sub> — 88,89 %). При сравнительном анализе ROC-кривых ППК NT-proBNP была на 0,188 ( $p = 0,019$ ) больше, чем ППК предиктора «высокий кардиальный риск операции».

Таким образом, несмотря на наличие нескольких предикторов развития госпитальных ССО, эффективную стратификацию индивидуального кардиального риска с чувствительностью 82,4 % (95 % ДИ 56,6–96,2) и специфичностью 85,3 % (77,3–91,4 %) обеспечивал только предоперационный уровень NT-proBNP.

Исходя из наличия различных лабораторных методик определения NT-proBNP, провели сравнительный анализ информативности данных, получаемых с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (1-я серия) и иммунохемилюминесцентным методом (2-я серия).

В результате анализа Бланда-Альтмана установили, что средняя разность между значениями NT-proBNP в 1-й и во 2-й сериях достигла 157,65 пг/мл (95 %-ный ДИ 80,27–235,03;  $p = 0,0001$ ). Большинство значений (97,03 %) укладывалось в нижний и верхний пределы согласованности, которые составили -602,8 (95 %-ный ДИ -735,37 — -470,07) и 918,1 (95 %-ный ДИ 785,37–1050,74)

пг/мл соответственно. Полученные данные показали, что, с одной стороны, более 95 % значений находились в пределах  $\pm 1,96$  SD от средней разницы, что указывало на сопоставимость результатов в сериях, с другой — значения NT-proBNP в 1-й серии были ниже, чем во 2-й.

На следующем этапе оценили качество разделительной способности данных, полученных в обеих сериях до операции (NT-proBNP<sub>1</sub>), в отношении периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. При проведении ROC-анализа установили, что они заметно отличались количественно — в серии 1 ПЗ > 218 пг/мл прогнозировало ССО (ППК 0,844; 95 % ДИ 0,681–0,944;  $p = 0,003$ ; чувствительность-специфичность 66,7/81,3 %), в серии 2 ПЗ > 315 пг/мл (ППК 0,828; 95 % ДИ 0,663–0,934;  $p = 0,01$ ; чувствительность-специфичность 66,7/75 %). Разность ППК составила 0,016 ( $p = 0,714$ ).

При оценке NT-proBNP, используя отечественную методику, основанную на иммуноферментном анализе, установлена ее эффективность. Она может применяться как для прогнозирования, так и для диагностики осложнений, удобна для проведения научных работ. Важно учитывать, что границы нормальных значений биомаркера, в том числе скрининговые, будут в 1,4–1,5 раз ниже, чем при распространенной иммунохемилюминисцентной методике.

Учитывая, что вопрос о целесообразности и эффективности мер адьювантной фармакологической кардиопротекции остается предметом продолжающихся дискуссий, на следующем этапе комплексной научной работы выполнили три проспективных рандомизированных исследования. Предприняли оценку кардиопротективных эффектов у лекарственных средств, назначение которых возможно в интраоперационный период: дексмететомидина, фосфокреатина и сукцинат-содержащего препарата с комплексным метаболотропным эффектом. Каждый из вариантов фармакологической кардиопротекции выполняли в двух группах с равным числом наблюдений: I — группа кардиопротекции; II — контрольная группа. При использовании дексмететомидина и фосфокреатина в группах было по 102 больных, а при

изучении сукцинат-содержащего препарата — по 60 больных, так как исследование было остановлено досрочно.

Инфузия дексмететомидина у 13,7 % больных сопровождалась артериальной гипотензией, требующей вазопрессорной терапии. В контрольной группе было 4,9 % таких наблюдений. Риск артериальной гипотензии при назначении агониста  $\alpha_2$ -адренорецепторов, таким образом, возрастал в 3,6 раза: ОШ 3,5787, 95 % ДИ 1,1254–11,3796,  $p = 0,031$ . Вместе с тем частота других ССО (композитный исход) без учета артериальной гипотензии в I группе составила 2,9 %, а во второй — 13,7 % ( $p = 0,009$ ). У больных, получивших дексмететомидин, не было нефатальных острых инфарктов миокарда, преходящей ишемии миокарда, артериальной гипертензии и клинически значимых аритмий, а общий риск ССО (без учета артериальной гипотензии) снижался в 5,3 раза: ОШ 0,191, 95 % ДИ 0,053–0,685,  $p = 0,011$ . Аналогичная закономерность была характерна для больных с исходным уровнем NT-proBNP, указывающим на риск периперационных ССО (более 220 пг/мл). В этих наблюдениях риск ССО снижался в 6,7 раза: ОШ 0,1492, 95 %-ный ДИ 0,0406–0,5492,  $p = 0,004$ . Кроме того, были ниже, чем в контрольной группе, значения NT-proBNP после операции (295,5 [231,0–398,0] и 346,0 [276,0–569,0] пг/мл;  $p = 0,021$ ), а уровень сTnI — перед выпиской из стационара (0,017 [0,014–0,019] и 0,028 [0,017–0,032] нг/мл; 0,002).

Таким образом, можно было констатировать, что периперационная инфузия дексмететомидина обеспечила кардиопротективный эффект, однако повысила вероятность развития артериальной гипертензии, что, несомненно, может ограничивать клиническое применение этого варианта защиты миокарда. При назначении препарата в каждом конкретном наблюдении необходим тщательный анализ соотношения риск / польза. Изложенное определило необходимость изучения других вариантов фармакологической кардиопротекции с акцентом на метаболотропные препараты, не обладающие выраженным влиянием на гемодинамику.

Первым изученным модулятором миокардиального метаболизма стал экзогенный фосфокреатин. Мы не зарегистрировали в интраоперационный период нежелательных эффектов и побочных реакций при его использовании. У больных, получивших фосфокреатин, частота госпитальных ССО (композитный исход) составила 4,9 %, а в контрольной группе — 17,6 % ( $p = 0,007$ ). Риск кардиальных осложнений уменьшился в 4,2 раза: ОШ 0,241, 95 % ДИ 0,086–0,676,  $p = 0,007$ . В первой группе не было кардиальной летальности, острого инфаркта миокарда и преходящей ишемии миокарда, во второй группе общая встречаемость данных исходов составила 5,8 % ( $p = 0,029$ ).

У больных с дооперационным уровнем NT-proBNP  $> 220$  пг/мл применение фосфокреатина снижало риск ССО в шесть раз: ОШ 0,1656, 95 % ДИ 0,0516–0,5311,  $p = 0,0025$ . Таким образом, у больных с высоким риском госпитальных ССО препарат снижал частоту последних в большей степени, чем по всей группе. Уровень и динамика кардиальных биомаркеров в периоперационный период не имели межгрупповых отличий. Медианы содержания в крови сTnI на этапах исследования находились в пределах референсных значений, у больных I группы в послеоперационный период не было гипертропонинемии (сTnI  $> 0,2$  нг/мл), а во II группе таких наблюдений было четыре (7,0 %;  $p = 0,05$ ).

Таким образом, интраоперационная инфузия экзогенного фосфокреатина была безопасной и значимо снижала риск госпитальных ССО, что дает основания считать этот препарат эффективным кардиопротектором при вмешательствах на сосудах, в том числе у больных с высоким кардиальным риском.

Изучая эффективность кардиопротекции с помощью сукцинат-содержащего препарата (цитофлавин), установили, его введение не сопровождалось какими-либо побочными эффектами. После набора 60 наблюдений в каждую из групп частота в них периоперационных ССО (композитная конечная точка) оказалась одинаковой и составила 18,3 %. Встречаемость различных вариантов ССО также не имела межгрупповых отличий ( $p = 0,680$ –1,0). В наблюдениях с исходным уровнем NT-proBNP, указывающим на риск периоперационных ССО

( $\geq 220$  пг/мл), периоперационные ССО диагностировали у 38,5 % больных, получивших цитофлавин, и у 36,7 % больных контрольной группы ( $p = 1,0$ ).

Медианы содержания в крови сTnI на этапах периоперационного периода в обеих группах находились в пределах референсных значений. При межэтапном сравнении уровень показателя также не изменялся. В I группе в первые сутки после операции гипертропониэмию зарегистрировали в 6,7 % наблюдений, в контрольной — у 1,7 % больных ( $p = 0,364$ ). У больных, получивших цитофлавин, медианные значения NT-proBNP на этапах исследования составили 207,1 [160,0–300,0] — 240,5 [149,3–306,0] пг/мл, в контрольной группе — 229,2 [150,6–298,9] — 277,0 [177,7–404,0] пг/мл. Каких-либо межгрупповых отличий не было ( $p = 0,207–0,979$ ).

Предварительные результаты, показавшие, что в изучаемой клинической ситуации интраоперационная инфузия цитофлавина не влияет на частоту ССО, позволили сделать вывод о тщетности надежд на реализацию кардиопротективного эффекта препарата и досрочно остановить исследование.

Дальнейший анализ показал, что дексмедетомидин и фосфокреатин снижали частоту ССО по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,0003$ ), причем встречаемость композитного исхода в группах не отличалась ( $p = 0,718$ ). Однако при назначении дексмедетомидина возрастала частота артериальной гипотензии ( $p = 0,0013$ ) как по сравнению с больными контрольной группы ( $p = 0,013$ ), так и группы фосфокреатиновой кардиопротекции ( $p = 0,0042$ ).

Полученные результаты позволили считать, что оптимальным препаратом для фармакологической кардиопротекции у больных, оперируемых на сосудах, является фосфокреатин. Дексмедетомидиновая кардиопротекция может использоваться с осторожностью, только в отсутствие противопоказаний и при тщательной оценке соотношения риск/польза в каждом конкретном наблюдении.

Исходя из данных литературы и результатов собственного предварительного исследования, на следующем этапе работы изучили встречаемость различных ССО в течение года после выписки больных из стационара, а также углубленно изучили возможности их эффективного

прогнозирования. Оценивали наличие любых кардиальных событий (композитный исход) и «большие сердечно-сосудистые осложнения» (МАССЕ), включая кардиальную летальность. При телефонном опросе 103 респондентов композитный исход выявили в 33 % наблюдений. Наиболее частыми постгоспитальными неблагоприятными событиями были усиление симптомов сердечно-сосудистых заболеваний — 26,2 % и МАССЕ — 15,5 %. Кардиальная годовичная летальность составила 6,8%. По данным медицинских карт опрошенных респондентов, госпитальные ССО были диагностированы в 11,4 % наблюдений. Наличие периоперационных ССО не повышало риск годовичных неблагоприятных событий: композитного исхода (ОШ 1,4286; 95 % ДИ 0,4192–4,8678;  $p = 0,568$ ), МАССЕ (ОШ 3,3750; 95 % ДИ 0,8796–12,9497;  $p = 0,076$ ) и годовичной летальности (ОШ 0,9659; 95 % ДИ 0,1101–8,4733;  $p = 0,975$ ). Максимальные послеоперационные значения сТnI также не ассоциировались с композитным исходом (ОШ 1,6283; 95 % ДИ 0,5450–4,8647;  $p = 0,383$ ), постгоспитальными МАССЕ (ОШ 2,2661; 95 % ДИ 0,6993–7,3433; 0,173) и годовичной кардиальной летальностью (ОШ 0,4178; 95 % ДИ 0,0049–35,3554;  $p = 0,699$ ).

Риск постгоспитальных ССО ассоциировался лишь с отдельными общеклиническими показателями, причем выявленные предикторы имели низкие и несбалансированные чувствительность и специфичность. Функциональный класс ASA > 3 ассоциировался как с композитным исходом (ОШ 2,7413; ДИ 1,1126–6,7541;  $p = 0,028$ ; ППК 0,600; 95 % ДИ 0,500–0,695; чувствительность / специфичность 38,9/81,2 %), так и с МАССЕ (ОШ 3,6842; 95 % ДИ 1,2222–11,1056;  $p = 0,0205$ ; ППК 0,643; 95 % ДИ 0,544–0,734; чувствительность / специфичность 50,0/78,7 %). Наличие ИБС указывало на риск МАССЕ (ОШ, 5,3437; 95 % ДИ 1,5909–17,9489;  $p = 0,0067$ ; ППК 0,695; 95 % ДИ 0,598–0,781; чувствительность / специфичность 75/64 %), а симптомы ХСН — на вероятную кардиальную летальность в течение первого гола после операции (ОШ 5,0658; 95 % ДИ 1,2400–20,6956;  $p = 0,024$ ; ППК 0,679; 95 % ДИ 0,581–0,767; чувствительность / специфичность 55,6/80,2 %). Таким образом, ни один из



установленных предикторов не мог обеспечить эффективный прогноз и стратификацию индивидуального кардиального риска.

Прогностические возможности специальных индексов в отношении постгоспитальных ССО также были ограничены. ИКР Lee не имел статистически значимой дискриминационной способности в отношении всех вариантов годовых кардиальных событий. ИКР MICA  $> 0,95$  ассоциировался с постгоспитальными МАССЕ (ОШ 1,5540; 95 % ДИ 1,0608–2,2765;  $p = 0,0236$ ; ППК 0,701; 95 % ДИ 0,604–0,787; чувствительность / специфичность 62,5/74,16 %). Значения ИКР AUB  $> 1$  предсказывали композитный исход в течение 12 постгоспитальных месяцев (ОШ 2,1106; 95 % ДИ 1,0260–4,3414;  $p = 0,042$ ; ППК 0,606; 95 % ДИ 0,506–0,700;  $p = 0,035$ ; чувствительность / специфичность 47,2/73,9 %) и годовую кардиальную летальность (ОШ 3,1902; 95 % ДИ 1,1040–9,2181;  $p = 0,032$ ; ППК 0,689; 95 % ДИ 0,591–0,775; чувствительность / специфичность 66,7/69,8 %). ИКР Хороненко  $> 0,14$  также были предикторами постгоспитальной летальности (ОШ 103,76; 95 % ДИ 1,8752–5796,55;  $p = 0,024$ ; ППК 0,726; 0,630–0,808; чувствительность / специфичность 55,6/90,6 %). Значения одного из гематологических маркеров ОТЛ  $> 132$  прогнозировали композитный исход (ОШ 1,0120; 95 % ДИ 1,0018–1,0222;  $p = 0,021$ ; ППК 0,643; 95 % ДИ 0,535–0,740; чувствительность / специфичность 50,0/85,25 %).

Таким образом, риск постгоспитальных неблагоприятных кардиальных событий ассоциировался с функциональным классом ASA  $> 3$ , наличием у оперированных на сосудах больных ИБС и /или ХСН, значениями ИКР MICA  $> 0,95$ , ИКР AUB  $> 1$ , ИКР Хороненко  $> 0,14$  и ОТЛ  $> 132$ . Однако большинство статистических моделей имели среднее качество, чувствительность и специфичность предикторов были недостаточными и несбалансированными. Модели хорошего качества обеспечивали ИКР MICA в отношении МАССЕ и ИКР Хороненко в отношении годичной летальности, однако чувствительность и специфичность этих предикторов также не достигали уровня, достаточного для надежного прогноза. Более того, при совместном анализе (множественная

логистическая регрессия) предикторов в отношении композитного исхода (класс ASA, ИКР AUB, ОТЛ), MACCE (класс ASA, наличие ИБС, ИКР MICA) и годичной кардиальной летальности (наличие ХСН, ИКР AUB, ИКР Хороненко) все они теряли прогностическую значимость. В этой связи был необходим поиск более чувствительных и специфичных предикторов постгоспитальных кардиальных событий. Поэтому на следующем этапе исследований изучили прогностическую значимость кардиального биомаркера NT-proBNP, который ранее продемонстрировал способность надежно стратифицировать риск госпитальных ССО.

Установили, что значения NT-proBNP на этапах хирургического лечения заболеваний сосудов, а также максимальный уровень биомаркера за послеоперационный период ( $\text{NT-proBNP}_{\text{пик}}$ ) значимо ассоциировались с различными вариантами постгоспитальных кардиальных событий. Наихудшей дискриминационной способностью в отношении композитного исхода (ОШ 1,0047; 95 % ДИ 1,0015–1,0079;  $p = 0,004$ ; ППК 0,691), MACCE (ОШ 1,0078; 1,0039–1,00118;  $p = 0,0001$ ; ППК 0,818) и годичной кардиальной летальности (1,0039; 95 % ДИ 1,0003–1,0076;  $p = 0,035$ ; ППК 0,761) обладали предоперационные значения биомаркера. Уровень и статистические характеристики чувствительности / специфичности этого предиктора не могли обеспечить надежной стратификации риска послеоперационных кардиальных событий. Аналогичным образом значения биомаркера через 12–16 ч после операции не обеспечили уверенной дискриминации постгоспитальных ССО.

Композитный исход наиболее эффективно прогнозировал уровень биомаркера пред выпиской из стационара ( $\text{NT-proBNP}_{\text{вып}}$ )  $> 179$  пг/мл (ОШ 1,0071; 95 % ДИ 1,0038–1,0104;  $p < 0,0001$ ; ППК 0,795; 95 % ДИ 0,702–0,869; чувствительность 70,6 %; 95% ДИ 52,5–84,9 %; специфичность 81,8 %; 95 % ДИ 70,4–90,2 %) и  $\text{NT-proBNP}_{\text{пик}} > 248,5$  пг/мл (ОШ 1,0046; 95 % ДИ 1,0023–1,0069;  $p = 0,0001$ ; ППК 0,779; 95 % ДИ 0,688–0,854; чувствительность 72,2 %; 95 % ДИ 54,8–85,8 %; специфичность 75,4 %; 95 % ДИ 63,5–84,9%). При совместном анализе (множественная логистическая регрессия) с другими предикторами

композитного исхода (класс ASA, ИКР AUB, ОТЛ) прогностическую значимость сохранили только NT-proBNP<sub>вып</sub> (ОШ 1,0056; 95 % ДИ 1,0021–1,0091;  $p = 0,0016$ ) и NT-proBNP<sub>пик</sub> (ОШ 1,0030; 95 % ДИ 1,0007–1,0053;  $p = 0,0115$ ).

Эффективными предикторами МАССЕ в течение 12 месяцев после операции также были NT-proBNP<sub>вып</sub>  $> 179$  пг/мл (ОШ 1,0048; 95 % ДИ 1,0022–1,0074;  $p = 0,0003$ ; ППК 0,820; 95 % ДИ 0,730–0,889; чувствительность 81,3 %; 95 % ДИ 54,4–96,0; специфичность 81,8 %; 95 % ДИ 61,8–81,8 %) и NT-proBNP<sub>пик</sub>  $> 276$  пг/мл (ОШ 1,0045; 95 % ДИ 1,0045;  $p = 0,0001$ ; ППК 0,818; 95 % ДИ 0,731–0,887; чувствительность 81,3 %; 95 % ДИ 54,4–96,0 %; специфичность 74,2 %; 95 % ДИ 63,8–82,9 %). При включении в логистическую регрессию значений NT-proBNP<sub>вып</sub> и других предикторов МАССЕ (класс ASA, наличие ИБС, ИКР МІСА) прогностическую значимость сохранили предиктор «наличие ИБС» и биомаркер (ОШ 1,0041; 95 % ДИ 1,0014–1,0069;  $p = 0,003$ ). При совместном анализе ИБС (ОШ 4,8982; 95 % ДИ 1,1258–21,3107;  $p = 0,034$ ), и NT-proBNP<sub>вып</sub> (ОШ 1,0043; 95 % ДИ 1,0016–1,0070;  $p = 0,0015$ ) сохранили информативность. Комбинированный показатель (ППК 0,819; 95 % ДИ 0,728–0,889) обеспечил 89,8 % правильно классифицированных случаев, что было лишь незначительно лучше, чем при изолированном использовании биомаркера (ППК 0,813; 87,8 % правильно классифицированных случаев). Тем не менее эта особенность информативности указанных предикторов дает основания выделять больных ИБС со скрининговым уровнем NT-proBNP<sub>вып</sub> в категорию особого риска годовичных МАССЕ.

В случае включения в логистическую регрессию независимых величин «класс ASA», «наличие ИБС», «ИКР МІСА» и «NT-proBNP<sub>пик</sub>» только последняя сохраняла значимое влияние на предиктант «МАССЕ» (ОШ 1,0040; 95 % ДИ 1,0016–1,0064;  $p = 0,001$ ).

Годичную кардиальную летальность эффективно прогнозировал NT-proBNP<sub>пик</sub>  $> 303$  пг/мл (ОШ 1,0039; 95 % ДИ 1,0015–1,0063;  $p = 0,001$ ; ППК 0,836; 95 % ДИ 0,751–0,901; чувствительность 88,9 %; 95 % ДИ 51,8–99,7 %; специфичность 75,0 %; 95 % ДИ 65,1–83,3 %). При совместном анализе

NT-proBNP<sub>пик</sub> с другими предикторами этого исхода (наличие ХСН, ИКР АУВ, ИКР Хороненко) прогностическую значимость сохранил только биомаркер (ОШ 1,0031; 95 % ДИ 1,0002–1,0060;  $p = 0,038$ ).

Таким образом, различные варианты неблагоприятных кардиальных событий в течение 12 месяцев после операций на сосудах ассоциируются как общеклинические показатели, так и специальные индексы, что позволяет выделить категории больных, у которых может быть повышен риск постгоспитальных осложнений. Однако дискриминационная способность этих предикторов, качество прогностических моделей и статистические характеристики чувствительности / специфичности не обеспечивают надежной стратификации индивидуального риска различных ССО, включая МАССЕ и кардиальную летальность. В отличие от этих предикторов выраженность повышения NT-proBNP и уровень последнего перед выпиской из стационара могут обеспечить надежное выявление больных с высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов в течение первого года после хирургического лечения заболеваний сосудов.

Наименее изученным аспектом проблемы ССО при хирургическом лечении заболеваний сосудов остается влияние мер адъювантной фармакологической кардиопротекции, реализованных в непосредственный периоперационный период, на развитие постгоспитальных ССО. Для изучения этого вопроса выполнили проспективное когортное исследование у 307 оперированных больных высокого риска, которых включили в телефонный опрос, направленный на выявление различных неблагоприятных событий в течение 12 месяцев после выписки из стационара. Установили, что применение периоперационной фармакологической кардиопротекции (фосфокреатин, дексмететомидин) значительно снижало риск любых сердечно-сосудистых осложнений (композитный исход) в 1,85 раза (ОШ 0,5392; 95 % ДИ 0,3287–0,8846;  $p = 0,014$ ) и риск годичных МАССЕ в 2,08 раза (ОШ 0,4835; 95 % ДИ 0,2372–0,9852;  $p = 0,045$ ). Влияния на риск годичной кардиальной летальности не было (ОШ 0,3994; 95 % 0,1177–1,3556;  $p = 0,611$ ).

У больных, получивших и не получивших адъювантную кардиопротекцию, композитный исход зарегистрировали, соответственно, в 16,5 и 36,7 % наблюдений ( $p = 0,017$ ), МАССЕ — в 8,3 и 15,1 % ( $p = 0,050$ ). Выявляемость отдельных вариантов ССО у больных, получавших и не получавших периоперационную кардиопротекцию, значимо не различалась (Рисунок 8.1). Вместе с тем можно отметить, что межгрупповые отличия композитного исхода и МАССЕ были обеспечены за счет всех кардиальных событий, включенных в эти комбинированные показатели.

Дополнительный анализ показал, что вероятность постгоспитальных кардиальных событий в анализируемой когорте больных была значимо повышена у больных с ССО, диагностированными во время стационарного лечения. Риск композитного исхода у них был увеличен в 2,8 раза (ОШ 2,7606; 95 % ДИ 1,4032–5,4308;  $p = 0,003$ ), а риск МАССЕ — в 4,3 раза (ОШ 4,3393; 95 % ДИ 1,9581–9,6162;  $p = 0,0003$ ). Кроме того, отметили, что значения  $cTnI_{\text{пик}}$  у больных, получивших периоперационную адъювантную кардиопротекцию, были значимо ниже, чем у остальных: 0,0265 [0,019–0,037] и 0,0315 [0,020–0,060] нг/мл ( $p = 0,005$ ). Общая выявляемость госпитальных и постгоспитальных ССО в группе кардиопротекции составила 28,6 %, в остальных наблюдениях — 43,2 % ( $p = 0,008$ ).

Таким образом, установили, что назначение больным с высоким кардиальным риском в периоперационный период кардиопротективных лекарственных средств оказывает профилактический эффект не только в отношении госпитальных ССО, но и в отношении постгоспитальных кардиальных событий.

В результате комплексного исследования данной проблемы стала возможной разработка упрощенного алгоритма предоперационного обследования для выявления больных высокого кардиального риска и последующего назначения им мер фармакологической кардиопротекции. Центральное место в данном алгоритме диагностических мер имеет лабораторный мониторинг уровня NT-proBNP.

Эффективность такого подхода к прогнозированию и профилактике госпитальных и постгоспитальных ССО подтвердилась не только в ходе целенаправленных исследований, но и при сравнении полученных данных с результатами анализа в группе исторического контроля, состоящей из больных, оперированных в 2018 году (пилотное исследование). Общая частота ССО в течение 12 месяцев от момента выполнения операции на сосудах в ГБУЗ ЯО «ОКБ» после внедрения в практику рекомендаций настоящего исследования снизилась с 44,1 до 28,6 % ( $p = 0,036$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Актуальность проблемы сердечно-сосудистых осложнений при вмешательствах на сосудах подтверждается их развитием у более чем 44 % оперированных больных, включая постгоспитальную летальность в 5,1 % наблюдений. Эти осложнения не были статистически значимо связаны с большинством общеклинических показателей, а их ассоциированность с индексами кардиального риска имела неудовлетворительные характеристики чувствительности / специфичности.

2. Госпитальные сердечно-сосудистые осложнения при вмешательствах на сосудах развиваются у 13,2 % больных, включая «большие осложнения» (МАССЕ) в 2,3 % наблюдений. Предикторами этих осложнений являются наличие у больных сопутствующей ишемической болезни сердца, высокий кардиальный риск предстоящей операции, значения индекса кардиального риска Lee  $> 2$  и индекса риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти  $> 0,82$ , предоперационное отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам  $> 2,1$  и дооперационный уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа, значение которого  $> 218$  пг/мл позволяет прогнозировать индивидуальный риск осложнений с чувствительностью 82,4 % и специфичностью 85,3 %.

3. При интерпретации результатов определения содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа с помощью твердофазного иммуноферментного анализа следует учитывать, что референсные и скрининговые значения биомаркера в 1,4–1,5 раза ниже, чем соответствующие значения показателя при использовании иммунофлюоресцентного метода. Данные, получаемые с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, можно эффективно применять для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии.

4. Периоперационные кардиопротективные меры могут снизить частоту госпитальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким кардиальным риском, которым выполняют вмешательства на сосудах: инфузия дексметомидина

снижает частоту таких осложнений в 5,3 раза (ОШ 0,1905; 95 % ДИ 0,0530–0,6848), одновременно повышая вероятность артериальной гипотензии в 3,6 раза (ОШ 3,5787, 95 % ДИ 1,1254–11,3796); введение фосфокреатина снижает частоту осложнений в 4,2 раза (ОШ 0,2405; 95 % ДИ 0,0856–0,6758) без нежелательных реакций. Назначение сукцинат-содержащего препарата кардиопротективного эффекта не имеет.

5. В течение года после операций на сосудах неблагоприятные кардиальные события развиваются в 33 % наблюдений, включая «большие осложнения» (МАССЕ) в 15,5 % и кардиальную летальность в 6,8 % наблюдений. Эти осложнения ассоциируются с функциональным классом Американского общества анестезиологов  $> 3$ , наличием у больных сопутствующих ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, значениями индекса риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти  $> 0,95$ , индекса кардиального риска Бейрутского университета  $> 1$  и индекса Хороненко  $> 0,14$ , а также отношением тромбоцитов к лимфоцитам  $> 132$ , однако чувствительность этих предикторов не достигает уровня 70 %.

6. Стратификацию индивидуального риска кардиальных осложнений в течение года после сосудистых операций обеспечивает оценка содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа: уровень биомаркера перед выпиской из стационара  $> 179$  пг/мл или его максимальные послеоперационные значения  $> 248$  пг/мл являются эффективными предикторами различных постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений, включая «большие осложнения» (МАССЕ); значения биомаркера после операции, превышающие 303 пг/мл, указывают на риск годичной кардиальной летальности.

7. Назначение больным с высоким кардиальным риском в периоперационный период хирургических вмешательств на сосудах кардиопротективных лекарственных средств (фосфокреатин, дексмететомидин) оказывает профилактический эффект в отношении различных постгоспитальных кардиальных событий, снижая их частоту в 1,9 раза (ОШ 0,5392; 95 % ДИ 0,3287–0,8846) и риск годичных «больших осложнений» (МАССЕ) — в 2,1 раза (ОШ 0,4835; 95 % ДИ 0,2372–0,9852). Общая годичная частота периоперационных и постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений при этом уменьшается с 43,2 % до 28,6 % ( $p = 0,008$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В практике многопрофильного стационара необходимо уделять особое внимание прогнозированию и профилактике сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии. После сосудистых операций следует обеспечивать профилактику не только госпитальных, но и постгоспитальных кардиальных событий.

2. В качестве основного прогностического теста для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений в периоперационный период следует использовать предоперационную оценку содержания в крови N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа. Для ориентировочной оценки кардиального риска можно использовать значения индекса кардиального риска Lee  $> 2$  баллов, индекса риска инфаркта миокарда и кардиальной смерти  $> 0,82\%$ , предоперационное отношение числа нейтрофилов к лимфоцитам  $> 2,1$  усл. ед.

3. Оценивая предоперационный уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа (определенный методом твердофазного иммуноферментного анализа), следует учитывать, что на высокий риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений указывают значения биомаркера более 218 пг/мл.

4. Для периоперационной кардиопротекции целесообразно назначать внутривенную инфузию экзогенного фосфокреатина в средней дозе 76 мг/кг в течение 120 мин., что снижает риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений и не вызывает каких-либо нежелательных реакций. Комбинированный сукцинат-содержащий препарат (Цитофлавин) не следует назначать для периоперационной кардиопротекции.

5. В отдельных клинических наблюдениях возможно назначение с кардиопротективными целями дексметомидина в средней дозе 2,6 мкг/кг в течение 7 часов, однако необходимо учитывать существенный риск развития

артериальной гипотензии, а у некоторых больных — клинически значимой брадикардии.

6. Для оценки риска постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений следует оценивать уровень N-терминального отрезка предшественника натрийуретического пептида В-типа перед выпиской больных или максимальное значение биомаркера за послеоперационный период. На повышенный риск различных послеоперационных осложнений, включая МАССЕ и кардиальную летальность указывают периоперационные значения уровня биомаркера более 180 пг/мл (твердофазный иммуноферментный метод).

7. Используя меры адъювантной кардиопротекции, следует учитывать, что эта лечебно-профилактическая мера снижает риск постгоспитальных сердечно-сосудистых осложнений, улучшая таким образом послеоперационную реабилитацию больных.

8. При анестезиолого-реанимационном обеспечении сосудистых операций для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в госпитальный и постгоспитальный период следует использовать разработанный и представленный выше алгоритм.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В результате исследования предложен упрощенный алгоритм прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с хирургическими заболеваниями сосудов, подвергшихся операциям среднего и высокого кардиального риска.

В дальнейших исследованиях целесообразно изучить возможность применения данного алгоритма у пациентов различных хирургических профилей с целью выявления лиц с высоким риском развития кардиальных осложнений и проведения у них персонифицированной адъювантной фармакологической кардиопротекции.

Накопление клинического опыта применения фосфокреатина и дексмететомидина позволит более точно определить потенциал данных препаратов в роли рутинных кардиопротекторов в различных областях некардиальной хирургии, уточнить оптимальные дозировки и минимизировать риск побочных эффектов.

Расширение исследований на другие направления некардиальной хирургии будет способствовать улучшению исходов хирургического лечения за счет снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном и постгоспитальном периодах, а также уменьшению летальности у данной когорты пациентов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД — артериальное давление	ФАР — федерация анестезиологов-реаниматологов
АДд — артериальное давление диастолическое	ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка
АДс — артериальное давление систолическое	ФК — фосфокреатин
АДФ — аденозиндифосфат	ФНО — фактора некроза опухолей
АМФ — аденозинмонофосфат	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
АПФ — ангиотензин превращающий фермент	ЧСС — частота сердечных сокращений
АР — адренорецептор	ЧТКА — чрескожная транслуминальная коронарная ангиопластика
АТФ — аденозинтрифосфат	ЭКГ — электрокардиография / электрокардиограмма
ГБ — гипертоническая болезнь	ЯГМУ — Ярославский государственный медицинский университет
ГБУЗ ЯО «ОКБ» — Ярославская областная клиническая больница	
ДИ — доверительный интервал	ACVE — Any Cardio—Vascular Events
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ASA — American Society of Anesthesiologists
ИБЛ — искусственная вентиляция легких	AUB — American University of Beirut
ИКР — индекс кардиального риска	AUC — Area under the curve
ИМТ — индекс массы тела	BNP — Brain natriuretic peptide
ЛЖ — левый желудочек	cTn — кардиоспецифический тропонин
МАК — минимальная альвеолярная концентрация	DASI — Duke Activity Status Index
МЕТ — метаболический эквивалент	ESAIC — European Society of Anaesthesiology and Intensive Care
МНОАР — Московское научное общество анестезиологов-реаниматологов	GSK3 $\beta$ — гликогенсинтаза-3 $\beta$
НУП — натрийуретический пептид	IL — интерлейкин
НЭ — норэпинефрин	m — ошибка средней величины
ОИМ — острый инфаркт миокарда	M — средняя величина
ОНЛ — отношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов	MACCE — Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	MACE — Major Adverse Cardiac Events
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии	Max — максимальное значение
ОТЛ — отношение абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов	Me — медиана
ОШ — отношение шансов	MICA — Myocardial Infarct or Cardiac Arrest
ПЗ — пороговое значение	Min — минимальное значение
ПИКР — пересмотренный индекс кардиального риска	n — число наблюдений
ППК — площадь под ROC-кривой	NSQIP — национальная программа улучшения качества хирургии
p — значимость влияния	NT-proBNP — неактивный N-терминальный фрагмент молекулы прогормона
P — средняя частота	P25–P75 — межквартильный размах (25 %-ный и 75 %-ный квартили)
РКО — Российское кардиологическое общество	Rho — коэффициента корреляции Спирмена
СД — сахарный диабет	ROC — receiver operating characteristic
СИ — сердечный индекс	VISION — Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation
СН — сердечная недостаточность	VSG — Vascular Study Group
ССО — сердечно-сосудистое осложнение	VSGNE — Vascular Study Group of New England
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии	

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е. А. Кардиопротекция в торакальной онкохирургии: фосфокреатин или лидокаин / Е. А. Александрова, В. Э. Хороненко, О. Вью Пикин, А. С. Маланова, П. А. Суворин // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. — 2023. — Т. 12, № 6. — С. 24–32. — Doi: 10.17116/onkolog20231206124.
2. Александрова, Е. А. Оценка кардиопротективных свойств лидокаина как адъювантного компонента общей анестезии при онкоторакальных вмешательствах / Е. А. Александрова, В. Э. Хороненко, А. С. Маланова, Ю. С. Захаренкова, П. А. Суворин // Анестезиология и реаниматология. — 2023. — № 1. — С. 39–48.
3. Аметов, А. С. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформином / А. С. Аметов, О. Л. Соловьева // Сахарный диабет. — 2007. — № 10 (3). — С. 33–39. — Doi: 10.14341/2072-0351-5995.
4. Бахарева, Ю. А. Эффективность антиоксидантной защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением / Ю. А. Бахарева, З. З. Надирадзе // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № 5. — С. 61–65.
5. Безденежных, А. В. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных оперативных вмешательствах: коморбидность и применение шкал клинической оценки / А. В. Безденежных, А. Н. Сумин // Сибирское медицинское обозрение. — 2017. — № 5. — С. 90–105. — Doi: 10.20333/2500136-2017-5-90-105.
6. Бизенкова, М. Н. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда / М. Н. Бизенкова, Н. П. Чеснокова, М. Г. Романцов // Фундаментальные исследования. — 2006. — № 4. — С. 20–24.
7. Большедворская, О. А. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком легкого / О. А. Большедворская, К. В. Протасов, Ю. К. Батороев, П. С. Улыбин, В. В. Дворниченко // Acta biomedica scientifica. — 2019. — № 4 (5). — С. 91–97. — Doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.15.
8. Бондаренко, И. З. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? / И. З. Бондаренко, И. А. Ширшина Сахарный диабет. — 2013. — № 16 (3). — С. 58–63. — Doi:10.14341/2072-0351-95.
9. Борисова, Л. В. Роль гематологических показателей в качестве предикторов летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в госпитальном периоде / Л. В. Борисова, С. А. Рукавишникова, А. С. Пушкин, Т. А. Ахмедов, В. В. Яковлев // Сибирский научный медицинский журнал. — 2020. — № 40 (6). — С. 89–98. — Doi: 10.15372/SSMJ20200609.
10. Бударова, К. В. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2022. — № 19 (5). — С. 79–86. — Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-79-86

11. Бульон, В. В. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда / В. В. Бульон, И. Б. Крылова, Е. Н. Селина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2018. — Т. 16, № 2. — С. 13–17. — Doi: 10.17816/RCF16213-17.
12. Валеев, В. В. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований) / В. В. Валеев, А. Л. Коваленко, Е. В. Таликова, В. А. Заплутанов, Т. Ю. Дельвиг-Каменская // *Антибиотики и Химиотерапия*. — 2015. — № 60 (9–10). — С. 33–37.
13. Витковский, Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // *Медицинская иммунология*. — 2006. — № 8 (5–6). — С. 745–753. — Doi:10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753.
14. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK / И. Б. Заболотских, Н. В. Трембач, М. А. Магомедов, В. Г. Краснов [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. — 2020. — № 4. — С. 12–27. — Doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-12-27.
15. Гафаров, В. В. Информированность и отношение к своему здоровью как субъективно-объективный показатель состояния здоровья населения в России / В. В. Гафаров, А. В. Гафарова, И. В. Гагулин, Ю. Н. Кабанов // *Мир науки, культуры, образования*. — 2009. — № 5 (17). — С. 214–217.
16. Дербугуов, В. Н. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака / В. Н. Дербугуов, А. Л. Потапов, В. И. Потиевская, Я. М. Хмелевский // *Общая реаниматология*. — 2017. — № 13 (4). — С. 38–45. — Doi: 10.15360/1813-9779-2017-4-38-45.
17. Драпкина, О. М. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах / О. М. Драпкина, О. Н. Джигоева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — № 19 (5). — С. 253–258. — Doi: 10.15829/1728-8800-2020-2558.
18. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ) / И. И. Староверов, Р. М. Шахнович, М. Ю. Гиляров [и др.] // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2020. — № 1. — С. 4–77. — Doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.
19. Заболотских, И. Б. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Б. Заболотских, Е. В. Григорьев // *Периоперационное ведение пациентов с сопутствующими заболеваниями* / под ред. И. Б. Заболотских. — М. : Практическая медицина, 2019. — С. 65–104. — ISBN 978-5-98811-523-6.
20. Зинаков, В. Возможные риски в хирургической операции: когнитивные аспекты / В. Зинаков, С. И. Масалова // *Когнитивное моделирование : тр. Шестого Междунар. форума по когнитивному моделированию (Тель-Авив, 30*

сентября — 7 октября 2018 года) : в 2 ч. / отв. и науч. ред. С. И. Масалова, В. Н. Поляков, В. Д. Соловьев. — Ростов н/Д : ООО «Фонд науки и образования», 2018. — С. 389–405. — ISBN 978-5-907125-21-6.

21. Иванов, А. П. Место цитофлавина в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией / А. П. Иванов, И. А. Эльгардт // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2017. — № 10 (5). — С. 16-19. — Doi: 10.17116/kardio201710516-19.

22. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование (часть 2) / В. В. Лихванцев, В. В. Мороз, О. А. Гребенчиков [и др.] // Общая реаниматология. — 2012. — № 8 (1). — С. 61. — Doi: 10.15360/1813-9779-2012-1-61.

23. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев, Ю. Л. Беграмбекова [и др.] // Кардиология. — 2018. — № 58 (6S). — С. 8–158. — Doi:10.18087/cardio.2475.

24. Ковалев, А. А. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях / А. А. Ковалев, Б. К. Кузнецов, А. А. Ядченко, В. А. Игнатенко // Проблемы здоровья и экологии. — 2020. — № 4. — С. 105–113. — Doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.

25. Комаров, С. А. Оценка взаимосвязи биомаркера NT-proBNP с показателями гемодинамики и внесосудистой воды легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом / С. А. Комаров, М. Ю. Киров / Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2015. — № 12 (5). — С. 31–35. — Doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-5-31-35.

26. Корниенко, А. Н. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций / А. Н. Корниенко, О. Р. Добрушина, Е. П. Зинина // Общая реаниматология. — 2011. — № 7 (5). — С. 57–66. — Doi: 10/15360/18139779-2011-5-57.

27. Котвицкая, З. Т. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах / З. Т. Котвицкая, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — № 15 (2). — С. 32–37. — Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37.

28. Котова, Д. П. Использование прогностических шкал в оценке периоперационных осложнений в практике врача-терапевта / Д. П. Котова, С. В. Котов, М. Ю. Гиляров, В. С. Шеменкова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — № 17 (2). — С. 75–80. — Doi: 10.15829/1728-8800-2018-2-75-80.

29. Крапивина, Д. А. Использование экзогенного фосфокреатина в процессе реанимационной реабилитации пациентов с COVID-19 (пилотное исследование) / Д. А. Крапивина, С. В. Воеводин, А. В. Черняк, Е. В. Григорьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — № 18 (6). — С. 22–29. — Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-22-29.

30. Крыжановский, С. А. Влияние экзогенного фосфокреатина на размер экспериментального инфаркта миокарда / С. А. Крыжановский, И. Н. Канделаки,

В. Г. Шаров, Н. В. Каверина, В. А. Сакс // Кардиология. — 1988. — № 28 (12). — С. 88–91. — PMID: 3244267.

31. Лазарев, В. В. Влияние сукцинатов на воспалительную реакцию: обзор литературы / В. В. Лазарев, П. Е. Анчутин // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. — 2023. — № 3. — С. 155–165. — Doi: 10.21320/1818-474X-2023-3-155-165

32. Лестева, Н. А. Динамика лабораторных маркеров системного воспаления при нейрохирургических операциях с использованием  $\alpha$ -2-адреноагонистов / Н. А. Лестева, Н. В. Дрягина, А. Н. Кондратьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2023. — № 20 (6). — С. 19–27. — Doi: 10.24884/2078-5658-2023-20-6-19-27.

33. Ломиворотов, В. В. Кардиопротективные эффекты фосфокреатина / В. В. Ломиворотов, М. Н. Абубакиров, Е. В. Фоминский, В. А. Шмырев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2016. — № 13 (5). — С. 74–80. — Doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.

34. Ломиворотов, В. В. Стоит ли отменять статины в периоперационном периоде? / В. В. Ломиворотов, С. М. Ефремов, М. Н. Абубакиров, Д. Н. Мерекин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — № 15 (4). — С. 86–90. — Doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-86-90.

35. Мозжухина, Н. В. Факторы риска периоперационных кардиальных осложнений при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах / Н. В. Мозжухина, П. Ш. Чомахидзе, М. Г. Полтавская // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2015. — № 8 (6). — С. 8–13. — Doi: 10.17116/kardio2015868-13.

36. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии / О. А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев, Е. Ю. Плотников, Д. Н. Силачев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2014. — № 3. — С. 59–67. — PMID: 25306686.

37. Мороз, В. В. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста / В. В. Мороз, О. Р. Добрушина, Е. П. Стрельникова, А. Н. Корниенко, Е. П. Зинина // Общая реаниматология. — 2011. — № 7 (5). — С. 26–31. — Doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-26.

38. Мурашко, С. С. Предоперационные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии / С. С. Мурашко, С. А. Бернс, И. Н. Пасечник // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — № 23 (10). — С. 4119. — Doi: 10.15829/1728-8800-2024-4119.

39. Мурашко, С. С. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? / С. С. Мурашко, С. А. Бернс, И. Н. Пасечник // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — № 23 (1). — С. 3748. — Doi: 10.15829/1728-8800-2024-3748.

40. Надирадзе, З. З. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением / З. З. Надирадзе, Ю.



А. Бахарева, И. А. Каретников // Общая реаниматология. — 2006. — № 2 (3). — С. 28–32. — Doi: 10.15360/1813-9779-2006-3-28-32.

41. Овезов, А. М. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста / А. М. Овезов, М. В. Пантелеева, А. В. Луговой // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 10. — С. 28–33. — Doi: 10.17116/jnevro201711710128-33.

42. Овезов, А. М. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии / А. М. Овезов, С. В. Брагина, П. В. Прокошев // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2010. — № 169 (2). — С. 64–67. — PMID: 20552794.

43. Орлов, Ю. П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? / Ю. П. Орлов // Антибиотики и Химиотерапия. — 2019. — Т. 64 (7–8). — С. 63–68. — Doi: 10.24411/0235-2990-2019-100046.

44. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейчиков, Е. П. Панченко, Р. М. Шахнович [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2021. — № 26 (4). — С. 4449. — Doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449.

45. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени / В. Д. Луньков, М. В. Маевская, Е. К. Цветаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2019. — № 29 (1). — С. 47–61. — Doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-47-61.

46. Переверзев, Д. И. Влияние цитофлавина на параметры систолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда / Д. И. Переверзев, Н. В. Симонова, В. А. Доровских, Р. А. Анохина // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2017. — № 80 (1). — С. 14–17. — PMID: 29873997.

47. Переверзев, Д. И. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда / Д. И. Переверзев, В. А. Доровских, Н. В. Симонова, М. А. Штарберг // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2016. — № 9 (5). — С. 42–45. — Doi: 10.17116/kardio20169542-45.

48. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца / И. Б. Заболотских, В. И. Потиевская, А. Е. Баутин, Е. В. Григорьев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2020. — № 3. — С. 5–18. — Doi: 10.17116/anaesthesiology20200315.

49. Периоперационное ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью / И. Б. Заболотских, А. Е. Баутин, М. Н. Замятин, К. М. Лебединский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2021. — № 3. — С. 5–24. — Doi: 10.17116/anaesthesiology20190315.

50. Периоперационные предикторы неблагоприятного исхода сосудистых вмешательств / В. В. Мороз, Д. Н. Марченко, Ю. В. Скрипкин [и др.] // Общая

реаниматология. — 2017. — № 13 (3). — С. 6–12. — Doi: 10.15360/1813-9779-2017-3-6-12.

51. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического прекондиционирования при кардиохирургических вмешательствах / А. М. Радовский, А. Е. Баутин, Л. И. Карпова, А. О. Маричев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2022. — Т. 19, № 1. — С. 40–51. — Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51.

52. Положительное влияние инфузии левосимендана пожилым пациентам (60–75 лет) со сниженной фракцией изгнания левого желудочка ( $< 50\%$ ) на течение периоперационного периода в некардиальной хирургии / Ю. В. Убасев, Ю. В. Скрипкин, Т. С. Забелина, В. А. Сунгуров [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2016. — № 13 (2). — С. 29–36. — Doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-2-29-36.

53. Полянцев, А. А. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом / А. А. Полянцев, Д. В. Фролов, Д. В. Линченко, Т. А. Скобельдина, В. С. Ованенко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2017. — № 3 (63). — С. 16–22. — Doi: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-16-22.

54. Предикторы длительной госпитализации у взрослых пациентов с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического и нормотермического искусственного кровообращения / Д. Г. Шахин, В. А. Шмырев, С. М. Ефремов, Д. Н. Пономарев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — № 14 (1). — С. 14–23. — Doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-14-23.

55. Прогнозирование кардиального риска в абдоминальной хирургии: результаты наблюдательного многоцентрового исследования / И. Б. Заболотских, Р. В. Вейлер, Н. В. Трембач [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2024. — № 13 (2). — С. 176–195. — Doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-176-195.

56. Прогностическое значение гематологических показателей при реконструктивной хирургии аорты: проспективное наблюдательное исследование / О. О. Гринь, М. А. Бабаев, М. С. Грекова, Е. О. Котельникова [и др.] // *Annals of Critical Care*. — 2024. — № 1. — С. 82–93. — Doi: 10.21320/1818-474X-2024-1-82-93.

57. Профилактика сердечной недостаточности в сосудистой хирургии у пациентов со сниженной фракцией изгнания левого желудочка: левосимендан или анестетическая кардиопротекция? / В. В. Лихванцев, Д. Н. Марченко, О. А. Гребенчиков, Ю. В. Убасев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2016. — № 61 (6). — С. 411–417. — Doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-411-417.

58. Распространенность и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при плановых абдоминальных операциях по данным предоперационного обследования / Н. В. Мозжухина, П. Ш. Чомахидзе, М. Г. Полтавская [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2016. — № 9 (4). — С. 55–62. — Doi: 10.17116/kardio20169455-62.

59. Реброва, О. Ю. Эффективность систем поддержки принятия врачебных решений: способы и результаты оценки / О. Ю. Реброва // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2019. — № 15 (4). — С. 148–155. — Doi: 10.14341/ket12377.

60. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023 / А. Н. Сумин, Д. В. Дупляков, Ф. И. Белялов, А. Е. Баутин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — № 28 (8). — С. 5555. — Doi: 10.15829/1560-4071-20235555.

61. Роль коморбидной патологии в хирургии / С. Н. Стяжкина, К. В. Журавлев, А. В. Леднева [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 7. — С. 138–140. — URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26744>.

62. Сакс, В. А. Молекулярные и клеточные аспекты механизма кардиопротективного действия фосфокреатина / В. А. Сакс, И. В. Джалиашвили, Е. А. Конорев, Э. Струмиа // Биохимия. — 1992. — № 57 (12). — С. 1763–1784. — PMID: 1294251.

63. Связь параметров провоспалительного статуса с развитием гематогенных метастазов у больных немелкоклеточным раком легкого / Д. С. Письменный, О. Е. Савельева, М. В. Завьялова, Е. О. Родионов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 6. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30317> (дата обращения: 05.10.2025). — Doi: 10.17513/spno.30317

64. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии) / С. А. Румянцева, Р. Г. Оганов, Е. В. Силина, В. А. Ступин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 47–53. — Doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53.

65. Ситкин, С. И. Периоперационные изменения аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пожилых больных, оперированных в условиях общей и спинальной анестезии / С. И. Ситкин, И. К. Другова, Е. С. Мазур // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2012. — № 6 (3). — С. 28–33. — Doi: 10.17816/RA36134.

66. Смирнов, А. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека / А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев // Нефрология. — 2014. — № 18 (2). — С. 42–46.

67. Сумин, А. Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях / А. Н. Сумин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — № 16 (5). — С. 749–758. — Doi: 10.20996/1819-6446-2020-10-08.

68. Тарский, Н. А. Оценка работоспособности и определение метаболического эквивалента по результатам тредмил-теста / Н. А. Тарский, В. С. Дмитриев, Е. П. Мухин, А. К. Вейкин, Е. Ш. Соловьев // Кардиология. — 1998. — № 38 (7). — С. 47–50.

69. Тихова, Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки / Г. П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2014. — № 8 (3). — С. 57–63.

70. Трембач, Н. В. Модель прогнозирования критических инцидентов при обширных абдоминальных операциях / Н. В. Трембач, И. Б. Заболотских // Анестезиология и реаниматология. — 2021. — № 2. — С. 98–104. — Doi: 10.17116/anaesthesiology202102198.

71. Троцюк, Д. В. Риски периоперационных осложнений у пациентов старших возрастных групп: причины, механизмы, возможности прогнозирования. РМЖ / Д. В. Троцюк, Д. С. Медведев, З. А. Зарипова, А. Е. Чиков // Медицинское обозрение. — 2021. — № 5 (3). — С. 150–155. — Doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-3-150-155.

72. Улиткина, О. Н. Органопротекторные свойства дексмететомидина / О. Н. Улиткина, О. А. Гребенчиков, Ю. В. Скрипкин, Ф. Ф. Бершадский // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2018. — № 15 (1). — С. 55–61. — Doi: 2078-5658-2018-15-2-55-61.

73. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Неотон (фосфокреатин) в периоперационном ведении пациентов при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением, с ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью / А. Ю. Куликов, А. Р. Скрипник, О. Л. Бокерия, З. Ф. Кудзоева [и др.] // Фармакоэкономика: теория и практика. — 2017. — № 5 (2). — С. 71–80.

74. Хороненко, В. Э. Адьювантная кардиопротекция в торакальной онкохирургии / В. Э. Хороненко, Е. А. Мандрыка, Д. С. Баскаков, П. А. Суворин // Анестезиология и реаниматология. — 2019. — № 1. — С. 35–43. — Doi: 10.17116/anaesthesiology201901135.

75. Хороненко, В. Э. Временная электрокардиостимуляция в коррекции медикаментозной брадикардии / В. Э. Хороненко, Н. А. Осипова, А. В. Бутенко, Е. В. Первова, И. В. Дроздов // Общая реаниматология. — 2007. — № 3 (6). — С. 118–123. — Doi: 10.15360/1813-9779-2007-6-118-123.

76. Хороненко, В. Э. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии / В. Э. Хороненко, Н. А. Осипова, М. Б. Лагутин, М. М. Шеметова // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 4. — С. 22–27. — PMID: 19827200.

77. Хороненко, В. Э. Клинические аспекты периоперационного ведения гериатрических больных с ишемической болезнью сердца при плановых некардиальных хирургических вмешательствах (аналитический обзор) / В. Э. Хороненко // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 5. — С. 57–63. — PMID: 16318057 32.

78. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграббекова, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25 (11). — С. 4083. — Doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083

79. Царьков, А. В. Дексмедетомидин и комбинация бензодиазепина с фентанилом при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий. Сравнительный анализ / А. В. Царьков, А. Л. Левит // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2022. — № 19 (3). — С. 33-40. — Doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-33-40.

80. Циванюк, М. М. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST / М. М. Циванюк, Б. И. Гельцер, К. И. Шахгельдян, А. А. Вишневский, О. И. Шекунова // Российский кардиологический журнал. — 2022. — № 27 (8). — С. 5079. — Doi: 10.15829/1560-4071-2022-5079.

81. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом / А. А. Белкин, И. Н. Лейдерман, А. Л. Коваленко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2020. — Т. 120, № 10. — С. 27–32. — Doi: 10.17116/jnevro202012010127.

82. Частота кардиальных осложнений при плановых вмешательствах на органах брюшной полости и крупных суставах в многопрофильных стационарах г. Москвы / П. Ш. Чомахидзе, М. Г. Полтавская, В. П. Седов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. — 2017. — № 2. — С. 14–20. — Doi: 10.24411/2308-1198-2017-00028.

83. Чаулин, А. М. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Т. В. Павлова, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25 (12). — С. 172–177. — Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3923.

84. Шемарова, И. В. Молекулярная основа кардиопротекции при ишемической болезни сердца / И. В. Шемарова, В. П. Нестеров // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2019. — № 55 (3). — С. 155–164. — Doi: 10.1134/S0044452919030136.

85. Эзугбая, Б. С. Периоперационная оценка кардиологического риска при некардиохирургических оперативных вмешательствах / Б. С. Эзугбая, И. Ю. Шолин, В. А. Аветисян, В. А. Корячкин, Д. А. Батурин // Инновационная медицина Кубани. — 2020. — № 17. — С. 61–65. — Doi: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-61-65.

86. Яворовский, А. Г. Кардиопротекция с использованием экзогенного фосфокреатина при общехирургических операциях и критических состояниях. Обзор литературы / А. Г. Яворовский, А. М. Попов, П. В. Ногтев // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. — 2020. — № 3. — С. 56–65. — Doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-56-65.

87. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology / D. M. Gualandro, C. Puelacher, Buse G. Lurati [at al.] // Arq Bras Cardiol. — 2017. — № 109 (3Supl1). — P. 1–104. — Doi: 10.5935/abc.20170140.

88. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index) / M. A. Hlatky, R. E. Boineau, M. B. Higginbotham [at al.] // *Am J Cardiol.* — 1989. — № 64 (10). — P. 651–654. — Doi: 10.1016/0002-9149(89)90496-7.

89. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease / G. A. Antoniou, N. Chalmers, G. S. Georgiadis [at al.] // *J Vasc Surg.* — 2013. — № 57. — P. 242–253. — Doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.038.

90. A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study / D. N. Wijeyesundera, P. T. Choi, N. H. Badner [at al.] // *Can J Anaesth.* — 2014. — № 61 (11). — P. 995–1003. — Doi: 10.1007/s12630-014-0226-6.

91. Aantaa, R. Perioperative use of alpha2-adrenoceptor agonists and the cardiac patient / R. Aantaa, J. Jalonen // *Eur J Anaesthesiol.* — 2006. — № 23 (5). — P. 361–372. — Doi: 10.1017/S0265021506000378.

92. Absolute Postoperative B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, but Not Their General Trend, Are Associated With 12-Month, All-Cause Mortality After On-Pump Cardiac Surgery / E., Mauermann D. Bolliger, J. Fassl [at al.] // *Anesth Analg.* — 2017. — № 125 (3). — P. 753–761. — Doi: 10.1213/ANE.0000000000002291.

93. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery / L. A. Fleisher, J. A. Beckman, K. A. Brown [at al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 50 (17). — P. 1707–17032. — Doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.001.

94. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [at al.] // *J Card Fail.* — 2017. — № 23 (8). — P. 628–651. — Doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014. — PMID: 28461259.

95. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines / L. A. Fleisher, K. E. Fleischmann, A. D. Auerbach [at al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2014. — № 64 (22). — e77-137. — Doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.

96. Association Between Perioperative Adverse Cardiac Events and Mortality During One-Year Follow-Up After Noncardiac Surgery / A. R. Oh, J. Park, J. H. Lee [at

al.] // J Am Heart Assoc. — 2022. — № 11 (8). — e024325. — Doi: 10.1161/JAHA.121.024325.

97. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery / P. J. Devereaux, M. T. Chan, P. Alonso-Coello [at al.] // JAMA. — 2012. — № 307 (21). — P. 2295–2304. — Doi: 10.1001/jama.2012.5502.

98. Association between preoperative high sensitive troponin I levels and cardiovascular events after hip fracture surgery in the elderly / B. S. Kim, T. H. Kim, J. H. Oh [at al.] // J Geriatr Cardiol. — 2018. — № 15 (3). — P. 215–221. — Doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.03.002.

99. Association of High Mortality With Postoperative Myocardial Infarction After Major Vascular Surgery Despite Use of Evidence-Based Therapies / R. J. Beaulieu, D. C. Sutzko, J. Albright [at al.] // JAMA Surg. — 2020. — № 155 (2). — P. 131–137. — Doi: 10.1001/jamasurg.2019.4908.

100. Association of Platelet to lymphocyte ratio and risk of 30-day postoperative complications in patients undergoing abdominal aortic surgical repair / F. Lareyre, J. Carboni, J. Chikande [at al.] // Vasc Endovascular Surg. — 2019. — № 53 (1). — P. 5–11. — Doi: 10.1177/1538574418789046.

101. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / J. T. Shen, M. Xu, Y. Wu [at al.] // Eur J Anaesthesiol. — 2018. — № 35 (11). — P. 815–824. — Doi: 10.1097/EJA.0000000000000868.

102. AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index: Performance in Surgical Subpopulations and Comparison to the Revised Cardiac Risk Index / H. A. Dakik, E. Sbaity, A. Msheik [at al.] // J Am Heart Assoc. — 2020. — № 9(10). — e016228. — Doi: 10.1161/JAHA.119.016228.

103. Azova, M. M. Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridinesuccinate on the expression of Bax and Bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats / M. M. Azova, M. L. Blagonravov, V. A. Frolov // Bull. Exp. Biol. Med. — 2015. — № 158 (3). — P. 313–314. — Doi: 10.1007/s10517-015-2749-4.

104. Balta, S. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events / S. Balta, C. Ozturk // Platelets. — 2015. — № 26 (7). — P. 680–681. — Doi: 10.3109/09537104.2014.979340.

105. Banco, D. Perioperative cardiovascular outcomes among older adults undergoing in-hospital noncardiac surgery / D. Banco, J. A. Dodson, J. S. Berger, N. R. Smilowitz // J. Am. Geriatr Soc. — 2021. — № 69 (10). — P. 2821–2830. — Doi: 10.1111/jgs.17320.

106. Bartels, C. Cardiac risk stratification for high-risk vascular surgery / C. Bartels, J. F. Bechtel, V. Hossmann, S. Horsch // Circulation. — 1997. — № 95 (11). — P. 2473–2475. — Doi: 10.1161/01.cir.95.11.2473.

107. Basel-PMI Investigators. Association of preoperative beta-blocker use and cardiac complications after major noncardiac surgery: a prospective cohort study /

Glarner N., Puelacher C., Gualandro D.M. [at al.] // *Br J Anaesth.* — 2024.— № 132 (6). — P. 1194–1203. — Doi: 10.1016/j.bja.2024.02.023.

108. BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery / L. Szargy, C. Puelacher, G. Lurati Buse [at al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* — 2021.— № 10 (5). — P. 550–558. — Doi: 10.1093/ehjacc/zuaa008.

109. BASEL-PMI Investigators. Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery / C. Puelacher, D. M. Gualandro, N. Glarner [at al.] // *Eur Heart J.* — 2023. — № 44 (19). — P. 1690–1701. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehac798.

110. BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization / C. Puelacher, G. Lurati Buse, D. Seeberger [at al.] // *Circulation.* — 2018. — № 137 (12). — P. 1221–1232. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.

111. Baxter, G. F. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia / G. F. Baxter // *Basic Res Cardiol.* — 2004. — № 99 (2). — P. 90–93. — Doi: 10.1007/s00395-004-0458-7.

112. Bessman, S. P. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle / S. P. Bessman, P. J. Geiger // *Science.* — 1981. — № 211 (4481). — P. 448–452. — Doi: 10.1126/science.6450446.

113. Beta-blocker subtype and risks of perioperative adverse events following non-cardiac surgery: a nationwide cohort study / M. E. Jørgensen, R. D. Sanders, L. Køber [at al.] // *Eur Heart J.* — 2017. — № 38 (31). — P. 2421–2428. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehx214.

114. Biccard, B. M. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials / B. M. Biccard, S. Goga, J. de Beurs // *Anaesthesia.* — 2008. — № 63 (1). — P. 4–14. — Doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05306.x.

115. Bidirectional Regulatory Effects of Dexmedetomidine on Porcine Coronary Tone In Vitro / S. Z. Zhou, Z. M. Li, X. R. Liu [at al.] // *Med Sci Monit.* — 2017. — № 23. — P. 1621–1626. — Doi: 10.12659/msm.903501.

116. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods / L. Frankenstein, A. H. Wu, K. Hallermayer [at al.] // *Clin Chem.* — 2011. — № 57 (7). — P. 1068–1071. — Doi: 10.1373/clinchem.2010.158964, PMID: 21519037.

117. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond / P. Morfino, A. Aimo, V. Castiglione [at al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* — 2022. — № 9 (8). — P. 256. — Doi:10.3390/jcdd9080256. — PMID:36005420.

118. Borger, M. Cardioprotective effects of dexmedetomidine in an oxidative-stress in vitro model of neonatal rat cardiomyocytes / M. Borger, Haefen C.von, C. Bühner, S. Endesfelder // *Antioxidants (Basel).* — 2023. — № 12 (6). — P. 1206. — Doi: 10.3390/antiox12061206.

119. B-type natriuretic peptide vs. cardiac risk scores for prediction of outcome following major orthopedic surgery / S. Katsanos, D. Babalis, N. Kafkas [at al.] //



J Cardiovasc Med (Hagerstown). — 2015. — № 16 (6). — P. 465–471. — Doi: 10.2459/JCM.0000000000000210.

120. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery / E. Duceppe, J. Parlow, P. MacDonald [at al.] // Can J Cardiol. — 2017. — № 33 (1). — P. 17–32. — Doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.

121. Cantor, H. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. I. Interactions between pre-killer T cells and regulatory T cells obtained from peripheral lymphoid tissues of mice / H. Cantor, E. Simpson // Eur J Immunol. — 1975. — № 5 (5). — P. 330–336. — Doi: 10.1002/eji.1830050508.

122. Cardiac Biomarkers in Sports Cardiology / A. D. Costache, M. M. Leon-Constantin, M. Roca [at al.] // J Cardiovasc Dev Dis. — 2022. — № 9 (12). — P. 453. — Doi: 10.3390/jcdd9120453.

123. Chalikonda, S. A. Alpha2-adrenergic agonists and their role in the prevention of perioperative adverse cardiac events / S. A. Chalikonda // AANA J. — 2009. — № 77 (2). — P. 103–108. — PMID: 19388504.

124. Chawla, K. Risk Score for the Event of Perioperative Myocardial Infarction at the Time of Carotid Endarterectomy / K. Chawla, A. Liu, C. Ock, K. I. Paraskevas, M. Blecha // Ann Vasc Surg. — 2025. — № 122. — P. 137–150. — Doi: 10.1016/j.avsg.2025.05.054. — PMID: 40553834.

125. Che, L. Clinical utility of the revised cardiac risk index in older Chinese patients with known coronary artery disease / L. Che, L. Xu, Y. Huang, C. Yu // Clin Interv Aging. — 2017. — № 13. — P. 35–41. — Doi: 10.2147/CIA.S144832.

126. Chen, M. Myocardial protective and anti-inflammatory effects of dexmedetomidine in patients undergoing cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis / M. Chen, X. Li, G. Mu // J Anesth. — 2022. — № 36 (1). — P. 5–16. — Doi: 10.1007/s00540-021-02982-0.

127. Chen, Z. R. Dexmedetomidine pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating STAT3 signaling / Z. R. Chen, Y. Hong, S. H. Wen, Y. Q. Zhan, W. Q. Huang // Anesth Analg. — 2023. — № 137 (2). — P. 426–439. — Doi: 10.1213/ane.00000000000006487.

128. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine / M. A. S. Weerink, M. M. R. F. Struys, L. N. Hannivoort [at al.] // Clin Pharmacokinet. — 2017. — № 56 (8). — P. 893–913. — Doi: 10.1007/s40262-017-0507-7.

129. Cohen, M. M. Physical status score and trends in anesthetic complications / M. M. Cohen, P. G. Duncan // J. Clin. Epidemiol. — 1988. — № 41 (1). — P. 83–90. — Doi: 10.1016/0895-4356(88)90012-1.

130. Cohn, S. L. Comparison of 4 Cardiac Risk Calculators in Predicting Postoperative Cardiac Complications After Noncardiac Operations / S. L. Cohn, N. Fernandez Ros // Am J Cardiol. — 2018. — № 121 (1). — P. 125–130. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.09.031.

131. Collinson, P. O. Use of troponins in clinical practice: Evidence in favour of use of troponins in clinical practice: Evidence in favour of use of troponins in clinical

practice / P. O. Collinson, F. Apple, A. S. Jaffe // *Heart*. — 2020. — № 106 (4). — P. 253–255. — Doi: 10.1136/heartjnl-2019-315622.

132. Comparison of the Effects of Dexmedetomidine vs. Ketamine in Cardiac Ischemia / Reperfusion Injury in Rats — Preliminary Study / L. Guler, F. Bozkirli, N. Bedirli [at al.] // *Adv Clin Exp Med*. — 2014. — № 23 (5). — P. 683–689. — Doi: 10.17219/acem/37214.

133. Comparison of the utility of preoperative versus postoperative B-type natriuretic peptide for predicting hospital length of stay and mortality after primary coronary artery bypass grafting / A. A. Fox, J. D. Muehlschlegel, S. C. Body [at al.] // *Anesthesiology*. — 2010. — № 112 (4). — P. 842–851. — Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d23168.

134. Creatine phosphate administration preserves myocardial function in a model of off-pump coronary revascularization / Y. J. Woo, T. J. Grand, S. Zentko [at al.] // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. — 2005. — № 46 (3). — P. 297–305. — PMID: 15956929.

135. Dahan, A. Algehele anesthesie: inhaleren of injecteren? [Inhalational or intravenous anesthesia?] / A. Dahan, L. P. Aarts // *Ned Tijdschr Geneesk*. — 2016. — № 160. — D623. — PMID: 27650024.

136. Davis, C. The Revised Cardiac Risk Index in the newmillennium: a single-centre prospective cohort re-evaluation of the original variables in 9,519 consecutive elective surgical patients / C. Davis, G. Tait, J. Carroll, D. N. Wijeyesundera, W. S. Beattie // *Can. J. Anaesth*. — 2013. — № 60 (9). — P. 855–863. — Doi: 10.1007/s12630-013-9988-5.

137. De Bold, A. J. A new natriuretic peptide in porcine brain / A. J. De Bold, K. Kangawa., N. Minamino, H. Matsuo // *Nature*. — 1988. — № 332 (6159). — P. 78–81. — Doi:10.1038/332078a0.

138. De Bold, A. J. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats / A. J. De Bold, H. B. Borenstein, A. T. Veress, H. Sonnenberg // *Life Sci*. — 1981. — № 28 (1). — P. 89–94. — Doi:10.1016/0024-3205(81)90370-2.

139. De Hert, S. Anesthetic Preconditioning: Have We Found the Holy Grail of Perioperative Cardioprotection? / S. De Hert, A. Moerman // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. — 2018. — № 32 (3). — P. 1135–1136. — Doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.001. — PMID: 29398375.

140. De Hert, S. G. Anesthetic preconditioning: how important is it in today's cardiac anesthesia? / S. G. De Hert // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. — 2006. — № 20 (4). — P. 473–6. — Doi: 10.1053/j.jvca.2006.05.001. — PMID: 16884975.

141. De Hert, S. G. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications / S. G. De Hert, F. Turani, S. Mathur, D. F. Stowe // *Anesth Analg*. — 2005. — № 100 (6). — P. 1584–1593. — Doi: 10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C. — PMID: 15920178.

142. De Waal, B. A. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review / B. A. De Waal, M. P. Buise, A. A. van Zundert // *Br J Anaesth*. — 2015. — № 114 (1). — P. 44–52. — Doi: 10.1093/bja/aeu295.

143. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery / T. H. Lee, E. R. Marcantonio, C. M. Mangione [at al.] // *Circulation*. — 1999. — № 100 (10). — P. 1043–1049. — Doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.

144. Detsky, A. S. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index / A. S. Detsky, H. B. Abrams, N. Forbath, J. G. Scott, J. R. Hilliard // *Arch. Intern. Med.* — 1986. — № 146 (11). — P. 2131–2134. — Doi: 10.1001/archinte.1986.00360230047007.

145. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery / P. K. Gupta, H. Gupta, A. Sundaram [at al.] // *Circulation*. — 2011. — № 124 (4). — P. 381–387. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.

146. Devereaux, P. J. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery / P. J. Devereaux, D. I. Sessler // *N Engl J Med*. — 2015. — № 373 (23). — P. 2258–2269. — Doi: 10.1056/NEJMr1502824.

147. Devereaux, P. J. Suboptimal outcome of myocardial infarction after noncardiac surgery: physicians can and should do more / P. J. Devereaux // *Circulation*. — 2018. — № 137 (22). — P. 2340–2343. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033766.

148. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling / Y. F. Yang, H. Wang, N. Song [at al.] // *J Inflamm Res*. — 2021. — № 14. — P. 1217–1233. — Doi: 10.2147/jir.S292263.

149. Dexmedetomidine Improves Cardiovascular and Ventilatory Outcomes in Critically Ill Patients: Basic and Clinical Approaches / R. L. Castillo, M. Ibacache, I. Cortínez [at al.] // *Front Pharmacol*. — 2020. — № 10. — P. 1641. — Doi: 10.3389/fphar.2019.01641.

150. Dexmedetomidine postconditioning attenuates myocardial ischemia / reperfusion injury by activating the Nrf2/Sirt3/SOD2 signaling pathway in the rats / B. Hu, T. Tian, X. T. Li [at al.] // *Redox Rep*. — 2023. — № 28 (1). — P. 2158526. — Doi: 10.1080/13510002.2022.2158526.

151. Dexmedetomidine preconditioning activates pro-survival kinases and attenuates regional ischemia / reperfusion injury in rat heart / M. Ibacache, G. Sanchez, Z. Pedrozo [at al.] // *Biochim Biophys Acta*. — 2012. — № 1822 (4). — P. 537–45. — Doi: 10.1016/j.bbadis.2011.12.013.

152. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association / K. Ruetzler, N. R. Smilowitz, J. S. Berger [at al.] // *Circulation*. — 2021. — № 144 (19). — e287–e305. — Doi: 10.1161/CIR.0000000000001024.

153. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs / O. Yoshitomi, S. Cho, T. Hara [at al.] // *Shock*. — 2012. — № 38 (1). — P. 92–97. — Doi: 10.1097/SHK.0b013e318254d3fb/

154. Duncan, D. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery / D. Duncan, A. Sankar, W. S. Beattie,

D. N. Wijeyesundera // Cochrane Database Syst Rev. — 2018. — № 3 (3). — CD004126. — Doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub3.

155. Durmus, G. Increased neutrophil to lymphocyte ratio predicts myocardial injury in patients undergoing non-cardiac surgery / G. Durmus, E. Belen, M. M. Can [at al.] // Heart Lung. — 2018. — № 47 (3). — P. 243–247. — Doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.01.005.

156. Effect of age and gender on pre-operative cardiovascular risk assessment / Chehab O., Eldirani M., Tamim H. [at al.] // Perioperative medicine (London, England). — 2022. — № 11 (1). — P. 23. — Doi: 10.1186/s13741-022-00247-2.

157. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomyocytic apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats / P. Yan, S. Q. Chen, Z. P. Li [at al.] // World J. Emerg. Med. — 2011. — № 2 (4). — P. 291–295. — Doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.04.009.

158. Effects of dexmedetomidine on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance / J. Jalonen, L. Halkola, K. Kuttala [at al.] // J Cardiothorac Vasc Anesth. — 1995. — № 9 (5). — P. 519–524. — Doi: 10.1016/s1053-0770(05)80134-x.

159. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis / K. Wang, M. Wu, J. Xu [at al.] // Br J Anaesth. — 2019. — № 123 (6). — P. 777–794. — Doi: 10.1016/j.bja.2019.07.027.

160. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial / POISE Study Group ; P. J. Devereaux, H. Yang [at al.] // Lancet. — 2008. — № 371 (9627). — P. 1839–1847. — Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.

161. Effects of perioperative dexmedetomidine infusion in patients undergoing vascular surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group / P. Talke, J. Li, U. Jain [at al.] // Anesthesiology. — 1995. — № 82 (3). — P. 620–633. — Doi: 10.1097/00000542-199503000-00003.

162. Effects of Perioperative Dexmedetomidine on Postoperative Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Peng, F. H. Ji, H. Y. Liu [at al.] // Clin Ther. — 2019. — № 41 (1). — P. 138–154.e4. — Doi: 10.1016/j.clinthera.2018.10.022.

163. Egom, E. E. BNP and Heart Failure: Preclinical and Clinical Trial Data / E. E. Egom // J Cardiovasc Transl Res. — 2015. — № 8 (3). — P. 149–157. — Doi: 10.1007/s12265-015-9619-3.

164. Ekeloef, S. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis / S. Ekeloef, M. Alamili, P. J. Devereaux, I. Gögenur // Br J Anaesth. — 2016. — № 117 (5). — P. 559–568. — Doi: 10.1093/bja/aew321. PMID: 27799170.

165. Elevated cardiac troponin T is associated with higher mortality and amputation rates in patients with peripheral arterial disease / B. Linnemann, T. Sutter, E. Herrmann [at al.] // J Am Coll Cardiol. — 2014. — № 63 (15). — P. 1529–1538. — Doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.059.

166. Elevated Presepsin Is Associated With Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Complications in Elevated-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery: The Leukocytes and Cardiovascular Perioperative Events Study / J. Handke, A. S. Scholz, H. J. Gillmann [at al.] // *Anesth Analg.* — 2019. — № 128 (6). — P. 1344–1353. — Doi: 10.1213/ANE.0000000000003738.

167. ESAIC focused guideline for the use of cardiac biomarkers in perioperative risk evaluation / G. Lurati Buse, B. Bollen Pinto, F. Abelha [at al.] // *Eur J Anaesthesiol.* — 2023. — № 40 (12). — P. 888–927. — Doi: 10.1097/EJA.0000000000001865.

168. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [at al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2022. — № 24 (1). — P. 4–131. — Doi: 10.1002/ejhf.2333

169. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery / S. Halvorsen, J. Mehilli, S. Cassese [at al.] // *Eur Heart J.* — 2022. — № 43 (39). — P. 3826–3924. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

170. ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) / S. D. Kristensen, J. Knuuti, A. Saraste [at al.] // *Eur. Heart. J.* — 2014. — № 35 (35). — P. 2383–2431. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.

171. Eslami, M. H. An externally validated robust risk predictive model of adverse outcomes after carotid endarterectomy / M. H. Eslami, D. Rybin, G. Doros, A. Farber // *J Vasc Surg.* — 2016. — № 63 (2). — P. 345–354. — Doi: 10.1016/j.jvs.2015.09.00.

172. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes / T. G. Weiser, A. B. Haynes, G. Molina [at al.] // *Lancet.* — 2015. — № 385, Suppl 2. — S11. — Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60806-6 z'.

173. European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study / R. M. Pearse, R. P. Moreno, P. Bauer [at al.] // *Lancet.* — 2012. — № 380 (9847). — P. 1059–1065. — Doi: 10.1016/S0140-6736(12)61148-9.

174. Evaluation of perioperative high-sensitive cardiac troponin I as a predictive biomarker of major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery / Z. Zavaleta-Martínez [at al.] // *Rev Invest Clin.* — 2020. — № 72 (2). — P. 110–118. — Doi: 10.24875/RIC.19002888.

175. Evaluation of the cardiovascular risk in patients undergoing major non-cardiac surgery: role of cardiac-specific biomarkers / A. Clerico, M. Zaninotto, A. Aimo [at al.] // *Clin Chem Lab Med.* — 2022. — № 60 (10). — P. 1525–1542. — Doi: 10.1515/cclm-2022-0481.

176. EVAR-1, DREAM, OVER and ACE Trialists. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years / J. T. Powell, M. J. Sweeting, P. Ulug [at al.] // *Br J Surg.* — 2017. — № 104. — P. 166–178. — Doi: 10.1002/bjs.10928.

177. Expert consensus on peri-operative myocardial injury screening in noncardiac surgery: A literature review / C. Puelacher, B. Bollen Pinto [at al.] // *Eur J Anaesthesiol.* — 2021. — № 38 (6). — P. 600–608. — Doi: 10.1097/EJA.0000000000001486.

178. Expression of B-type natriuretic peptide forms in ischemic human hearts / R. Cortés, E. Roselló-Lletí, M. Rivera [at al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2012. — № 158 (2). — P. 199–204. — Doi: 10.1016/j.ijcard.2011.01.014.

179. External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery / J. Fronczek, K. Polok, P. J. Devereaux [at al.] // *Br. J. Anaesth.* — 2019. — № 123 (4). — P. 421–429. — Doi: 10.1016/j.bja.2019.05.029.

180. Flacke, W. E. Effects of dexmedetomidine on systemic and coronary hemodynamics in the anesthetized dog / W. E. Flacke, J. W. Flacke, B. C. Bloor, D. F. McIntee, M. Sagan // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 1993. — № 7 (1). — P. 41–49. — Doi: 10.1016/1053-0770(93)90117-4.

181. Flu, W. J. Perioperative cardiac damage in vascular surgery patients / W. J. Flu, O. Schouten, J. P. van Kuijk, D. Poldermans // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* — 2010. — № 40 (1). — P. 1–8. — Doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.014

182. Ford, M. K. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index / M. K. Ford, W. S. Beattie, D. N. Wijeyesundera // *Ann Intern Med.* — 2010. — № 152. — P. 26–35. — Doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007.

183. Fox, A. A. Perioperative B-type Natriuretic Peptide / N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide: Next Steps to Clinical Practice / A. A. Fox // *Anesthesiology.* — 2015. — № 123 (2). — P. 246–248. — Doi: 10.1097/ALN.0000000000000729.

184. Frässdorf, J. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury / J. Frässdorf, S. De Hert, W. Schlack // *Br J Anaesth.* — 2009. — № 103 (1). — P. 89–98. — Doi: 10.1093/bja/aep141. — PMID: 19502287.

185. Fukushima, A. Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure: from Pathways to Therapeutic Targets / A. Fukushima, K. Milner, A. Gupta, G. D. Lopaschuk // *Curr Pharm Des.* — 2015. — № 21 (25). — P. 3654–3664. — Doi: 10.2174/1381612821666150710150445.

186. Fung, E. Adrenomedullin induces direct (endothelium-independent) vasorelaxations and cyclic adenosine monophosphate elevations that are synergistically enhanced by brain natriuretic peptide in isolated rings of rat thoracic aorta / E. Fung, R. R. Fiscus // *J Cardiovasc Pharmacol.* — 2003. — № 41 (6). — P. 849–855. — Doi: 10.1097/00005344-200306000-00004.

187. Gaddi, A. V. Creatine Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research / A. V. Gaddi, P. Galuppo, J.

Yang // Heart Lung Circ. — 2017. — № 26 (10). — P. 1026–1035. — Doi: 10.1016/j.hlc.2016.12.020.

188. Gallo, G. Natriuretic Peptides: It Is Time for Guided Therapeutic Strategies Based on Their Molecular Mechanisms / G. Gallo, S. Rubattu, C. Autore, M. Volpe // Int J Mol Sci. — 2023. — № 24 (6). — P. 5131. — Doi: 10.3390/ijms24065131.

189. Ganesh, R. Perioperative Cardiac Risk Reduction in Noncardiac Surgery / R. Ganesh, E. Kebede, M. Mueller, E. Gilman, K. F. Mauck // Mayo Clin Proc. — 2021. — № 96 (8). — P. 2260–2276. — Doi: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.

190. Gilbert-Kawai, E. Cardiovascular assessment for non-cardiac surgery: European guidelines / E. Gilbert-Kawai, H. Montgomery // Br. J. Hosp. Med. (Lond). — 2017. — № 78 (6). — P. 327–332. — Doi: 10.12968/hmed.2017.78.6.327.

191. Gillis, C. Prehabilitation, enhanced recovery after surgery, or both? A narrative review / C. Gillis, O. Ljungqvist, F. Carli // Br J Anaesth. — 2022. — № 128 (3). — P. 434–448. — Doi: 10.1016/j.bja.2021.12.007.

192. Green, S. B. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis / S. B. Green // Multivariate Behav Res. — 1991. — № 26 (3). — P. 499–510. — Doi: 10.1207/s15327906mbr2603\_7.

193. Guarracino, F. Cardioprotection: are we fighting the real enemy or are we tilting at the windmills? / F. Guarracino, P. Bertini // Minerva Anesthesiol. — 2020. — № 86 (4). — P. 377–378. — Doi: 10.23736/S0375-9393.20.14413-4.

194. Hahn, M. ASA Status, NPPA/NPPB Haplotype and Coronary Artery Disease Have an Impact on BNP / NT-proBNP Plasma Levels / M. Hahn, U. M. Stamer, M. M. Luedi [at al.] // Cells. — 2022. — № 11 (5). — P. 766. — Doi: 10.3390/cells11050766.

195. Hajibandeh, S. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis / S. Hajibandeh, S. Hajibandeh, S. A. Antoniou, F. Torella, G. A. Antoniou // Br J Anaesth. — 2017. — № 118 (1). — P. 11–21. — Doi: 10.1093/bja/aew380. PMID: 28039238.

196. Hart, O. The prescribing of cardioprotective medications and the impact on survival for patients with peripheral artery disease that undergo intervention / O. Hart, N. Xue, M. Khashram // ANZ J Surg. — 2023. — Jun 27. — Doi: 10.1111/ans.18580.

197. Hausenloy, D. J. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning / D. J. Hausenloy, A. Tsang, D. M. Yellon // Trends Cardiovasc Med. — 2005. — № 15 (2). — P. 69–75. — Doi: 10.1016/j.tcm.2005.03.001.

198. Hearse, D. J. Creatine phosphate and protection against reperfusion-induced arrhythmias in the rat heart / D. J. Hearse, K. Tanaka, R. Crome, A. S. Manning // Eur. J. Pharmacol. — 1986. — № 131 (1). — P. 21–30. — PMID: 3816946.

199. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R. A. de Boer [at al.] // Eur J Heart Fail. — 2019. — № 21 (6). — P. 715–731. — Doi: 10.1002/ejhf.1494. PMID: 31222929.

200. Heart Failure Trial Update-Analysis of Recent Data / D. Mohananey, H. Mewhort, S. Shekhar [at al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 2021. — № 35 (9). — P. 2792–2800. — Doi:10.1053/j.jvca.2020.09.085. PMID:33039289.

201. High levels of preoperative and postoperative N terminal B-type natriuretic propeptide influence mortality and cardiovascular complications after noncardiac surgery: A prospective cohort study / C. Álvarez Zurro, A. Planas Roca, E. Alday Muñoz [at al.] // *Eur J Anaesthesiol.* — 2016. — № 33 (6). — P. 444–449. — Doi: 10.1097/EJA.0000000000000419.

202. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery / P. Nagele, F. Brown, B. F. Gage [at al.] // *Am Heart J.* — 2013. — № 166 (2). — P. 325–332.e1. — Doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.018.

203. Hochmair, N. Le vosimendan infusion improves haemodynamics in elderly heart failure patients undergoing urgent hip fracture repair / N. Hochmair, N. Ghazwinian, T. Mueller, W. Plöchl // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2008. — № 25 (8). — P. 627–633. — DOI: 10.1017/S0265021508004080. — PMID: 18405408.

204. Horjus, D. L. Creatine and creatine analogues in hypertension and cardiovascular disease / D. L. Horjus, I. Oudman, G. A. van Montfrans, L. M. Brewster // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2011. — № 11. — CD005184. — Doi: 10.1002/14651858.CD005184.pub2.

205. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients / S. Di Somma, V. Pittoni, S. Raffa [at al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* — 2017. — № 6 (5). — P. 450–461. — Doi: 10.1177/2048872613499282.

206. Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP / M. Kopec, A. Duma, M. A. Helwani [at al.] // *Anesth Analg.* — 2017. — № 124 (2). — P. 398–405. — Doi: 10.1213/ANE.0000000000001736.

207. Incidence, predictors and validation of risk scores to predict postoperative mortality after noncardiac vascular surgery, a prospective cohort study / P. Reis, A. I. Lopes, D. Leite [at al.] // *Int. J. Surg.* — 2020. — № 73. — P. 89–93. — Doi: 10.1016/j.ijsu.2019.12.010.

208. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia / J. P. Goetze, C. Christoffersen, M. Perko [at al.] // *FASEB J.* — 2003. — № 17 (9). — P. 1105–7. — Doi: 10.1096/fj.02-0796fje.

209. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? / B. D. Horne, J. L. Anderson, J. M. John [at al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2005. — № 45. — P. 1638–1643. — Doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.054.

210. International and National Coordinators; Central Project Office Operations Committee; CPET Methods Committee; Outcome Adjudication Committee; International Steering Committee. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study / D. N.



Wijeysundera, W. S. Beattie, G. S. Hillis [at al.] // *Br J Anaesth.* — 2020. — № 124. — P. 261–270. — Doi: 10.1016/j.bja.2019.11.025.

211. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries // *Br J Anaesth.* — 2016. — № 117 (5). — P. 601–609. — Doi: 10.1093/bja/aew316.

212. Jin, S. Influence of dexmedetomidine on cardiac complications in non-cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials / S. Jin, X. Zhou // *Int J Clin Pharm.* — 2017. — № 39 (4). — P. 629–640. — Doi: 10.1007/s11096-017-0493-8.

213. Kashlan, B. Perioperative myocardial injury and infarction after noncardiac surgery: a review of pathophysiology, diagnosis, and management / B. Kashlan, M. Kinno, M. Syed // *Front Cardiovasc Med.* — 2024. — № 11. — P. 1323425. — Doi:10.3389/fcvm.2024.1323425.

214. Kertai, M. D. Dihydropyridine calcium-channel blockers and perioperative mortality in aortic aneurysm surgery / M. D. Kertai, C. M. Westerhout, K. S. Varga, G. Acsady, J. Gal // *Br J Anaesth.* — 2008. — № 101 (4). — P. 458–465. — Doi: 10.1093/bja/aen173.

215. Khan, Z. P. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role / Z. P. Khan, C. N. Ferguson, R. M. Jones // *Anaesthesia.* — 1999. — № 54 (2). — P. 146–165. — Doi: 10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x.

216. Kim, H. N. Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure / H. N. Kim, J. L. Januzzi // *Circulation.* — 2011. — № 123 (18). — P. 2015–2019. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.

217. Kocoglu, H. Preconditionin effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats / H. Kocoglu, K. Karaaslan, E. Gonca, O. Bozdogan, N. Gulcu // *Curr Ther Res Clin Exp.* — 2008. — № 69 (2). — P. 150–158. — Doi: 10.1016/j.curtheres.2008.04.003.

218. Kovalev, A. A. Assessment of the quality of a binary classifier in research / A. A. Kovalev, B. K. Kuznetsov, A. A. Yadchenko, V. A. Ignatenko // *Health and Ecology Issues.* — 2020. — № 4. — P. 105–113. — Doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-4-15.

219. Landoni, G. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis / G. Landoni, A. Zangrillo, V. V. Lomivorotov [at al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* — 2016. — № 23 (4). — P. 637–646. — Doi: 10.1093/icvts/ivw171.

220. Lawrence, C. J. The effect of dexmedetomidine on the balance of myocardial energy requirement and oxygen supply and demand / C. J. Lawrence, F. W. Prinzen, S. de Lange // *Anesth Analg.* — 1996. — № 82 (3). — P. 544–550. — Doi: 10.1097/00000539-199603000-00021.

221. Lee, L. K. K. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review / L. K. K. Lee, P. N. W. Tsai, K. Y. Ip, M. G. Irwin // *Anaesthesia.* — 2019. — № 74 (Suppl 1) — P. 67–79. — Doi: 10.1111/anae.14511.

222. Lee, T. H. Letter by Lee and Goldman regarding article, "Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery" / T. H. Lee, L.

Goldman // *Circulation*. — 2012. — № 125 (7). — e385. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068999. — PMID: 22354985.

223. Levosimendan: current data, clinical use and future development / M. S. Nieminen, S. Fruhwald, L. M. Heunks // *Heart Lung Vessel*. — 2013. — № 5 (4). — P. 227–45. — PMID: 24364017. — PMCID: PMC3868185.

224. Li, N. Platelet-lymphocyte cross-talk / N. Li // *J Leukoc Biol*. — 2008. — № 83 (5). — P. 1069–1078. — Doi: 10.1189/jlb.0907615.

225. Lionetti, V. Perioperative cardioprotection: back to bedside / V. Lionetti, L. Barile // *Minerva Anesthesiol*. — 2020. — № 86 (4). — P. 445–454. — Doi: 10.23736/S0375-9393.19.13848-5.

226. Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in the injected region / S. Sukegawa, H. Higuchi, M. Inoue [at al.] // *Anesth Analg*. — 2014. — № 118 (2). — P. 473–480. — Doi: 10.1213/ANE.0000000000000060.

227. Lomivorotov, V. V. Diagnosis of Myocardial Infarction After Noncardiac Surgery: Results of a National Survey in Russia / V. V. Lomivorotov, I. A. Kozlov // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. — 2020. — № 35 (6). — P. 1897–1898. — Doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.099.

228. Long-term major adverse cardiovascular events following myocardial injury after non-cardiac surgery: meta-analysis / S. S. Strickland, E. M. Quintela, M. J. Wilson, M. J. Lee [at al.] // *BJS Open*. — 2023. — № 7 (2). — zrad021. — Doi: 10.1093/bjsopen/zrad021.

229. Lopaschuk, G. D. Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future / G. D. Lopaschuk // *Can J Cardiol*. — 2017. — № 33 (7). — P. 838–849. — Doi: 10.1016/j.cjca.2016.12.013.

230. Low and elevated B-type natriuretic peptide levels are associated with increased mortality in patients with preserved ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of the PARTNER II trial and registry / S. Chen, B. Redfors, B. P. O'Neill [at al.] // *Eur Heart J*. — 2020. — № 41 (8). — P. 958–969. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehz892.

231. Lundqvist, B. W. Cardiac risk in abdominal aortic surgery / B. W. Lundqvist, R. Bergström, E. Enghoff // *Acta Chir. Scand*. — 1989. — № 155 (6–7). — P. 321–328. — PMID: 2816216.

232. Mahadavan, G. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? / G. Mahadavan, T. H. Nguyen, J. D. Horowitz // *Curr. Opin. Cardiol*. — 2014. — № 29 (2). — P. 160–166. — Doi: 10.1097/HCO.0000000000000036.

233. MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial / P. J. Devereaux, E. Duceppe, G. Guyatt [at al.] // *Lancet*. — 2018. — № 391 (10137). — P. 2325–2334. — Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30832-8.

234. Mandrekar, J. N. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment / J. N. Mandrekar // *J. Thorac. Oncol*. — 2010. — № 5 (9). — P. 1315–1316. — Doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ec173d.

235. Mangano, D. T. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group / D. T. Mangano, E. L. Layug, A. Wallace, I. Tateo // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — № 335 (23). — P. 1713–1720. — Doi: 10.1056/NEJM199612053352301.

236. Mangano, D. T. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group / D. T. Mangano, W. S. Browner, M. Hollenberg, J. Li, I. M. Tateo // *JAMA.* — 1992. — № 268 (2). — P. 233–239. — Doi: 10.1001/jama.268.2.233.

237. Manifold implications of obesity in ischemic heart disease among Japanese patients according to covariance structure analysis: Low reactivity of B-type natriuretic peptide as an intervening risk factor / J. Tsutsumi, K. Minai, M. Kawai [et al.] // *PLoS One.* — 2017. — № 12 (5). — e0177327. — Doi: 10.1371/journal.pone.0177327.

238. Mastroroberto, P. Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery / P. Mastroroberto, M. Chello, S. Zofrea, E. Bevacqua, A. R. Marchese // *Vasc Endovasc Surgery.* — 1995. — № 29 (4). — P. 255–260. — Doi: 10.1177/153857449502900401.

239. Measurement of Exercise Tolerance for Surgery Study Investigators. Using the 6-minute walk test to predict disability-free survival after major surgery / M. A. Shulman, B. H. Cuthbertson, D. N. Wijesundera [et al.] // *Br J Anaesth.* — 2019. — № 122 (1). — P. 111–119. — Doi: 10.1016/j.bja.2018.08.016.

240. Meyer, A. C. The ASA score predicts infections, cardiovascular complications, and hospital readmissions after hip fracture — A nationwide cohort study / A. C. Meyer, H. Eklund, M. Hedström, K. Modig // *Osteoporos Int.* — 2021. — № 32 (11). — P. 2185–2192. — Doi: 10.1007/s00198-021-05956-w.

241. Milliken, A. S. Inhibiting Succinate Release Worsens Cardiac Reperfusion Injury by Enhancing Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation / A. S. Milliken, S. M. Nadtochiy, P. S. Brookes // *J Am Heart Assoc.* — 2022. — № 11 (13). — :e026135. — Doi: 10.1161/JAHA.122.026135.

242. Morelli, A. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? / A. Morelli, C. Ertmer, P. Pietropaoli, M. Westphal // *Curr. Drug Targets.* — 2009. — № 10 (9). — P. 863–871. — DOI: 10.2174/138945009789108819. — PMID: 19799540.

243. Morris C. K. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature / C. K. Morris, K. Ueshima, T. Kawaguchi, A. Hideg, V. F. Froelicher // *Am Heart J* — 1991. — № 122. — P. 1423–1431. — Doi: 10.1016/0002-8703(91)90586-7.

244. Mortality and major postoperative complications within 1 year after vascular surgery: a prospective cohort study / K. Polok, B. M. Biccari, M. T. V. Chan [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* — 2024. — № 134 (2). — P. 16645. — Doi: 10.20452/pamw.16645.

245. Mostafaie, K. Beta-adrenergic blockers for perioperative cardiac risk reduction in people undergoing vascular surgery / K. Mostafaie, R. Bedenis, D. Harrington // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2015. — № 1 (1). — CD006342. — Doi: 10.1002/14651858.CD006342.pub2. — PMID: 25879091. — PMCID: PMC10613805.

246. Muller, M. D. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis / M. D. Muller, P. Lyrer, M. M. Brown, L. H. Bonati // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2020. — № 2. — CD000515. — Doi: 10.1002/14651858.CD000515.pub5.
247. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures / L. Goldman, D. L. Caldera, S. R. Nussbaum [at al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — № 297 (16). — P. 845–850. — Doi: 10.1056/NEJM197710202971601.
248. Mureddu, G. F. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery / G. F. Mureddu // *Monaldi Arch Chest Dis.* — 2017. — № 87. — P. 16–20. — Doi: 10.4081/monaldi.2017.848.
249. Myocardial injury after major non-cardiac surgery evaluated with advanced cardiac imaging: a pilot study / J. Álvarez-García, E. Popova, M. Vives-Borrás, M. de Nadal [at al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* — 2023. — № 23 (1). — P. 78. — Doi:10.1186/s12872-023-03065-6.
250. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. R. Smilowitz, G. Redel-Traub, A. Hausvater [at al.] // *Cardiol Rev.* — 2019. — № 27 (6). — P. 267–273. — Doi: 10.1097/CRD.0000000000000254.
251. Myocardial protection with phosphocreatine in high-risk cardiac surgery patients: a randomized trial / V. Lomivorotov, D. Merekin, E. Fominskiy [at al.] // *BMC Anesthesiol.* — 2023. — № 23 (1). — P. 389. — Doi: 10.1186/s12871-023-02341-4.
252. Nakagawa, Y. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart / Y. Nakagawa, T. Nishikimi, K. Kuwahara // *Peptides.* — 2019. — № 111. — P. 18–25. — Doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012.
253. Nan, Y. Beta-blocker exposure for short-term outcomes following non-cardiac surgery: A meta-analysis of observational studies / Y. Nan, F. Jia, X. Du, Z. Mei // *Int J Surg.* — 2020. — № 76. — P. 153–162. — Doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.041.
254. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population / F. Imtiaz, K. Shafique, S. S. Mirza [at al.] // *Int Arch Med.* — 2012. — № 5 (1). — P. 2. — Doi: 10.1186/1755-7682-5-2.
255. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study / H. Bhutta, R. Agha, J. Wong [at al.] // *Vasc Endovasc Surg.* — 2011. — № 45 (3). — P. 227–231. — Doi: 10.1177/1538574410396590.
256. New Index for Pre-Operative Cardiovascular Evaluation / H. A. Dakik, O. Chehab, M. Eldirani [at al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2019. — № 73 (24). — P. 3067–3078. — Doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.023.
257. Nicorandil decreases cardiac events during and after noncardiac surgery / S. Kashimoto, M. Seki, T. Ishiguro [at al.] // *J Clin Anesth.* — 2007. — № 19 (1). — P. 44–48. — Doi: 10.1016/j.jclinane.2006.05.023. — PMID: 17321926.
258. Nishikimi, T. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides / T. Nishikimi, K. Kuwahara, K. Nakao // *J Cardiol.* — 2011. — № 57 (2). — P. 131–140. — Doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002.

259. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men / C. K. Morris, J. Myers, V. F. Froelicher, [at al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 1993. — № 22 (1). — P. 175–182. — Doi: 10.1016/0735-1097(93)90832-1.

260. Nording, H. M. Platelets in inflammation and atherogenesis / H. M. Nording, P. Seizer, H. F. Langer // *Front Immunol.* — 2015. — № 6. — P. 98. — Doi: 10.3389/fimmu.2015.00098.

261. Novel Biomarkers of Heart Failure / A.Savic-Radojevic, M. Pljesa-Ercegovac, M. Matic [at al.] // *Adv Clin Chem.* — 2017. — № 79.— P. 93–152. — Doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002. — PMID: 28212715.

262. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin-converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery / C. P. Chong, W. K. Lim, E. Velkoska [at al.] // *Am J Cardiol.* — 2012. — № 109 (9). — P. 1365–1373. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2011.12.032.

263. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery / E. Mahla, A. Baumann, P. Rehak [at al.] // *Anesthesiology.* — 2007. — № 106 (6). — P. 1088–1095. — Doi: 10.1097/01.anes.0000267591.34626.b0.

264. NT-Pro BNP Predicts Myocardial Injury Post-vascular Surgery and is Reduced with CoQ<sub>10</sub>: A Randomized Double-Blind Trial / A. Khan, D. K. Johnson, S. Carlson [at al.] // *Ann Vasc Surg.* — 2020. — № 64. — P. 292–302. — Doi: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.

265. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners / G. Banfi, G. Lippi, D. Susta, A. Barassi [at al.] // *J Strength Cond Res.* — 2010. — № 24 (5). — P. 1369–1372. — Doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d1562d.

266. NT-proBNP in young healthy adults undergoing non-cardiac surgery / A. Duma, M. Maleczek, C. Wagner [at al.] // *Clin Biochem.* — 2021. — № 96. — P. 38–42. — Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.07.009.

267. Oliver, M. F. A randomized feasibility trial of clonidine to reduce perioperative cardiac risk in patients on chronic beta-blockade: the EPIC study / M. F. Oliver, L. Goldman, D. G. Julian, I. Holme // *Anesthesiology.* — 1999. — № 91 (4). — P. 951–961. — Doi: 10.1097/00000542-199910000-00014.

268. Omar, H. R. Preoperative cardiac evaluation of the vascular surgery patient--an anesthesia perspective / H. R. Omar, D. Mangar, E. M. Camporesi // *Vasc Endovascular Surg.* — 2012. — № 46 (3). — P. 201–211. — Doi: 10.1177/1538574412438950.

269. Ommen, S. R. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease / S. R. Ommen, R. J. Gibbons, D. O. Hodge, S. P. Thomson // *Am J Cardiol.* — 1997.— № 79 (6). — P. 812–814. — Doi: 10.1016/s0002-9149(96)00878-8.

270. One-year outcomes following of carotid endarterectomy in different age groups: Russian multicenter study / A. Kazantsev, A. Korotkikh, R. Leader [at al.] // *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* — 2024. — № 40 (6). — P. 675–683. — Doi: 10.1007/s12055-024-01753-2.

271. Outcomes and risk factors of cardiac arrest after vascular surgery procedures / J. J. Siracuse, E. C. Meltzer, H. L. Gill [at al.] // *J Vasc Surg.* — 2015. — № 61 (1). — P. 197–202. — Doi: 10.1016/j.jvs.2014.06.118.

272. OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm / F. A. Lederle, T. C. Kyriakides, K. T. Stroupe [at al.] // *N Engl J Med.* — 2019. — № 380. — P. 2126–2135. — Doi: 10.1056/NEJMoa1715955.

273. Paladugu, S. Adding NT-proBNP to the Revised Cardiac Risk Index improved prediction of CV events after noncardiac surgery / S. Paladugu, A. A. Donato // *Ann Intern Med.* — 2020. — № 172 (10). — JC59. — Doi: 10.7326/ACPJ202005190-059.

274. Paula-Garcia, W. N. Pharmacologic agents for perioperative cardioprotection in noncardiac surgery / W. N. Paula-Garcia, S. De Hert // *Curr Opin Anaesthesiol.* — 2025. — № 38 (4). — P. 361–368. — Doi: 10.1097/ACO.0000000000001494. Epub 2025 Apr 11. — PMID: 40241429.

275. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschöpe // *J Am Coll Cardiol.* — 2013. — № 62 (4). — P. 263–271. — Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

276. Peer Review Committee Members. 2024 AHA/ACC/ACS/ASNC/HRS/SCA/SCCT/SCMR/SVM Guideline for Perioperative Cardiovascular Management for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / A. Thompson, K. E. Fleischmann, N. R. Smilowitz [at al.] // *Circulation.* — 2024. — № 150 (19). — e351–e442. — Doi: 10.1161/CIR.0000000000001285.

277. Pell, V. R. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury / V. R. Pell, E. T. Chouchani, C. Frezza, M. P. Murphy, T. Krieg // *Cardiovasc Res.* — 2016. — № 111 (2). — P. 134–141. — Doi: 10.1093/cvr/cvw100.

278. Performance of the AUB-HAS2 Cardiovascular Risk Index in vascular surgery patients / A. Msheik, C. Kaspar, A. Mailhac [at al.] // *Vascular medicine (London, England).* — 2021. — № 26 (5). — P. 535–541. — Doi: 10.1177/1358863X21996806.

279. Perioperative adverse cardiac events and mortality after non-cardiac surgery: a multicenter study / B. Choi, A. R. Oh, J. Park [at al.] // *Korean J Anesthesiol.* — 2024. — № 77 (1). — P. 66–76. — Doi: 10.4097/kja.23043.

280. Perioperative baseline  $\beta$ -blockers: An independent protective factor for post-carotid endarterectomy hypertension / L. Teng, J. Fang, Y. Zhang [at al.] // *Vascular.* — 2021. — № 29 (2). — P. 270–279. — Doi: 10.1177/1708538120946538.

281. Perioperative beta blockers and statins for noncardiac surgery patients with coronary stents / J. S. Richman, L. A. Graham, A. DeRussy [at al.] // *Am J Surg.* — 2017. — № 214 (2). — P. 180–185. — Doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.05.001.

282. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery / P. K. Lindenauer, P. Pekow, K. Wang [at al.] // *N Engl J Med.* — 2005. — № 353 (4). — P. 349–361. — Doi: 10.1056/NEJMoa041895.

283. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery / H. Blessberger, S. R. Lewis, M. W. Pritchard [at al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2019. — № 9 (9). — CD013438. — Doi: 10.1002/14651858.CD013438.

284. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk / P. J. Devereaux, L. Goldman, D. J. Cook [at al.] // *CMAJ.* — 2005. — № 173 (6). — P. 627–634. — Doi: 10.1503/cmaj.050011.

285. Perioperative Cardioprotection: General Mechanisms and Pharmacological Approaches / C. Torregroza, A. Raupach, K. Feige [at al.] // *Anesth Analg.* — 2020. — № 131 (6). — P. 1765–1780. — Doi: 10.1213/ANE.0000000000005243.

286. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index / E. Boersma, M. D. Kertai, O. Schouten [at al.] // *Am. J. Med.* — 2005. — № 118 (10). — C. 1134–1141. — Doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.064.

287. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated with Noncardiac Surgery / N. R. Smilowitz, N. Gupta, H. Ramakrishna [at al.] // *JAMA Cardiol.* — 2017. — № 2 (2). — P. 181–187. — Doi: 10.1001/jamacardio.2016.4792.

288. Perioperative pharmacotherapy to prevent cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery / K. Bhatia, B. Narasimhan, G. Aggarwal [at al.] // *Expert opinion on pharmacotherapy.* — 2021. — № 22 (6). — P. 755–767. — Doi: 10.1080/14656566.2020.1856368.

289. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Putzu, Carvalho E de Silva C. M. P. D., J. P. de Almeida [at al.] // *Ann Intensive Care.* — 2018. — № 8 (1). — P. 95. — Doi: 10.1186/s13613-018-0441-3.

290. Pharmacokinetics of phosphocreatine and its active metabolite creatine in the mouse plasma and myocardium / L. Xu, C. Y. Wang, L. Lv [at al.] // *Pharmacol. Rep.* — 2014. — № 66 (5). — P. 908–914. — Doi: 10.1016/j.pharep.2014.05.013.

291. Pharmacological Cardioprotection against Ischemia Reperfusion Injury-The Search for a Clinical Effective Therapy / Q. Wang, C. J. Zuurbier, R. Huhn [at al.] // *Cells.* — 2023. — № 12 (10). — P. 1432. — Doi: 10.3390/cells12101432.

292. Phosphocreatine interacts with phospholipids, affects membrane properties and exerts membrane-protective effects / M. Tokarska-Schlattner, R. F. Epan, F. Meiler [at al.] // *PLoS One.* — 2012. — № 7 (8). — e43178. — Doi: 10.1371/journal.pone.0043178.

293. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery / O. Schouten, S. E. Hoeks, D. Goei [at al.] // *J Vasc Surg.* — 2009. — № 49 (2). — P. 435–441. — Doi: 10.1016/j.jvs.2008.08.063.

294. Plasma succinate is a predictor of mortality in critically injured patients / A. D'Alessandro, H. B. Moore, E. E. Moore [at al.] // *J Trauma Acute Care Surg.* — 2017. — № 83 (3). — P. 491–495. — Doi: 10.1097/TA.0000000000001565.

295. POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study / P. J. Devereaux, D. Xavier, J. Pogue [at al.] // *Ann Intern Med.* — 2011. — № 154 (8). — P. 523–528. — Doi: 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.

296. POISE-2 Investigators. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery / P. J. Devereaux, D. I. Sessler, K. Leslie [at al.] // *N Engl J Med.* — 2014. — № 370 (16). — P. 1504–1513. — Doi: 10.1056/NEJMoa1401106.

297. Potter, L. R. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions / L. R. Potter, S. Abbey-Hosch, D. M. Dickey // *Endocr Rev.* — 2006. — № 27 (1). — P. 47–72. — Doi: 10.1210/er.2005-0014.

298. Prabhakar, G. Phosphocreatine restores high-energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization / G. Prabhakar, L. Vona-Davis, D. Murray, P. Lakhani, G. Murray // *J. Am. Coll. Surg.* — 2003. — № 197 (5). — P. 786–791. — Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.05.001.

299. Predicting cardiac complications in patients undergoing non-cardiac surgery / A. S. Detsky, H. B. Abrams, J. R. McLaughlin [at al.] // *J. Gen. Intern. Med.* — 1986. — № 1 (4). — P. 211–219. — Doi: 10.1007/BF02596184.

300. Prediction of Death After Noncardiac Surgery: Potential Advantage of Using High-Sensitivity Troponin T as a Continuous Variable / M. N. Machado, F. B. Rodrigues, M. A. Nakazone [at al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2021. — № 10 (6). — e018008. — Doi: 10.1161/JAHA.120.018008.

301. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease / A. Papa, M. Emdin, C. Passino [at al.] // *ClinChimActa.* — 2008. — № 395 (1–2). — P. 27–31. — Doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019.

302. Preliminary report on the prognostic significance of preoperative brain natriuretic peptide and postoperative cardiac troponin in patients undergoing major vascular surgery / D. Bolliger, M. D. Seeberger, G. A. Lurati Buse [at al.] // *Anesth Analg.* — 2009. — № 108 (4). — P. 1069–1075. — Doi: 10.1213/ane.0b013e318194f3e6.

303. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization / A. H. Shannon, J. H. Mehaffey, J. M. Cullen [at al.] // *J Vasc Surg.* — 2019. — № 69 (4). — P. 1167–1172.e1. — Doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.077.

304. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair / R. A. Hartley, A. C. Pichel, S. W. Grant [at al.] // *Br J Surg.* — 2012. — № 99 (11). — P. 1539–1546. — Doi: 10.1002/bjs.8896.



305. Preoperative levosimendan in heart failure patients undergoing noncardiac surgery / S. Katsaragakis, A. Kapralou, H. Markogiannakis [at al.] // *Neth. J. Med.* — 2008. — № 66 (4). — P. 154–159. — PMID: 18424862 46.

306. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery / J. Larmann, J. Handke, A. S. Scholz [at al.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* — 2020. — № 20. — P. 230–239. — Doi: 10.1186/s12872-020-01500-6.

307. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study / E. Duceppe, A. Patel, M. T. V. Chan [at al.] // *Ann Intern Med.* — 2020. — № 172 (2). — P. 96–104. — Doi: 10.7326/M19-2501.

308. Preoperative platelet — lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma / R. A. Smith, L. Bosonnet, M. Raraty [at al.] // *Am J Surg.* — 2009. — № 197 (4). — P. 466–472. — Doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.057.

309. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery / G. L. Ackland, T. E. F. Abbott, D. Cain [at al.] // *British J. Anaesth.* — 2019. — № 122 (2). — P. 180–187. — Doi: 10.1016/j.bja.2018.09.002.

310. Preventing Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Meta-analysis / A. Oesterle, B. Weber, R. Tung [at al.] // *Am J Med.* — 2018. — 131 (7). — P. 795–804. — e5. — Doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.032.

311. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology / S. De Hert, S. Staender, G. Fritsch [at al.] // *Eur J Anaesthesiol.* — 2018. — № 35 (6). — P. 407–465. — Doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.

312. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet — lymphocyte ratio / R. A. Smith, P. Ghaneh, R. Sutton [at al.] // *J Gastrointest Surg.* — 2008. — № 12 (8). — P. 1422–1428. — Doi: 10.1007/s11605-008-0554-3.

313. Prognostic value of perioperative N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in noncardiac surgery / F. K. Borges, M. V. Furtado, A. P. Rossini [at al.] // *Arq Bras Cardiol.* — 2013. — № 100 (6). — P. 561–570. — Doi: 10.5935/abc.20130090.

314. Prospective validation of the AUB-HAS2 cardiovascular risk index. European heart journal / Dakik H.A., Eldirani M., Kaspar C. [at al.] // *Quality of care & clinical outcomes.* — 2022. — № 8 (1). — P. 96–97. — Doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa077.

315. Protection of Exogenous Phosphocreatine for Myocardium in Percutaneous Coronary Intervention Related to Inflammation / M. Y. Ling, Y. P. Song, C. Liu [at al.] // *Rev Cardiovasc Med.* — 2022. — № 23 (3). — P. 89. — Doi: 10.31083/j.rcm2303089.

316. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations / M. L. Semenovskiy, V. I.

Shumakov, V. G. Sharov [at al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 1987. — Vol. 94 (5). — P. 762–759. — PMID: 3312824.

317. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury / X. L. Tang, J. X. Liu, P. Li [at al.] // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* — 2013. — № 38 (21). — P. 3742–3746. — PMID: 2449456.

318. Protocol: dexmedetomidine on myocardial injury after noncardiac surgery-a multicenter, double-blind, controlled trial / H. Liu, J. Zhang, K. Peng [at al.] // *Perioper Med (Lond).* — 2023. — № 12 (1). — P. 57. — Doi: 10.1186/s13741-023-00348-6.

319. Qamar, A. Biomarkers to Personalize Preoperative Cardiovascular Risk Stratification: Ready for Prime Time? / A. Qamar, S. Bangalore // *Ann Intern Med.* — 2020. — № 172 (2). — P. 149–150. — Doi: 10.7326/M19-3718.

320. Quantification of metabolic equivalents (METs) by the MET-REPAIR questionnaire: A validation study in patients with a high cardiovascular burden / C. Jaeger, T. Burkard, F. Kamber [at al.] // *J Clin Anesth.* — 2022. — № 76. — P. 110559. — Doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110559.

321. Ranjeva, S. L. Morbidity and Mortality After Acute Myocardial Infarction After Elective Major Noncardiac Surgery / S. L. Ranjeva, A. Tung, P. Nagele, D. S. Rubin // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* — 2021. — № 35 (3). — P. 834–842. — Doi: 10.1053/j.jvca.2020.10.016.

322. Risk factors contributing to cardiac events following general and vascular surgery / D. Acheampong, S., V. Lavarias [at al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond).* — 2018. — № 33. — P. 16–23. — Doi: 10.1016/j.amsu.2018.08.001.

323. Robinson, L. A. Enhanced myocardial protection with high-energy phosphates in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Synergism of adenosine triphosphate and creatine phosphate / L. A. Robinson, M. V. Braimbridge, D. J. Hearse // *J Thorac Cardiovasc Surg.* — 1987. — Vol. 93 (3). — P. 415–427. — PMID: 3821150.

324. Roekaerts, P. M. Beneficial effects of dexmedetomidine on ischaemic myocardium of anaesthetized dogs / P. M. Roekaerts, F. W. Prinzen, S. De Lange // *Br J Anaesth.* — 1996. — № 77 (3). — P. 427–429. — Doi: 10.1093/bja/77.3.427.

325. Roos, L. L. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches / L. L. Roos, S. M. Sharp, M. M. Cohen // *J. Clin. Epidemiol.* — 1989. — № 42 (12). — P. 1193–206. — Doi: 10.1016/0895-4356(89)90118-2.

326. Rostagno, C. Postoperative Myocardial Infarction after Non-Cardiac Surgery: An Update / C. Rostagno, A. Craighero // *J Clin Med.* — 2024. — № 13 (5). — P. 1473. — Doi: 10.3390/jcm13051473. — PMID: 38592265. — PMCID: PMC10932291.

327. Rubin, D. S. Trends and In-Hospital Mortality for Perioperative Myocardial Infarction After the Introduction of a Diagnostic Code for Type 2 Myocardial Infarction in the United States Between 2016 and 2018 / D. S. Rubin, A. Z. Lin, R. P. Ward, P. Nagele // *Anesth Analg.* — 2024. — № 138 (2). — P. 420–429. — Doi: 10.1213/ANE.0000000000006404.

328. Ryding, A. D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis / A. D. Ryding, S. Kumar, A. M. Worthington, D. Burgess //

Anesthesiology. — 2009. — № 111 (2). — P. 311–319. — Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11. PMID:19602961.

329. Saienko, Ya. A. Leukocyte composition and immunophenotype of the blood lymphocytes in women with type 2 diabetes mellitus and obesity / Ya. A. Saienko, K. P. Zak, V. V. Popova // International Journal of Endocrinology. — 2016. — № 12 (5.77). — P. 13–19. — Doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78748.

330. Sakamoto, M. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury / M. Sakamoto, K. Takeshige, H. Yasui, K. Tokunaga // Surg Today. — 1998. — № 28 (5). — P. 522–528. — Doi: 10.1007/s005950050177.

331. Samad, M. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions / M. Samad, S. Malempati, C. B. A. Restini // Yale J Biol Med. — 2023. — № 96 (1). — P. 137–149. — Doi: 10.59249/NCST6937.

332. Santhekadur, P. K. The multifaceted role of natriuretic peptides in metabolic syndrome / P. K. Santhekadur, D. P. Kumar, M. Seneshaw, F. Mirshahi, A. J. Sanyal // Biomed Pharmacother. — 2017. — № 92. — P. 826–835. — Doi: 10.1016/j.biopha.2017.05.136.

333. Sellers, D. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery / D. Sellers, C. Srinivas, G. Djaiani // Anaesthesia. — 2018. — № 73, Suppl 1. — P. 34–42. — Doi: 10.1111/anae.14138.

334. Smilowitz, N. R. Hospital Readmission Following Perioperative Acute Myocardial Infarction Associated with Non-Cardiac Surgery / N. R. Smilowitz, J. A. Beckman, S. E. Sherman, J. S. Berger // Circulation. — 2018. — № 137 (22). — P. 2332–2339. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032086.

335. Smilowitz, N. R. Microvascular disease and perioperative outcomes of non-cardiac surgery / N. R. Smilowitz, G., J. S. Redel-Traub Berger // The American Journal of Cardiology. — 2021. — № 15 (139). — P. 121–125. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.016.15;139:121-125.

336. Smilowitz, N. R. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review / N. R. Smilowitz, J. S. Berger // JAMA. — 2020. — № 324 (3). — P. 279–290. — Doi: 10.1001/jama.2020.7840.

337. Smilowitz, N. R. Perioperative Management to Reduce Cardiovascular Events / N. R. Smilowitz, J. S. Berger // Circulation. — 2016. — № 133 (11). — P. 1125–1130. — Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017787.

338. Socioeconomic Status and Days Alive and Out of Hospital after Major Elective Noncardiac Surgery: A Population-based Cohort Study / A. Jerath, P. C. Austin, D. T. Ko [et al.] // Anesthesiology. — 2020. — № 132 (4). — P. 713–722. — Doi:10.1097/ALN.0000000000003123.

339. Soliman, R. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery / R. Soliman, G. Zohry // Ann Card Anaesth. — 2016. — № 19 (4). — P. 606–613. — Doi: 10.4103/0971-9784.191570.

340. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery / C. S. Alphonsus, N. Naidoo, P. Motshabi Chakane [et al.] // S. Afr. Med. J. — 2021. — № 111 (10b). — P. 13424. — PMID: 34949237.

341. Spence, J. D.  $\beta$ -Blockade before Noncardiac Surgery: The Devil Is in the Details / J. D. Spence, S. Kheterpal // *Anesthesiology*. — 2023. — № 138 (1). — P. 7–9. — Doi: 10.1097/ALN.0000000000004441.

342. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study / K.O'Neil-Callahan, G. Katsimaglis, M. R. Tepper [at al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2005. — № 45 (3). — P. 336–342. — Doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.048.

343. Structure-function relationships in feedback regulation of energy fluxes in vivo in health and disease: mitochondrial interactosome / V. Saks, R. Guzun, N. Timohhina [at al.] // *Biochim Biophys Acta*. — 2010. — № 1797 (6–7). — P. 678–697. — Doi: 10.1016/j.bbabi.2010.01.011.

344. Strumia, E. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives / E. Strumia, F. Pelliccia, G. D'Ambrosio // *Adv Ther*. — 2012. — № 29 (2). — P. 99–123. — Doi: 10.1007/s12325-011-0091-4.

345. Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis, C. Mueller [at al.] // *Eur Heart J*. — 2012. — № 33 (18). — P. 2252–2257. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehs154.

346. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus [at al.] // *Eur Heart J*. — 2010. — № 31 (18). — P. 2197–2204. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehq251.

347. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery / C. P. Snowden, J. M. Prentis, H. L. Anderson [at al.] // *Ann Surg*. — 2010. — № 251 (3). — P. 535–541. — Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181cf811d.

348. Succinate Anaplerosis Has an Onco-Driving Potential in Prostate Cancer Cells / A. C. B. Ant'Anna-Silva, J. A. Perez-Valencia, M. Sciacovelli [at al.] // *Cancers (Basel)*. — 2021. — № 13 (7). — P. 1727. — Doi: 10.3390/cancers13071727.

349. Sugawa, S. Increased Levels of Cardiac Troponin I in Subjects with Extremely Low B-type Natriuretic Peptide Levels / S. Sugawa, I. Masuda, K. Kato, M. Yoshimura // *Sci Rep*. — 2018. — № 8 (1). — P. 5120. — Doi: 10.1038/s41598-018-23441-z.

350. Systems bioenergetics of creatine kinase networks: physiological roles of creatine and phosphocreatine in regulation of cardiac cell function / R. Guzun, N. Timohhina, K. Tepp [at al.] // *Amino Acids*. — 2011. — № 40 (5). — P. 1333–1348. — Doi: 10.1007/s00726-011-0854-x.

351. Tamim, H. Comparison of the American University of Beirut (AUB)-HAS2 and Revised Cardiac Risk Indexes in Elective Noncardiac Surgery / H. Tamim, A. Mailhac, H. A. Dakik // *American Journal of Cardiology*. — 2023. — № 188. — P. 22–23. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2022.11.016.

352. Tan, T. P. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review / T. P. Tan, A. Arekapudi, J.

Metha, A. Prasad, L. Venkatraghavan // ANZ J Surg. — 2015. — № 85 (6). — P. 414–419. — Doi: 10.1111/ans.13036.

353. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) / D. Poldermans, J. J. Bax, E. Boersma [at al.] // Eur J Anaesthesiol. — 2010. — № 27 (2). — P. 92–137. — Doi: 10.1097/EJA.0b013e328334c017.

354. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group / D. Poldermans, E. Boersma, J. J. Bax [at al.] // N. Engl. J. Med. — 1999. — № 341 (24). — P. 1789–1794. — Doi: 10.1056/NEJM199912093412402. — PMID: 10588963.

355. The Executive Group on behalf of the Joint ESC/ACC/AHA/WHF. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [at al.] // European Heart J. — 2018. — № 00. — P. 1–33. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

356. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery / Talke P., Chen R., Thomas B. [at al.] // Anesth Analg. — 2000. — № 90 (4). — P. 834–839. — Doi: 10.1097/00000539-200004000-00011.

357. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis / R. N. Rodseth, B. M. Biccand, Y. Le Manach [at al.] // J Am Coll Cardiol. — 2014. — № 63 (2). — P. 170–180. — Doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.

358. Trends in cardiovascular risk factor and disease prevalence in patients undergoing non-cardiac surgery / N. R. Smilowitz, N. Gupta, Y. Guo [at al.] // Heart. — 2018. — № 104 (14). — P. 1180–1186. — Doi: 10.1136/heartjnl-2017-312391.

359. Tretter, L. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis / L. Tretter, A. Patocs, C. Chinopoulos // Biochim Biophys Acta. — 2016. — № 1857 (8). — P. 1086–1101. — Doi: 10.1016/j.bbabbio.2016.03.012.

360. TropoVasc and BASEL-PMI Investigators. Comparison of high-sensitivity cardiac troponin I and T for the prediction of cardiac complications after non-cardiac surgery / D. M. Gualandro, C. Puelacher, G. Lurati Buse [at al.] // Am Heart J. — 2018. — № 203. — P. 67–73. — Doi: 10.1016/j.ahj.2018.06.012.

361. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery / C. P. Chong, W. J. van Gaal, J. E. Ryan [at al.] // J Am Med Dir Assoc. — 2010. — № 11 (6). — P. 415–420. — Doi: 10.1016/j.jamda.2010.01.003.

362. Type 2 Myocardial Infarction and the Hospital Readmission Reduction Program / C.P. McCarthy, M. Vaduganathan, A. Singh [at al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2018. — № 72 (10). — P. 1166–1170. — Doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.055.

363. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A. J. S. Coats, H. Tsutsui [at al.] // *J Card Fail.* — 2021. — № 1. — S1071–9164 (21)00050-6. — Doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. PMID:33663906.

364. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention / B. K. Duffy, H. S. Gurm, V. Rajagopal [at al.] // *Am J Cardiol.* — 2006. — № 97 (7). — P. 993–996. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2005.10.034.

365. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / J. Grewal, R. S. McKelvie, H. Persson [at al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — № 102 (6). — P. 733–737. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.048.

366. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict postoperative cardiac complications and long-term mortality after emergency lower limb orthopedic surgery / C. P. Chong, J. E. Ryan, W. J. van Gaal [at al.] // *Am J Cardiol.* — 2010. — № 106 (6). — P. 865–872. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.012.

367. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. CARPORT and MERCATOR Study Groups / W. R. Hermans, D. P. Foley, B. J. Rensing [at al.] // *Am J Cardiol.* — 1993. — № 72 (1). — P. 14–20. — Doi: 10.1016/0002-9149(93)90211-t.

368. Usefulness of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements as incremental predictor for long-term cardiovascular outcome after vascular surgery / D. Goei, J. P. van Kuijk, W. J. Flu [at al.] // *Am J Cardiol.* — 2011. — № 107 (4). — P. 609–614. — Doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.021.

369. Usefulness of the myocardial infarction and cardiac arrest calculator as a discriminator of adverse cardiac events after elective hip and knee surgery / B. Peterson, M. Ghahramani, S. Harris [at al.] // *Am J Cardiol.* — 2016. — № 117 (12). — P. 1992–1995. — Doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.050.

370. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation / K. Norderud, G. Egholm, T. Thim [at al.] // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* — 2019. — № 5. — P. 22–27. — Doi: 10.1093/ehjqcco/qcy032.

371. Vascular Study Group of New England. The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients / D. J. Bertges, P. P.

Goodney, Y. Zhao [at al.] // *J Vasc Surg.* — 2010. — № 52 (3). — P. 674–683, — Doi: 10.1016/j.jvs.2010.03.031.

372. VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study / O. Berwanger, Y. Le Manach, E. A. Suzumura [at al.] // *Eur Heart J.* — 2016. — № 37 (2). — P. 177–185. — Doi: 10.1093/eurheartj/ehv456.

373. Wallace, A. W. Association of the pattern of use of perioperative  $\beta$ -blockade and postoperative mortality / A. W. Wallace, S. Au, B. A. Cason // *Anesthesiology.* — 2010. — № 113 (4). — P. 794–805. — Doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f1c061.

374. Wang, L. The administration of dexmedetomidine changes microRNA expression profiling of rat hearts / L. Wang, S. Tang, Z. Wang, H. Chen, S. S. Rajcha, J. Qian // *Biomed Pharmacother.* — 2019. — № 120. — P. 109463. — Doi: 10.1016/j.biopha.2019.109463.

375. Weinstein, A. S. Comparison of Preoperative Assessment of Patient's Metabolic Equivalents (METs) Estimated from History versus Measured by Exercise Cardiac Stress Testing / A. S. Weinstein, M. I. Sigurdsson, A. M. Bader // *Anesthesiol Res Pract.* — 2018. — 5912726. — Doi: 10.1155/2018/5912726.

376. Wijeyesundera, D. N. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among patients undergoing surgery / D. N. Wijeyesundera, J. S. Bender, W. S. Beattie // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2009. — № (4). — CD004126. — Doi: 10.1002/14651858.CD004126.pub2.

377. Wijeyesundera, D. N. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: A meta-analysis / D. N. Wijeyesundera, J. S. Naik, W. S. Beattie // *The American journal of medicine.* — 2003. — № 114 (9). — P. 742–752. — Doi: 10.1016/s0002-9343(03)00165-7.

378. Wijeyesundera, D. N. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis / D. N. Wijeyesundera, W. S. Beattie // *Anesth Analg.* — 2003. — № 97 (3). — P. 634–641. — Doi: 10.1213/01.ANE.0000081732.51871.D2.

379. Wilcox, T. Cardiovascular Risk Scores to Predict Perioperative Stroke in Noncardiac Surgery / T. Wilcox, N. R. Smilowitz, Y. Xia, J. S. Berger // *Stroke.* — 2019. — № 50 (8). — P. 2002–2006. — Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024995.

380. Wong, S. S. Peri-operative cardiac protection for non-cardiac surgery / S. S. Wong, M. G. Irwin // *Anaesthesia.* — 2016. — № 71 (1). — P. 29–39. — Doi: 10.1111/anae.13305. — PMID: 26620144.

381. Wu, K. K. Extracellular Succinate: A Physiological Messenger and a Pathological Trigger / K. K. Wu // *Int J Mol Sci.* — 2023. — № 24 (13). — P. 11165. — Doi: 10.3390/ijms241311165.

382. Xu, L. Does dexmedetomidine have a cardiac protective effect during non-cardiac surgery? A randomised controlled trial / L. Xu, Z. Hu, J. Shen, P. M. McQuillan // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 2014. — № 41 (11). — P. 879–883. — Doi: 10.1111/1440-1681.12296.

383. Yang, S. M. Dexmedetomidine and clinical outcomes of non-cardiac surgery / S. M. Yang, H. K. Yoon, W. H. Kim // *J Anesth.* — 2019. — № 33 (3). — P. 489. — Doi: 10.1007/s00540-019-02633-5

384. Yi-Dan, H. High-Energy Phosphates and Ischemic Heart Disease: From Bench to Bedside / H. Yi-Dan, Z. Ying-Xin, Y. Shi-Wei, Z. Yu-Jie // *Front Cardiovasc Med.* — 2021. — № 8. — 675608. — Doi: 10.3389/fcvm.2021.675608.

385. Yurttas, T. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. J. / T. Yurttas, R. Hidvegi, M. Filipovic // *Clin. Med.* — 2020. — № 9 (2). — P. 351. — Doi: 10.3390/jcm9020351.

386. Zhang, C. Is intravenous lidocaine protective against myocardial ischaemia and reperfusion injury after cardiac surgery? / C. Zhang, I. Foo // *Ann Med Surg (Lond).* — 2020. — № 59. — P. 72–75. — Doi: 10.1016/j.amsu.2020.09.008.

387. Zhang, G. R. The effect of dexmedetomidine on myocardial ischemia/reperfusion injury in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis / G. R. Zhang, C. M. Peng, Z. Z. Liu, Y. F. Leng // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* — 2021. — № 25 (23). — P. 7409–7417. — Doi: 10.26355/eurev\_202112\_27438.

388. Zhang, J. Effects of dexmedetomidine on myocardial ischemia-reperfusion injury through PI3K-Akt-mTOR signaling pathway / J. Zhang, H. Jiang, D. H. Liu, G. N. Wang // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* — 2019. — № 23 (15). — P. 6736–6743. — Doi: 10.26355/eurev\_201908\_18565.

389. Zhang, W. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury / W. Zhang, H. Zhang, Y. Xing // *J. Clin. Med. Res.* — 2015. — № 7(4). — P. 242–247. — Doi: 10.14740/jocmr2087w.

390. Zhao, N. Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery / N. Zhao, J. Xu, B. Singh, X. Yu, T. Wu, Y. Huang // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2016. — № (8). — CD010726. — Doi: 10.1002/14651858.CD010726.pub2. — PMID: 27488764. — PMCID: PMC9278527.