ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра факультетской терапии

 Допущен к защите

Заведующий кафедрой

Шишкин А.Н.

 « »\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г.

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

на тему:

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ УРОВНЯ NT-proBNP У ПАЦИЕНТОВ НЕКАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

 Выполнила:

Студентка 603 группы

Мишина Анна Александровна

 Научный руководитель:

 к. м. н., доц.

Лукьянова Ирина Юрьевна

Консультант:

д.м.н.

Ефремов Сергей Михайлович,

врач анестезиолог-реаниматолог,

Начальник научно-исследовательского отдела

Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

[Список сокращений](#_Toc514261722) 3

[ВВЕДЕНИЕ](#_Toc514261723) 5

[Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ](#_Toc514261724) 9

[1.1. Стратификация периоперационного риска](#_Toc514261733) 9

1.2. Повреждение миокарда после некардиохирургического вмешательства (MINS) в послеоперационном периоде 15

1.3. NT-proBNP и его диагностическое и прогностическое значения 23

[ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ](#_Toc514261728) 29

[2.1. Общая характеристика обследованных пациентов](#_Toc514261729) 29

[2.2. Методы исследования](#_Toc514261730) 31

[2.3. Методы статистической обработки результатов](#_Toc514261731) 33

[ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ](#_Toc514261732) 34

[3.1. Анализ структуры представленной когорты пациентов](#_Toc514261733) 34

3.2.Факторы, ассоциированные с повышением тропонина после некардиохирургических вмешательств 38

3.3. Влияние медикаментозной терапии на факторы риска MINS.44

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ](#_Toc514261735) 45

[ВЫВОДЫ](#_Toc514261736) 49

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ](#_Toc514261737) 50

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ](#_Toc514261738) 51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АТ-II блокаторы – блокаторы ангиотензина II

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИМТ – индекс массы тела

иЦОГ2 – ингибиторы циклооксигеназы 2 типа

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧП – частота пульса

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

AHA – American Heart Association

ANP - Atrial Natriuretic Peptide

ASA - American Society of Anesthesiologists

BNP - Brain Natriuretic Peptide

BUPA - British United Provident Association

CEPOD - Confidential Enquiry into Perioperative Deaths

СKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

cTnI - cardiac troponin I

cTnT – cardiac troponin T

hsTnI – high sensitivity troponin I

hsTnT – high sensitivity troponin T

MINS – Myocardial Injury after Noncardiac Surgery

NSQIP - National Surgical Quality Improvement Program

NT-proBNP – N-Terminal pro B type Natriuretic Peptide

P-POSSUM - Portsmouth-Physiology and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality

RCRI - Revised Cardiac Risk Index

SORT - Surgical Outcome Risk Tool

SRS - Surgical Risk Scale

VISION - Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation

**ВВЕДЕНИЕ**

 **Актуальность исследования.**

В мире ежегодно более 300 миллионов взрослых пациентов подвергаются некардиохирургическим вмешательствам, более 1 миллиона из которых умирают в течение 30 дней после операции [1]. Общий уровень заболеваемости после операции составляет около 15% [2], краткосрочная летальность после операции от 1 до 3%[3]. Число послеоперационных летальных исходов в течение 30 дней после оперативного вмешательства было значительно снижено за последние десятилетия[4], однако доля этой причины в структуре смертности остается высокой, в среднем 2‒3%[5].

По данным Bartels et. al, 2013, только две категории заболеваний являются причинами более высокой смертности, чем послеоперационные осложнения: сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [6]. При этом кардиальные осложнения являются причиной половины всех случаев летального исхода после не кардиохирургических оперативных вмешательств[5]. Наиболее точная стратификация риска кардиальных осложнений у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам, а также поиск стратегий модификации факторов риска и снижения частоты осложнений могут обеспечить снижение значительной доли летальных исходов в общей популяции.

Существующие методы стратификации риска [7–11] были обновлены достаточно давно, и кардиальные осложнения, прогнозируемые ими, ограничиваются послеоперационным инфарктом миокарда, отеком легких, фибрилляцией желудочков, полной атриовентрикулярной блокадой, остановкой сердца. Однако за последние годы была продемонстрирована значимая прогностическая роль периоперационного повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства (MINS) [12], включающего в себя не только послеоперационный инфаркт миокарда, удовлетворяющий 4 универсальному определению[13], но и повышение тропонина без сопутствующих клинических или электрокардиографических симптомов ишемии. Это осложнение также значимо связано с 30-дневной послеоперационной летальностью[12], однако о значимых предикторах MINS известно немногое.

Гипотезой исследования является значимая предиктивная роль N-терминального предшественника предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) в отношении MINS. Кардиомиоциты выделяют NT-proBNP и BNP в ответ на усиление напряжения миокарда для снижения объемной нагрузки на сердце. Таким образом, повышение натрийуретических пептидов в крови может свидетельствовать о сердечной недостаточности, связанной помимо прочих причин с ишемией миокарда. NT-proBNP является значимым предиктором смертности в исследованиях кардиологического профиля [14,15]. Повышение NT-proBNP перед операцией также независимо связано с традиционно рассматриваемыми кардиальными осложнениями после крупных оперативных вмешательств не кардиохирургического профиля [16–19]. В существующих рекомендациях по стратификации кардиального риска и периоперационному ведению пациентов нет указаний на рутинное измерение NT-proBNP [20,21], а также не рассматривается MINS.

К числу очевидных достоинств стратификации риска с помощью измерения NT-proBNP относится простота и доступность этого метода, незначительные затраты времени на его осуществление и возможность контроля в динамике. Есть основания полагать, что использование измерения NT-proBNP в качестве дополнительного метода стратификации риска может войти в стандартную клиническую практику.

**Цель исследования:**

Оценить роль уровня N-терминального предшественника предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после не кардиохирургических вмешательств.

**Задачи исследования:**

1. Оценить распространенность сопутствующих хронических заболеваний среди пациентов с исходно повышенным уровнем NT-proBNP, которым планируется плановое хирургическое вмешательство.
2. Выявить предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов не кардиохирургического профиля.
3. Изучить взаимосвязь между предоперационным уровнем NT-proBNP и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий во время госпитализации и через 30 дней после операции.

**Научная новизна**

Впервые проведено исследование, позволившее оценить прогностическую значимость уровня NT-proBNP среди когорты пациентов, принимающих антигипертензивные препараты.

Произведен анализ структуры коморбидной патологии среди пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP, а также исследована взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с постоянно принимаемыми лекарственными препаратами.

Рассмотрена прогностическая роль ряда других факторов риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и произведено сравнение их вклада в прогнозирование повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства и вклада повышенного уровня NT-proBNP. В ходе анализа продемонстрирована доминирующая прогностическая роль NT-proBNP.

**Практическая значимость**

В ходе исследования было продемонстрировано, что уровень предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) обладает прогностической значимостью, поэтому его измерение может быть применимым методом рутинной оценки риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

**Объем и структура работы**

Дипломная работа изложена на 60 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 3 таблицы и 1 рисунок. Библиографический указатель включает 65 источников.

**ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**1.1. Стратификация периоперационного риска.**

Учитывая воспроизводимую взаимосвязь между послеоперационными осложнениями и долгосрочной выживаемостью после оперативных вмешательств [2,8,22] можно подчеркнуть роль хирургических осложнений в жизни отдельных пациентов, в распределении ресурсов здравоохранения и общества в целом.

Обеспечение безопасности хирургических вмешательств является одной из приоритетных задач здравоохранения [23]. Клинические рекомендации подчеркивают важность оценки риска при принятии клинических решений [24,25]. Все больше авторов предполагают, что послеоперационная летальность как в слаборазвитых, так и в прогрессивных странах связана не столько с происходящим в операционной, сколько с неспособностью справиться с послеоперационными осложнениями [26,27]. Эти наблюдения также указывают на дополнительные возможности ведения пациентов высокого риска: как только пациент идентифицирован как находящийся в данной группе риска, послеоперационные осложнения могут быть предотвращены упреждающим переводом пациента в палаты интенсивной терапии или более тщательным мониторингом его состояния [24].

Существуют многочисленные методы, помогающие клиницистам оценить периоперационный риск, включающие в себя индексы риска, оценку функциональных возможностей, таких как кардиопульмональное нагрузочное тестирование (CPET) [28], и множество шкал и моделей оценки риска, многие из которых находятся в открытом доступе, просты в использовании и валидированы на гетерогенных когортах некардиохирургических пациентов [29]. Несмотря на такой широкий выбор, данные национальных программ улучшения качества медицинской помощи США (Quality Improvement Programmes(QI)) свидетельствуют о том, что клиницисты, как правило, не документируют индивидуальную оценку риска рутинно для каждого пациента [30]. Это может быть связано как с недоступностью комплексных исследований, так и с невозможностью выделить наиболее точный объективный метод.

За последние годы были разработаны различные системы индексирования риска, основанные на многофакторном анализе клинических наблюдений и выявленной взаимосвязи между клиническими характеристиками и частотой периоперационных сердечно-сосудистых событий, а также смертностью.

Индексы, разработанные Goldman и др.(1977) [31], Detsky и др. (1986)[32], и Lee и др. (1999) [7] стали наиболее широко известными. Несколько устаревшие системы стратификации риска могут представлять пользу для клиницистов в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, выборе сопроводительной терапии, стратификации риска сердечно-сосудистых событий, однако не претендуют на сравнимую с современными методами прогностическую точность.

Для сравнения субъективной оценки риска оперативного вмешательства с тремя ранее опубликованными объективными методами оценки риска 30-дневной летальности: Portsmouth-Physiology and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality (P-POSSUM) [9], Surgical Risk Scale (SRS) [11] и Surgical Outcome Risk Tool (SORT) [10] было проведено проспективное наблюдательное исследование в 274 медицинских учреждениях Объединенного Королевства, Австралии, Новой Зеландии с включением 22,631 пациента [28] .

Критерии, необходимые для оценки пациента по шкале POSSUM: физиологические параметры (возраст, анамнез заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, артериальное давление, частота сердечных сокарщений, уровень сознания по шкале Глазго, гемоглобин, лейкоциты, уровень мочевины, натрия, калия плазмы крови, данные ЭКГ); оперативные параметры (тяжесть хирургического вмешательства, объем кровопотери, множественность вмешательства, наличие злокачественного новообразования, тип вмешательства, наличие перитонита). Параметры оценки для SRS – сочетание шкал CEPOD (Confidential Enquiry into Perioperative Deaths - плановое вмешательство/ срочное/ экстренное), BUPA (British United Provident Association - крупное хирургическое вмешательство, промежуточное, незначительное), класс по ASA - класс риска согласно классификации американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists (ASA)) (класс I: пациент полностью здоров, класс II: пациент с легким системным заболеванием; класс III: пациент с тяжелым системным заболеванием; класс IV: пациент с тяжелым системным заболеванием, которое представляет собой постоянную угрозу для жизни; и класс V: умирающий пациент, операция по жизненным показаниям). Параметры для шкалы SORT: класс по ASA, срочность вмешательства, область хирургии, степень тяжести вмешательства, наличие злокачественного новообразования, возраст (65–79лет/ ≥80 лет).

Авторы разработали логистическую регрессионную модель, сочетающую субъективную оценку и объективный метод, превосходящий по точности остальные. Все перечисленные методы переоценивали риск, но визуальная оценка графиков показала, что SORT обладает наивысшей прогностической точностью. Субъективная оценка продемонстрировала высокую прогностическую точность, незначительно отличающуюся от SORT. Сочетание субъективной оценки и SORT значительно усилило прогностическую точность.

Индекс RCRI (Revised Cardiac Risk Index – пересмотренный индекс риска сердечно-сосудстых осложнений) [7], модифицированная версия оригинального индекса Голдмана, был разработан для прогнозирования послеоперационного инфаркта миокарда, возможного отека легких, фибрилляции желудочков, полной атриовентрикулярной блокады, остановки сердца. Оценка риска по индексу RCRI включает в себя такие показатели, как заболевания коронарных артерий, сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, почечная недостаточность (концентрация креатинина >176.8 мкмоль/л [>2мг/дл]) и выделение предстоящих вмешательств высокого риска (сосудистые вмешательства выше паховой связки, интраторакальные, интраперитонеальные вмешательства).

Использующиеся в настоящее время модели стратификации послеоперационного риска обладают рядом ограничений.

Так, был проведен систематический обзор [33] 24 исследований с общим включением 790 000 пациентов с целью оценки прогностической точности использования индекса RCRI [7]. Индекс RCRI с высокой вероятностью предсказывал кардиальные осложнения при некардиохирургических оперативных вмешательствах, однако авторы обзора пришли к заключению, что предиктивная значимость индекса RCRI не является достаточной в отношении послеоперационной летальности, а также в отношении кардиоваскулярных событий после хирургических вмешательств в сосудистой хирургии.

Все вышеперечисленные индексы, тем не менее, были разработаны достаточно давно, и с тех пор произошло множество изменений в терапии ишемической болезни сердца, а также в составе анестезиологических пособий, оперативного лечения и послеоперационного ведения некардиохирургических пациентов.

Позднее были разработаны новые предиктивные модели национальной программы усовершенствования качества хирургической помощи (National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)) Американского хирургического колледжа [34]. Эта модель была разработана на основе данных исследования 2007 года, выборка пациентов которого составлялась на базе 180 медицинских учреждений. В дальнейшем модель подвергалась уточнению на основе данных 2008 года, включающих параметры около 200000 пациентов. Первичной анализируемой конечной точкой был интраоперационный/послеоперационный инфаркт миокарда или остановка сердца в течение 30 дней после вмешательства. Были идентифицированы пять значимых предикторов данных событий: вид хирургического вмешательства, функциональный статус пациента, возраст, повышенный креатинин (130 мкмоль/л или 1.5 мг/дл), а также класс риска согласно классификации американского общества анестезиологов (ASA). Эта модель представлена как интерактивный калькулятор хирургического риска. Таким образом, риск может быть рассчитан у постели больного быстро и относительно просто. В отличие от других шкал расчета риска, NSQIP не устанавливает балльную систему, но предоставляет модель рассчитанной вероятности того или иного события для конкретного пациента. Данный калькулятор риска продемонстрировал лучшие показатели качества в сравнении с индексом RCRI. NSQIP продемонстрировал не столь совершенный результат в отношении пациентов сосудистого хирургического профиля, однако его прогностическая точность и здесь оказалась выше RCRI. Тем не менее, некоторые послеоперационные осложнения на сердце, такие как отек легких или полная атриовентрикулярная блокада, не были включены в модель NSQIP. Напротив, RCRI позволяет оценить риск данных событий в дополнение к остальным [33]. Таким образом, существующие предиктивные модели NSQIP и индекс Lee (RCRI) обеспечивают дополнительные прогностические перспективы для формирования клинического решения, однако обладают своими ограничениями и не являются исключительно прогностически точными.

Упомянутые модели стратификации риска не диктуют решения о дальнейшем ведении пациента, однако они целесообразны для рассмотрения в совокупности с более традиционными клиническими методами оценки риска.

Согласно данным клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов совместно с Европейским обществом анестезиологии 2014 года [20] в отношении предоперационной оценки риска, использование индексов оценки клинического риска рекомендовано для предоперационной его стратификации (класс I, уровень B), модель NSQIP или индекс RCRI рекомендованы к использованию для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений (класс I, уровень B), добавление сердечных тропонинов (cTnT и cTnI) к рутинным методам обследования может быть рассмотрено у пациентов высокого риска до и в течение 48–72 часов после крупного хирургического вмешательства (класс IIb, уровень B), измерение NT-proBNP and BNP может быть рассмотрено для получения независимой прогностической информации в отношении послеоперационных и поздних сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска (класс IIb, уровень B), а также не рекомендовано рутинное измерение биомаркеров для стратификации риска и предотвращения сердечно-сосудистых событий (класс III, уровень C).

Таким образом, на данный момент существует значительное число методов оценки риска осложнений после некардиохирургических оперативных вмешательств, однако ни одна модель не является исчерпывающей. Поиск наиболее точных прогностических параметров в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности остается одной из приоритетных задач улучшения качества анестезиологической помощи.

**1.2. Повреждение миокарда после некардиохирургического вмешательства (MINS) в послеоперационном периоде.**

Целью большинства некардиальных хирургических вмешательств является продление жизни или улучшение ее качества. Однако наряду с очевидными преимуществами хирургические вмешательства ассоциированы с такими явлениями, как гемодинамические изменения, гиперкоагуляция, воспаление, симпатическая стимуляция и кровотечение, каждый из которых может предрасполагать пациента к ишемическим повреждениям миокарда [35]. Среди потенциальных послеоперационных осложнений, связанных как с хирургическим вмешательством, так и с анестезиологическим пособием, кардиальные осложнения выделяют отдельно. Ишемические повреждения миокарда являются лидирующей причиной 30-дневной летальности после некардиальных хирургических вмешательств [36]. Периоперационный инфаркт миокарда является основной причиной краткосрочной и долгосрочной заболеваемости и смертности после хирургических вмешательств некардиохирургического профиля. Именно это осложнение составляет от 12 до 40% структуры причин внутрибольничной летальности [37]. Результаты исследований говорят о частоте периоперационного инфаркта миокарда от 0.3% до 16%, в зависимости от дизайна исследования, принятого в исследовании определения периоперационного инфаркта миокарда, а также от гетерогенности исследуемых популяций [1,38].

В ряде исследований у некардиохирургических пациентов было зафиксировано значительное число случаев прогностически значимой миокардиальной ишемии, не удовлетворяющей универсальному определению инфаркта миокарда [13,39]. По этой причине многие исследователи сфокусировались на миокардиальном повреждении после некардиохирургического вмешательства (myocardial injury after non-cardiac surgery - MINS), который включает в себя как инфаркт миокарда, так и ишемическое повреждение, не удовлетворяющее универсальному определению инфаркта миокарда [13,36]. MINS определяется как повышение тропонина в течение 30 дней после некардиохиругического вмешательства, очевидно связанное с ишемической этиологией [1,40,41]. MINS включает события, которые удовлетворяют и события, которые не удовлетворяют дефиниции инфаркта миокарда [1,40,41]. Немногое было известно об определении оптимального уровня тропонина в отношении риска краткосрочной летальности после некардиохирургических вмешательств. Некоторые клиницисты предлагают рутинно оценивать тропонин крови после сосудистых вмешательств с целью оценки риска сердечно-сосудистых осложнений [42]. Также существуют исследования, предполагающие, что измерения тропонина после операций на абдоминальном отделе аорты являются значимыми в прогнозировании 30-дневной летальности [43].

Исследование VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation), представляющее собой крупное международное проспективное исследование по оценке осложнений в некардиальной хирургии, показало, что в представленной выборке из 40 тысяч взрослых пациентов из 23 центров в 13 странах возрастом 45 лет и старше, которым было проведено некардиохирургическое вмешательство, 1,8% умерли в первые 30 дней после операции [1]. В составе выборки пациентов исследования VISION оказалось 21 842 пациента, у которых было зафиксировано повышение высокочувствительного тропонина Т после хирургического вмешательства. В данном исследовании были применены регрессионные модели Кокса, включавшие предоперационные параметры, интраоперационные и послеоперационные осложнения в качестве переменных. По данным этого исследования, с 30-дневной летальностью были ассоциированы как периоперационный инфаркт миокарда (ОР 5.04; 95% ДИ 3.56–7.12) , так и миокардиальное повреждение после некардиохирургического вмешательства, не удовлетворяющее 4 универсальному определению инфаркта миокарда (ОР 3.20; 95%, 2.37–4.32). В исследовании VISION, MINS были зафиксированы у 12,6% пациентов с кровотечением, а также у 5,3% пациентов без кровотечения, и большая часть (68%) кровотечений предшествовала MINS. В исследовании продемонстрировано, что пациенты с MINS находятся в зоне повышенного риска летальности и серьезных сосудистых осложнений в течение 30 дней и двух лет после операции [1].

Определение и диагностические критерии любого клинического диагноза для приобретения им релевантности должны соответствовать, как минимум, двум критериям: 1) он должен быть объясним с точки зрения общепринятой патофизиологии для облегчения поиска эффективной терапии 2) он должен обладать прогностической значимостью. В соответствии с этими требованиями, в 2014 году было дано следующее определение MINS: миокардиальное повреждение, которое может повлечь за собой некроз миокарда, возникает вследствие ишемии миокарда (ввиду несоответствия потребности и доставки или же тромбоза), обладает прогностической значимостью и проявляется в течение 30 дней после некардиохирургического оперативного вмешательства[12].

В дальнейшем были установлены функциональные диагностические критерии MINS, которые были бы удобны для использования в практике. В ряде крупных эпидемиологических исследований было выделено несколько диагностических критериев MINS. Они были определены c помощью многофакторного анализа, который продемонстрировал взаимосвязь между этими критериями и 30-дневной летальностью. К ним относится повышение тропонина после операции вследствие ишемической этиологии (т.е. при отсутствии доказательств неишемической этиологии) в течение 30 дней после некардиохирургического вмешательства и без необходимости наличия признаков ишемии (симптомов ишемии, доказательств ишемии на ЭКГ) [12,36]. В данных исследованиях также были установлены пороговые уровни тропонина, значимые для взаимосвязи его повышения с 30-дневной летальностью: (1) не высокочувствительный тропонин Т ≥ 30 нг/л и (2) высокочувствительный тропонин Т (hsTnT) от 20 до 65 нг/л с абсолютной разницей при двух измерениях как минимум в 5 нг/л — эта разница была независимо ассоциирована с 30-дневной летальностью (отношение рисков (ОР) 4.69; 95% (ДИ) 3.52–6.25) или (3) уровень hsTnT ≥ 65 нг/л. Важно, что MINS ассоциируется с неблагоприятными ближайшими и отдаленными исходами вне зависимости от того, были ли у них выявлены клинические симптомы ишемии (например, симптомы или изменения на ЭКГ), и соответствовали ли они дефиниции инфаркта миокарда [1,12,40,41]

Хотя на данный момент не проводилось исследований по пороговому уровню тропонина I в отношении MINS, нет известных преимуществ измерения тропонина Т перед измерением тропонина I. Пока не появится доказательной базы, определяющей значимый для прогноза 30-дневной летальности пороговый уровень тропонина I, клиницистам следует определять его повышение как любое значение выше 99 перцентиля верхней границы нормы тропонина I для конкретной лаборатории [13].

Риск сердечно-сосудистых осложнений, включая MINS, присутствует при любом некардиохирургическом оперативном вмешательстве, однако выделяют ряд факторов, в той или иной степени усиливающих его [44]. Так, все некардиохирургические оперативные вмешательства (включая открытые и эндоваскулярные) классифицируются по степени кардиологического риска. Все хирургические вмешательства могут быть разделены на операции низкой степени риска (<1%), средней (1-5%) и высокой (>5%) степени риска по частоте сердечно-сосудистых осложнений в течение 30 дней после вмешательства.

Степень срочности хирургического вмешательства имеет значение при выборе тактики ведения пациента и определяет необходимость принятия дополнительных мер по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений. В случае экстренных хирургических вмешательств по жизненным показаниям оценка операционного риска не повлияет на решение о проведении оперативного вмешательства, однако это не освобождает специалиста от необходимости ее проведения, так как точная стратификация может указать на необходимость изменения тактики мониторинга и интенсивной терапии для данного пациента. В ряде ситуаций, как правило, при срочном или плановом оперативном вмешательстве, специалист с помощью предоперационной оценка риска сердечно-сосудистых осложнений может обосновать выбор менее инвазивной тактики хирургического лечения (например, бедренно-подколенное шунтирование успешно заменяется периферической ангиопластикой). В ряде случаев при стратификации пациента в группу высокого риска выбор менее инвазивной тактики является целесообразным даже при снижении качества отдаленных результатов со стороны хирургического лечения.

Известные факторы риска возникновения MINS сводятся к следующим объективным параметрам. Из предоперационных факторов риска выделяют возраст ≥75 лет, мужской пол, хронические заболевания: почечную недостаточность, заболевания периферических артерий, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, цереброваскулярную болезнь, сахарный диабет, артериальную гипертензия, тяжелый аортальный стеноз, наличие стента в коронарной артерии, острые травматические состояния.

К хирургическим факторам риска MINS относятся экстренность операции, высокая степень инвазивности вмешательства, гипотензия, тахикардия во время операции, значительная длительность вмешательства, а также гипотермия, значительный объем кровопотери, воспаление в месте повреждения и изменение водного баланса [45].

Повреждение тканей организма при хирургическом вмешательстве вызывает соответствующий нейрогуморальный ответ на стресс, увеличивая потребность миокарда в кислороде. Происходит изменение тонуса сосудов, объема внутри- и внесосудистой жидкости, что усиливает стрессовую реакцию. Более того, хирургическое вмешательство приводит к повышению тромбогенной активности, вызывая гиперкоагуляцию, которая может привести к тромбозу коронарных артерий. У пациентов среднего и высокого риска MINS при наличии возможности предпочтительно использование менее инвазивных типов анестезии (местная, нейроаксиальная), так как степень выраженности стрессовой реакции, вызываемой этими видами анестезии, ниже [46].

Среди послеоперационных факторов риска MINS выделяют гипотензию, тахикардию, кровотечение, гипоксемию, болевой синдром.

Перечисленные параметры являются факторами риска как возникновения тромбоза коронарной артерии, так и проявления несоответствия потребности миокарда в кислороде уровню его доставки. Оба этих состояния ведут к ишемии и возникновению повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства.

 Ряд исследований продемонстрировал прогностическую ценность как периоперационного инфаркта миокарда, так и ишемических повреждений миокарда, не удовлетворяющих универсальному определению инфаркта миокарда в отношении 30-дневной летальности [12,36,39].

Согласно данным Швейцарского исследования 2018 года, у взрослых, подвергшихся некардиохиругическому вмешательству, которым производилось систематическое измерение высокочувствительного тропонина Т после вмешательства, была отмечена независимая взаимосвязь MINS с повышенным риском годовой летальности (скорректированное ОР 1.48; 95% ДИ 1.07–2.06) [39].

MINS также повышает риск рецидива инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, серьезной аритмии (вплоть до остановки сердца) в период от 30 дней до 18 месяцев после хирургического вмешательства [12,36,47]. Для сравнительной оценки прогностической значимости MINS авторы [40] рассматривают основные характеристики контрольных групп крупных исследований COMPASS и MANAGE [41,48]. В исследование COMPASS были включены пациенты с известным заболеванием коронарных артерий или заболеванием периферических артерий. 9126 человек были рандомизированы в контрольную группу (получающих традиционно аспирин, а не ривароксабан). В исследование MANAGE были включены пациенты с MINS, 877 были рандомизированы в контрольную группу (плацебо, а не дабигатран). Пациенты MANAGE были старше пациентов COMPASS в среднем на 2 года. Среди пациентов COMPASS было больше мужчин, большая доля которых имела инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий, диабет, артериальную гипертензию в анамнезе в сравнении с пациентами MANAGE. Хотя COMPASS предусматривал существенно больший период наблюдения, чем MANAGE (т.е. в среднем 23 месяца и 16 месяцев, соответственно), пациенты с MINS продемонстрировали более высокий риск всех возможных сосудистых осложнений в сравнении с COMPASS (от двух до четырех раз), за исключением сравнимо высокого риска негеморрагического инсульта и тромбоза периферических артерий. То есть, даже пациенты с повреждением миокарда после некардиохирургического вмешательства, не удовлетворяющим 4 универсальному определению инфаркта миокарда, продемонстрировали в два раза более высокий риск значимых сосудистых осложнений в сравнении с пациентами с такими значимыми факторами риска, как заболевания коронарных и периферических артерий. Более того, из пациентов, не вошедших в исследование MANAGE, 9% умерли до момента рандомизации, что доказывает, что настоящий риск, связанный с MINS, при планировании исследования MANAGE был в значительной степени недооценен. В исследование COMPASS же были включены пациенты, в отношении которых высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и необходимость тщательного мониторинга и дополнительной сопроводительной терапии не представляют сомнения (пациенты с известным атеросклерозом, заболеванием периферических артерий).

Существенное превышение риска в группе пациентов с MINS исследования MANAGE в сравнении с группой пациентов заведомо высокого риска исследования COMPASS подчеркивает значимость прогностической роли диагноза повреждения миокарда после некардиохирургического оперативного вмешательства.

Используемые в настоящее время модели оценки риска, однако, оценивают риск таких событий, как послеоперационный инфаркт миокарда, возможный отек легких, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада, остановка сердца (RCRI), инфаркт миокарда и остановка сердца (NSQIP со стороны сердечно-сосудистой системы). Оценка риска MINS требует дальнейших исследований.

**1.3.NT-proBNP и его диагностическое и прогностическое значения.**

Стратификация клинического риска играет значимую роль в предоперационной диагностике состояния пациентов, обладающих факторами риска сердечно-сосудистых осложнений [49]. Тем не менее, существующих стратегий его стратификации не всегда бывает достаточно для предсказания неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде.

N-терминальный предшественник натрийуретического пептида (NT-proBNP) – это маркер миокардиальной дисфункции (ишемии и растяжения миокарда), а также значимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности в исследованиях кардиологического профиля [14,15]. Предоперационное повышение NT-proBNP было независимо ассоциировано с частотой возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после крупных некардиохирургических оперативных вмешательств [16–19]. Однако измерение NT-proBNP до настоящего момента не встроено в рутинный комплекс обследования пациентов с промежуточным и высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий перед некардиохирургическим оперативным вмешательством.

BNP и NT-proBNP производятся кардиомиоцитами в ответ на усиление напряжения стенки сердца, которое может иметь место на любой стадии сердечной недостаточности независимо от наличия или отсутствия миокардиальной ишемии. Система натрийуретических пептидов участвует в водно-солевом обмене и регуляции артериального давления, а также может оказывать влияние на структуру и функцию миокарда. Мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide (BNP)) – это натрийуретический гормон, изначально обнаруженный в головном мозге, но выделяемый преимущественно кардиомиоцитами, частично желудочков. При расщеплении прогормона pro-BNP образуется биологически активный, состоящий из 32 аминокислот BNP, а также биологически инертный, состоящий из 76 аминокислот N-терминальный предшественник натрийуретического пептида (N-terminal pro-BNP (NT-proBNP)), прогностическим значением обладают оба.

Предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide (ANP)) – это гормон, производимый кардиомиоцитами предсердий и, в некоторых случаях, желудочков в ответ на нагрузку объемом и, возможно, стрессовую реакцию [50]. ANP циркулирует в виде полипептида, состоящего из 28 аминокислот, от 99 до 126 аминокислоты С-терминального участка его предшественника, pro-ANP. Высвобождение как ANP, так и BNP повышается при сердечной недостаточности, так как кардиомиоциты вынуждены секретировать и ANP, и BNP в ответ на высокое давление растяжения и ишемию [51–54] Концентрация обоих гормонов в плазме повышается у пациентов с симптоматической и бессимптомной дисфункцией левого желудочка, что является основанием для их измерения при постановке диагноза.

Уровни натрийуретических пептидов повышены у некоторых пациентов с заболеванием коронарных артерий, клапанной патологией сердца, констриктивным перикардитом, легочной гипертензией, сепсисом. Диагностическая и прогностическая роль измерения плазменных BNP и NT-proBNP в случаях бессимптомного течения сердечной недостаточности и в остальных перечисленных ситуациях остается дискуссионной.

BNP и NT-proBNP плазмы крови выступили важными прогностическими индикаторами множества сердечных заболеваний нехирургического профиля [55]. Предоперационный уровень BNP и NT-proBNP обладают дополнительным прогностическим значением в отношении долгосрочной выживаемости и сердечно-сосудистых событий после некардиохирургических операций сосудистого профиля, что выгодно выделяет его на фоне индекса RCRI и NSQIP- калькулятора риска [17,19,56]

Данные проспективных контролируемых исследований в отношении использования кардиальных биомаркеров при стратификации риска различаются. Множество проспективных наблюдательных исследований и мета-анализов оценивали прогностические возможности NT-proBNP и BNP в отношении предопределения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после некардиохирургических вмешательств.

Основываясь на существующих данных, добавление плазменных биомаркеров для пациентов, которым осуществляется некардиохирургическое вмешательство, не может быть рекомендовано для рутинного использования. Считалось, что NT-proBNP и BNP целесообразно измерять для получения прогноза в отношении периоперативных и поздних послеоперационных сердечно-сосудистых событий только у пациентов высокого риска [17,19]

В рекомендациях Европейского общества кардиологов совместно с Европейским обществом анестезиологии 2014 года [20] BNP/NT-proBNP упомянуты в качестве дополнительных предикторов сердечно-сосудистых событий. Рекомендация добавить BNP/NT-proBNP к предоперационной оценке достигала лишь IIb уровня доказательности [57]. Рутинное использование биомаркеров в этих рекомендациях не значилось.

Руководство Канадского кардиоваскулярного сообщества по оценке и контролю периоперативного кардиального риска для пациентов с некардиохирургическим вмешательством (The Guidelines of the Canadian Cardiovascular Society on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery) [21] на данный момент рекомендует предоперационное измерение NT-proBNP/BNP у пациентов группы высокого риска сердечно-сосудистых событий для уточнения риска послеоперационных осложнений. То есть, у пациентов старше 65 лет, а также у пациентов 45-64 лет при наличии значимых сердечно-сосудистых заболеваний или при индексе RCRI ≥1 (сильная рекомендация, доказательность среднего качества). Ограничение использования данного маркера объясняется авторами с позиций стоимости и доступности его измерения, что по-прежнему относится к решающим факторам при выборе стратегии стратификации риска.

Анализ выборки пациентов исследования VISION, участвующих в дополнительном исследовании по NT-proBNP продемонстрировал независимую прогностическую значимость предоперационного уровня NT-proBNP в стратификации риска послеоперационных сердечно-сосудистых событий. В частности, были определены три пороговых значения, определяющие 4 категории риска: 100 нг/л, 200 нг/л и 1500 нг/л [1]. В этом исследовании повышенный NT-proBNP также оказался ассоциирован с риском кровотечения.

Пред- и послеоперационный подъем уровня BNP в плазме связан с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней после оперативного вмешательства. В проведенном мета-анализе 2009 года, включавшем семь исследований с 2841 пациентом, которым было проведено измерение плазменного BNP перед некардиохирургическим вмешательством, обнаружилась статистически значимая взаимосвязь между предоперационным повышением сывороточного BNP и такими событиями, как сердечная смерть, смерть от внесердечных причин, инфаркт миокарда в течение 30 дней (скорректированное ОШ 19.3) [16]. Авторы мета-анализа 2011 года, оценивавшего послеоперационную летальность в течение 6 месяцев и более, пришли к аналогичному заключению [58].

Взаимосвязь между предоперационным и послеоперационным уровнем натрийуретических пептидов и сердечно-сосудистыми событиями была оценена в мета-анализе 18 исследований (2179 пациентов), у которых уровень натрийуретических пептидов был измерен перед операцией и по прошествии семи дней после хирургического вмешательства [57]. Повышенный перед операцией уровень натрийуретического пептида (>92 нг/л для BNP или >300 нг/л для NT-proBNP) являлся предиктором смерти или инфаркта миокарда в течение 30 дней (скорректированное ОШ, 3.40; 95% ДИ 2.57-4.47; P < 0.001) и по прошествии ≥180 дней (ОР 2.6). В соответствии с данными пороговыми значениями, у 7.6% пациентов перед некардиохирургическим вмешательством был повышен NT-proBNP/BNP. Смерть или инфаркт миокарда в течение 30 дней были зафиксированы у 4.9% пациентов с изначально нормальным уровнем NT-proBNP/BNP в сравнении с 21.8% пациентов с NT-proBNP/BNP выше приведенных значений или равным им. Добавление послеоперационного уровня натрийуретического пептида к модели прогнозирования риска, включающей предоперационный уровень BNP и NT-proBNP, повысило качество модели в отношении прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений как по прошествии 30 дней, так и по прошествии 180 дней. Повышенный послеоперационный уровень натрийуретического пептида оказался наиболее сильным независимым предиктором конечной точки исследования в оба временных промежутка. Так, измерение натрийуретических пептидов как до операции, так и по прошествии короткого времени после нее предоставляет клиницисту прогностическую информацию.

Предоперационный уровень NT-proBNP был признан более значимым независимым предиктором послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с эхокардиографическими параметрами. Прогностические возможности при RCRI ≥ 2 повышались с добавлением NT-proBNP ≥ 301 нг/л (т.е. ОР 1.4; 95% ДИ, 1.0-1.8 повысилось до ОР 3.7; 95% ДИ, 2.7-5.0; P < 0.001); однако использование эхокардиографических параметров не вызвало дополнительного повышения ОР.

Согласно исследованию 2020 года в выборке 9789 пациентов измерение NT-proBNP улучшило прогнозирование риска послеоперационной фибрилляции предсердий на 16% по сравнению с изолированным использованием стандартных прогностических факторов [59]. Анализ выживаемости и значимых сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней после крупных вмешательств в абдоминальной хирургии 2020 года подтвердил высокую прогностическую значимость NT-proBNP[60]. NT-proBNP также продемонстрировал прогностическую значимость при анализе выживаемости пациентов с септическим шоком [61].

Авторы обзора Cochrane 2019 с высоким уровнем доказательности утверждают, что лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов без сердечной недостаточности под контролем натрийуретических пептидов значимо снижает риск дисфункции левого желудочка в сравнении со стандартным ведением пациентов [62].

Учитывая приведенные данные, целесообразна дальнейшая оценка прогностической роли натрийуретических пептидов в отношении сердечно-сосудистых осложнений при некардиохирургических вмешательствах.

# ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

# 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось на базе клиники высоких медицинских технологий имени Н.И.Пирогова СПбГУ как проспективное когортное исследование. Материалом для исследования послужили данные обследования пациентов, проходящих стационарное лечение, включающее в себя некардиохирургическое вмешательство с различными видами анестезиологического пособия. Данные о течении госпитального периода и 30 дневные результаты собраны у 200 пациентов, подвергшихся различным некардиохирургическим вмешательствам в период с 01.08. 2020 по 01.12.2020.

Критериями включения в исследование были:

1. Планируемое некардиохирургическое оперативное вмешательство;
2. Возраст 45 лет и более;
3. Ожидаемое время пребывания в стационаре, как минимум, в течение одной ночи после операции;
4. Постоянное применение (не менее 30 дней в течение 6 недель до рандомизации), как минимум, одного антигипертензивного препарата любой группы (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину, ингибиторы ренина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, центральные альфа-2-агонисты, альфа-блокаторы, вазодилататоры, включая нитраты пролонгированного действия, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые диуретики, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона);
5. Уровень NT-proBNP более 200 пг/мл;
6. Информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, соответствующие хотя бы одному из нижеприведенных критериев, не были включены в исследование:

1. Пациенты, которым выполняется операция на сердце;
2. Пациенты, которым выполняется нейрохирургическая операция;
3. Хирургические вмешательства низкого риска (основано на индивидуальном суждении врача);
4. Клиренс креатинина менее 30 мл/мин (согласно уравнению Кокрофта-Голта) или хронический диализ;
5. Пациенты с недавним эпизодом инсульта, инфаркта миокарда, острого тромбоза артерий или венозной тромбоэмболии (менее 3 месяцев);
6. Женщины детородного возраста, не использующие эффективную контрацепцию, беременные или кормящие женщины;
7. Пациенты с выраженной застойной сердечной недостаточностью (функциональный класс III согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов или фракция выброса левого желудочка не выше 30%);
8. Гемодинамически нестабильные пациенты или пациенты, требующие назначения вазопрессоров или инотропных средств до начала операции.

# 2.2. Методы исследования.

Включение пациентов в исследование осуществлялось в течение первых 24 часов с момента госпитализации.

У всех пациентов при поступлении были собраны общие демографические, анамнестические и клинические данные. Объем исследования включал:

1. Общеклиническое обследование (сбор жалоб, подробного анамнеза о текущей медикаментозной терапии и объективное исследование с измерением росто-весовых параметров и расчетом индекса массы тела по формуле Кетле);
2. Лабораторно-инструментальное обследование: общеклинический анализ крови и мочи, биохимическая панель (креатинин с расчетом СКФ по формуле СKD-EPI, NT-proBNP), измерение артериального давления, ЧСС до операции.

Анестезиологический риск для каждого пациента был рассчитан в соответствии со шкалой ASA (American Society of Anasthesiology).

По данным обследования создавалась формализованная электронная история болезни. Далее по исследованным параметрам была составлена база данных (Microsoft Excel; Microsoft, Seattle, WA). Демографические данные, факторы риска, постоянная медикаментозная терапия были проанализированы ретроспективно.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с локальными клиническими стандартами.

Также были собраны интраоперационные данные, включая длительность операции, проведена стратификация по виду анестезии (общая внутривенная + ингаляционная, спинальная, местная).

Далее были собраны послеоперационные характеристики, такие как послеоперационные осложнения, количество дней, проведенных в отделении интенсивной терапии и общая продолжительность госпитализации. У каждого пациента были измерены уровни тропонина и креатинина на первые, вторые и третьи сутки после операции. Исследовалось возникновение или отсутствие таких послеоперационных событий, как повышение тропонина, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз периферических вен, острая сердечная недостаточность, кровотечение, вновь возникшая клинически значимая аритмия, септические осложнения, судороги, диализ, инфицирование COVID-19 – во время госпитализации.

Нарушениями сердечного ритма считались любые клинически значимые аритмии (фибрилляция предсердий, необходимость имплантации кардиостимулятора, желудочковая и наджелудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), развившиеся после хирургического вмешательства в течение госпитализации.

За повышение тропонина принималось превышение верхней границы нормы высокочувствительного тропонина I локальной лаборатории (для мужчин выше 0,034 нг/мл, для женщин выше 0,016 нг/мл).

В послеоперационном периоде проводился мониторинг артериального давления и ЧСС.

Сбор данных об исходах госпитализации пациентов в течение 30 дней после операции осуществлялся с использованием данных электронных историй болезни и посредством телефонных контактов с пациентами и их родственниками. При сборе данных по прошествии 30 дней с момента операции уточнялась необходимость повторной госпитализации, если она имела место, то ее причина, а также наличие или отсутствие вышеперечисленных послеоперационных событий в течение времени, прошедшегопосле первоначальной госпитализации.

# 2.3. Методы статистической обработки результатов.

Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы MedCalc Statistical Software v19.7.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Используемые параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения, в скобках указано стандартное отклонение. Непараметрические данные представлены в виде медианного значения, в скобках указан интерквартильный размах. Количественные характеристики описаны в виде числа и процентного содержания каждой категории пациентов, для бинарных характеристик указан также 95% доверительный интервал.

Многофакторный анализ для дихотомических переменных был произведен с использованием бинарной логистической регрессии.

Для определения прогностической ценности исследуемых факторов в отношении периоперационных исходов использовался метод логистической регрессии. Данные были обработаны методом однофакторного регрессионного анализа. В дальнейшем, значимые при однофакторном анализе предикторы использовались для построения многофакторной регрессионной модели. Для всех статистических критериев ошибкой I рода признавался результат при значении p от 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) могла быть отклонена, если значение p не соответствовало значению, принятому за ошибку I рода.

# ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**3.1.** [**Анализ структуры представленной когорты пациентов.**](#_Toc514261733)

В исследование было включено 119 пациентов. Демографические данные, исходные лабораторные данные, предоперационные характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

**Таблица 1. Структура выборки по общим характеристикам и исходным лабораторным данным,** **наличию сопутствующих заболеваний и постоянно применяемым препаратам.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Параметр** | **Значение** |
| Возраст, лет | 69,0 (63,0 – 73,0) |
| ИМТ, кг/м2 | 30,0 (27,0 – 34,0) |
| ASA | 3,0 (3,0 - 3,0) |
| креатинин, мкмоль/л | 77,5 (71,0 – 92,4) |
| СКФ, мл/мин | 69,9 (59,1 – 80,6) |
| Hb, г/л | 134,0 (124,0 – 145,0) |
| NT-proBNP, пг/мл | 282,0 (161,75 – 492,75) |
| *Сопутствующие заболевания* |
| ХСН | 32 (68) |
| курение | 11 (9) |
| ИБС | 21 (18) |
| Заболевания периферических артерий | 4 (3) |
| ОНМК | 11 (9) |
| СД | 27 (23) |
| *Препараты* |
| Прямые ингибиторы тромбина/Х фактора | 9 (7,5) |
| Антикоагулянты | 4 (3) |
| Аспирин | 38 (32) |
| Ингибиторы PSY12 | 6 (5) |
| иЦОГ2 | 1 (0,8) |
| Другие НПВС | 5 (4,2) |
| Инсулин | 4 (3,3) |
| Другие противодиабетические препараты | 26 (22) |
| иАПФ | 49 (41) |
| АТ-II блокаторы | 48 (40) |
| β-блокаторы | 65 (55) |
| БКК | 38 (32) |
| Тиазидные и тиазидоподобные диуретики | 45 (38) |
| Калий-сберегающие диуретики | 7 (5,8) |
| Нитраты | 3 (2,5) |
| Другие вазодилататоры | 1 (0,8) |
| α2-блокаторы | 1 (0,8) |
| α2-агонисты | 1 (0,8) |
| Антагонисты альдостерона | 2 (1) |
| Петлевые диуретики | 3 (2,5) |

Данные представлены как N (%) в выборке или медиана [25 -75 перцентиль].

ИМТ – индекс массы тела, ASA – классификация Американского общества анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists), СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, иЦОГ2 – ингибиторы циклооксигеназы 2 типа, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АТ-II блокаторы – блокаторы ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Согласно данным анализа представленной выборки, среди пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе и исходно повышенным уровнем NT-proBNP (медиана 282,0 (161,75; 492,75) пг/мл при норме до 125 пг/мл у лиц до 75 лет) медиана возраста пациентов составила 69(63,73) лет. Можно сделать заключение, что в данной группе пациентов речь идет, как правило, о возрастной популяции. Кроме того, медиана ИМТ составила 30(27,34) кг/м2, то есть большая часть пациентов страдает ожирением I степени. Медианы значений креатинина 77,5 (71; 92,4) мкмоль/л и СКФ 69,9 (59,1; 80,6) мл/мин не позволяют говорить о снижении почечной функции у данной категории пациентов. Значение гемоглобина (134,0 (124; 145) г/л) также остается в пределах нормы. Каждому пациенту была присвоена определенная степень риска в соответствии со шкалой ASA. В представленной выборке большая часть пациентов (89 пациентов – 74,8%) отнесена к III группе – пациент с тяжелым системным заболеванием.

Таким образом, среди данной когорты пациентов наибольшую распространенность приобретают такие хронические заболевания, как хроническая сердечная недостаточность (68,9%), сахарный диабет (22,7%), заболевания коронарных артерий (18,5%). Меньшую распространенность демонстрируют следующие патологии: ОНМК в анамнезе (9,2%), заболевания периферических артерий (3,4%). Курение (9,2%), как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, также было включено в число параметров, рассматриваемых в рамках сопутствующей патологии.

Что касается принимаемых препаратов, к наиболее часто применяемым препаратам в этой группе пациентов относятся β-блокаторы (55,5%), иАПФ (постоянный прием) (41,2%), АТ-2 блокаторы (40,3%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (38,7%), статины (33,6%), блокаторы кальциевых каналов (32,8%), аспирин (31,9%). Меньшая доля пациентов постоянно принимает другие противодиабетические препараты (22,7%), прямые ингибиторы тромбина/Х фактора (7,6%), К+-сберегающие диуретики (5,9%), ингибиторы PSY12 (5,0%), другие НПВС (4,2%), инсулин (3,4%), нитраты (2,5%), антикоагулянты (2,5%), петлевые диуретики (2,5%) антагонисты альдостерона (1,7%), другие вазодилататоры (1,7%), α2-агонисты (0,8%), α2-блокаторы (0,8%), иЦОГ2 (0,8%).

Пациентам выполнялись хирургические вмешательства в области ортопедии(48 человек – 40,3%), хирургии позвоночника (1человек – 0,8%), урологии (4 человека – 0,04%), сосудистой хирургии (3 человека – 2,5%), общей хирургии (63 человека – 52,9%).

Виды антестезиологического пособия были представлены общей анестезией с ингаляционным компонентом (71пациент – 59,7%), общей (внутривенной) анестезией без ингаляционного компонента в сочетании с местной анестезией (3пациента - 0,25%), спинальной анестезией в сочетании с седацией и местной анестезией (45 пациентов – 37,8%).

Медиана длительности оперативного вмешательства – 70 (52,5;100) мин, медианное время пребывания в ОРИТ – 0 дней, медиана продолжительности госпитализации составила 3 (1;3) дня. Случаи госпитальной летальности не имели места.

При сборе информации о пациентах на 30 день из всей выборки выявлено 3 заболевания COVID-19, одно из которых с летальным исходом, 1 повышение тропонина после первой госпитализации, 1 случай тромбоза глубоких вен, 1 дислокация эндопротеза, как другое серьезное неблагоприятное событие.

Из 119 пациентов у троих не удалось собрать данные об отдаленных исходах.

**3.2. Факторы, ассоциированные с повышением тропонина после некардиохирургических вмешательств.**

Принимая во внимание, что пациенты с артериальной гипертензией и исходно высоким уровнем NT-proBNP обладают повышенным риском в отношении повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства (MINS), общая выборка (n=119) была проанализирована методом логистической регрессии с целью выявления возможной прогностической значимости исходных параметров пациентов (включая исходный уровень NT-proBNP) в отношении периоперационного повышения тропонина. Повышение тропонина во время госпитализации наблюдалось у 10 пациентов. С целью оценки прогностической роли исходного уровня NT-proBNP относительно других исходных параметров в последующем была составлена многофакторная регрессионная модель. В анализ были включены следующие факторы:

Сопутствующие заболевания (заболевания периферических артерий, ХСН, ОНМК в анамнезе, СД, заболевания коронарных артерий, петлевые диуретики); постоянный прием лекарственных препаратов (антагонисты альдостерона, α2-агонисты, α2-блокаторы, нитраты, другие вазодилататоры, К+-сберегающие диуретики, иЦОГ2, другие НПВС, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы, АТ-2 блокаторы, инсулин, иАПФ (постоянный прием), другие противодиабетические препараты, статины, ингибиторы PSY12, аспирин, антикоагулянты, прямые ингибиторы тромбина/Х фактора); пол, курение, ASA, NT-proBNP, возраст, ИМТ, креатинин перед операцией, CКФ, Hb, САД перед операцией, ДАД перед операцией, ЧСС перед операцией, длительность операции; время, в течение которого во время операции держалось определенное систолическое артериальное давление: САД<60, мин, САД 60-70, мин, САД 70-80, мин, САД>80, мин.

Все параметры были проанализированы методом логистической регрессии, где зависимой величиной являлось повышение тропонина во время госпитализации, а вышеперечисленные факторы были представлены в качестве независимых переменных.

Однофакторный регрессионный анализ выявил следующие значимые предикторы повышения тропонина: NT-proBNP, сахарный диабет, прием других противодиабетических препаратов, диастолическое артериальное давление перед операцией. Результаты регрессионного анализа приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Прогностическая ценность исследуемых параметров в предопределении повышения уровня тропонина.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
|   | Однофакторный анализ | Многофакторный анализ |
| Параметр | OШ (95% ДИ) | *p* | OШ (95% ДИ) | *p* |
| ХСН | 1,89 (0,38 - 9,37) | 0,43 |  |  |
| СД | 3,95 (1,05 - 4,87) | 0,04 | 5,75 (1,20- 27,58) | 0,02 |
| Заболевания коронарных артерий  | 2,03 (0,48 - 8,57) | 0,33 |  |  |
| Пол | 0,62 (0,14 - 2,60) | 0,51 |  |  |
| Другие НПВС | 2,91 (0,29 - 28,93) | 0,36 |  |  |
| Тиазидные и тиазидоподобные диуретики | 2,58 (0,68 - 9,72) | 0,15 |  |  |
| Блокаторы Са каналов | 1,40 (0,37 - 5,31) | 0,61 |  |  |
| β блокаторы | 0,50 (0,13 - 1,89) | 0,31 |  |  |
| АТ-II блокаторы | 2,39 (0,63 - 8,98) | 0,19 |  |  |
| Инсулин | 3,92 (0,36 - 41,71) | 0,25 |  |  |
| иАПФ | 0,94 (0,25 - 3,55) | 0,93 |  |  |
| Другие противодиабетические препараты | 3,95 (1,05 - 14,87) | 0,04 |  |  |
| Статины | 2,11 (0,57 - 7,78) | 0,26 |  |  |
| Ингибиторы PSY12 | 2,31 (0,24 - 21,98) | 0,46 |  |  |
| Аспирин | 0,50 (0,10 - 2,51) | 0,4 |  |  |
| Прямые ингибиторы тромбина/Х фактора | 1,40 (0,15 - 12,50) | 0,76 |  |  |
| Пол | 0,62 (0,14 - 2,60) | 0,51 |  |  |
| ASA | 1,33 (0,26 - 6,66) | 0,72 |  |  |
| NT-proBNP, пг/мл | 1,0012 (1,0002 to 1,0022) | 0,015 | 1,0016 (1,0005 1,0027) | 0,0055 |
| Возраст, лет | 1,04 (0,94 - 1,15) | 0,35 |  |  |
| ИМТ, кг/м2 | 1,06 (0,94 - 1,20) | 0,27 |  |  |
| Креатинин перед операцией, мкмоль/л  | 0,98 (0,95 - 1,02) | 0,56 |  |  |
| CКФ, мл/мин | 1,02 (0,97 - 1,06) | 0,37 |  |  |
| Hb, г/л | 1,04 (0,99 - 1,09) | 0,11 |  |  |
| САД перед операцией, мм рт. ст.  | 0,99 (0,95 - 1,03) | 0,85 |  |  |
| ДАД перед операцией,мм рт. ст.  | 0,92 (0,84 - 0,99) | 0,04 | 0,90 (0,82 - 0,99) | 0,036 |
| ЧСС перед операцией, уд./мин | 1,04 (0,97 - 1,11) | 0,22 |  |  |
| Длительность операции, мин | 0,99 (0,98 - 1,01) | 0,67 |  |  |

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, АТ-II блокаторы – блокаторы ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ASA – классификация Американского общества анестезиологов (American Society of Anaesthesiologists), ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Исходя из результатов анализа, можно отметить, что прогностической значимостью для периоперационного повреждения миокарда обладают: NT-proBNP, сахарный диабет, прием других противодиабетических препаратов, диастолическое артериальное давление перед операцией. Эти параметры были обработаны методом многофакторного логистического регрессионного анализа.

Окончательная многофакторная регрессионная модель идентифицировала NT-proBNP, сахарный диабет и диастолическое артериальное давление перед операцией как независимые предикторы послеоперационного повышения тропонина. Прием других противодиабетических препаратов не включен в окончательную многофакторную модель ввиду его тесной взаимосвязи с сахарным диабетом, включенным в модель.

Графическое изображение прогностической роли этих факторов представлено на рисунке 1.

Рисунок 1. Регрессионные модели зависимости повышения тропонина от уровня NT-proBNP, ДАД и СД. . 

Полученный результат позволяет сделать заключение, что исходно повышенный уровень NT-proBNP может рассматриваться как независимый предиктор повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства. Кроме того, исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что наличие сахарного диабета также играет существенную роль в отношении послеоперационного повышения тропонина. Величина диастолического артериального давления также оказалась значимым предиктором повреждения миокарда. При этом, насколько можно судить из таблицы, чем меньше ДАД, тем выше риск MINS.

**3.3.Влияние медикаментозной терапии на факторы риска MINS.**

 Оценка взаимосвязи текущей медикаментозной терапии с послеоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями обладает широкой практической значимостью. В представленной выше регрессионной модели не было выявлено прямого прогностического влияния принимаемых препаратов на вероятность возникновения MINS. С целью оценки опосредованного влияния медикаментозной терапии на послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения в качестве post-hoc анализа была проанализирована взаимосвязь приема препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и диастолического артериального давления перед оперативным вмешательством, как одного из значимых предикторов MINS. Была составлена множественная регрессионная модель, где зависимой переменной являлось диастолическое артериальное давление до операции, а независимыми переменными – препараты, влияющие на РААС, с учетом постоянного приема и/или приема в день операции. Результаты анализа представлены в таблице 3.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Независимые переменные** | **Коэффициент регрессии** | **P** |
| иАПФ | 5,0 | 0,08 |
| иАПФ в день операции | -5,9 | 0,03 |
| АТ-II блокаторы | 3,3 | 0,25 |
| АТ-II блокаторы в день операции | -1,1 | 0,68 |
| Антагонисты альдостерона | 5,7 | 0,42 |
| Антагонисты альдостерона в день операции | 4,2 | 0,72 |

**Таблица 3. Взаимосвязь ДАД до операции и препаратов, влияющих на РААС.**

ДАД – диастолическое артериальное давление, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АТ-II – блокаторы рецепторов к ангиотензину-II.

Согласно данным множественного регрессионного анализа из препаратов, влияющих на РААС, значимым предиктором снижения артериального давления является прием ингибиторов АПФ в день операции (коэффициент регрессии -5,9; p=0,03).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Основные полученные данные.**

В данном проспективном когортном исследовании на выборке из 119 пациентов не кардиохирургического профиля старше 45 лет с уровнем NT-proBNP более 200 пг/мл, принимающим хотя бы один антигипертензивный препарат любой группы, мы рассмотрели прогностическую роль уровня предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) в оценке риска повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства (MINS). Превышение верхней границы нормы высокочувствительного тропонина I локальной лаборатории (для мужчин выше 0,034 нг/мл, для женщин выше 0,016 нг/мл) зафиксировано у 10 пациентов из 119. Уровень NT-proBNP оказался наиболее значимым предиктором MINS из рассмотренных нами. Кроме него, в качестве значимых предикторов выступили наличие сахарного диабета и сниженное диастолическое артериальное давление перед операцией.

Была проанализирована структура когорты пациентов старше 45 лет с исходно повышенным уровнем NT-proBNP (более 200 пг/мл), принимающих хотя бы один антигипертензивный препарат. Средний возраст этих пациентов составил 69 лет, средний ИМТ составил 30 кг/м2 (соответствует ожирению 1 степени).Наиболее распространены среди них такие хронические заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца, а к наиболее часто постоянно принимаемым препаратам относятся β-блокаторы, иАПФ, АТ-II блокаторы.

В качестве значимого предиктора снижения диастолического артериального давления перед оперативным вмешательством выявлен прием ингибиторов АПФ в день операции (коэффициент регрессии -5,9; p=0,03). Применение препаратов, влияющих на РААС, в некардиальной хирургии может представлять потенциальную опасность. Оно ассоциировано с интраоперационной гипотензией, увеличением длительности операции, необходимостью применения вазопрессоров во время вмешательства, однако вопрос о связи их применения с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями остается дискуссионным [63–65]. На настоящий момент не существует убедительных доказательств целесообразности их применения перед не кардиохирургическим вмешательством. Данный результат является поводом для дальнейших исследований и возможных рекомендаций по корректировке антигипертензивной терапии перед оперативным вмешательством в зависимости от уровня NT-proBNP.

**Роль исследования в контексте существующих.**

Существующие исследования в отношении прогностической роли NT-proBNP демонстрируют его значимую прогностическую роль [16,57]. Прогностическая значимость этого кардиального маркера также была отражена в рекомендациях Европейского общества кардиологов совместно с Европейским обществом анестезиологии 2014 года [20] по оценке и ведению пациентов не кардиохирургического профиля с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендация добавить BNP/NT-proBNP к предоперационной оценке достигала IIb уровня доказательности [57]. Однако в этих исследованиях в качестве конечной точки были выбраны сердечная смерть или инфаркт миокарда, соответствующий современному определению. В исследовании VISION [1] была продемонстрирована значимая взаимосвязь между MINS – повреждением миокарда после некардиохирургического вмешательства - и 30-дневной летальностью. В нашем исследовании впервые представлена взаимосвязь уровня NT-proBNP и MINS, не соответствующего четвертому определению инфаркта миокарда[13].

**Сильные стороны и ограничения данного исследования.**

К сильным сторонам нашего исследования относится включение репрезентативной выборки из 119 пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP, подвергшихся некардиохирургическому оперативному вмешательству, с полностью собранными данными 30-дневного периода наблюдения. Все пациенты подверглись мониторингу уровня высокочувствительного тропонина I на первый, второй, третий день после операции с использованием одного метода измерения, и все пациенты с повышенным уровнем тропонина (для мужчин выше 0,034 нг/мл, для женщин выше 0,016 нг/мл) были проспективно обследованы на наличие клинических и электрокардиографических симптомов ишемии. Модель 30-дневного наблюдения включала ряд послеоперационных осложнений, в числе которых было также повреждение миокарда после не кардиохирургического вмешательства.

Наше исследование обладает рядом ограничений. Производился систематический мониторинг уровня тропонина лишь до 3 послеоперационного дня или последнего дня госпитализации, если выписка пациента была произведена ранее третьего дня. Таким образом, у пациентов, не испытывающих симптомов ишемии, несколько случаев MINS могло быть пропущено. Однако умеренное снижение частоты MINS на второй и третий день после операции и значительное снижение после третьего послеоперационного дня по данным литературы [12] позволяет предположить, что мы не пропустили много подобных случаев.

Кроме того, в исследование были включены пациенты с исходным уровнем NT-proBNP более 200 пг/мл, то есть с заведомо повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Экстраполировать полученные данные на пациентов с NT-proBNP менее 200 пг/мл было бы не вполне корректно.

**Значение.**

Большая часть исследований по некардиохирургическим оперативным вмешательствам фокусируется на периоперационном инфаркте миокарда. Предоперационный расчет риска сердечно-сосудистых осложнений также осуществляется анестезиологом, как правило, в соответствии с вероятностью возникновения инфаркта миокарда, остановки сердца, других клинически значимых нарушений ритма. Результат нашего исследования демонстрирует, что часть послеоперационных ишемических осложнений при таком подходе может быть пропущена, и предлагает прогностически значимый метод стратификации послеоперационного риска.

**ВЫВОДЫ**

1. Среди пациентов с исходно повышенным уровнем NT-proBNP, которым планируется плановое хирургическое вмешательство, наиболее распространены такие хронические заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца.
2. В качестве значимых предикторов повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства выявлены такие факторы, как наличие сахарного диабета, сниженное диастолическое артериальное давления перед оперативным вмешательством, повышенный уровень NT-proBNP.
3. Согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, прогностическая роль предоперационного уровня NT-proBNP в отношении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий во время госпитализации и через 30 дней после операции является достоверной и доминирующей среди рассмотренных факторов.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

 Измерение уровня NT-proBNP является простым, доступным и информативным методом прогнозирования риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и может быть использовано для рутинной оценки риска повреждения миокарда после некардиохирургического вмешательства.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. // J. Am. Med. Assoc. 2012. Vol. 307, № 21. P. 2295–2304

2. Moonesinghe S.R. et al. Survival after postoperative morbidity: a longitudinal observational cohort study // Br. J. Anaesth. 2014. Vol. 113, № 6. P. 977–984.

3. Abbott T.E.F. et al. Frequency of surgical treatment and related hospital procedures in the UK: A national ecological study using hospital episode statistics // Br. J. Anaesth. The Author(s), 2017. Vol. 119, № 2. P. 249–257.

4. Lomivorotov V. V., Lomivorotov V.N. Peri-Operative Injury and Myocardial Infarction // Messenger Anesthesiol. Resusc. 2019. Vol. 16, № 2. P. 51–56.

5. Pearse R.M. et al. Global patient outcomes after elective surgery: Prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries // Br. J. Anaesth. 2016. Vol. 117, № 5. P. 601–609.

6. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S; Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. //Intensive Care Med. 2008 Vol.34 № 1. P. 1–7.

7. Lee T.H. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // Circulation. 1999. Vol. 100, № 10. P. 1043–1049.

8. Khuri S.F. et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications // Ann. Surg. 2005. Vol. 242, № 3. P. 326–343.

9. Prytherch D.R. et al. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality // Br. J. Surg. 1998. Vol. 85, № 9. P. 1217–1220.

10. Protopapa K.L. et al. Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT) // Br. J. Surg. 2014. Vol. 101, № 13. P. 1774–1783.

11. Sutton R. et al. The Surgical Risk Scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit // Br. J. Surg. 2002. Vol. 89, № 6. P. 763–768.

12. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, Guyatt G, Cruz P, Graham M, Wang CY, Berwanger O, Pearse RM, Biccard BM, Abraham V, Malaga G, Hillis GS, Rodseth RN, Cook D, Polanczyk CA, Szczeklik W, Sessler DI, Sheth T, Ackland GL, Leuwer M, Garg AX, Lemanach Y, Pettit S, Heels-Ansdell D, Luratibuse G, Walsh M, Sapsford R, Schünemann HJ, Kurz A, Thomas S, Mrkobrada M, Thabane L, Gerstein H, Paniagua P, Nagele P, Raina P, Yusuf S, Devereaux PJ, Devereaux PJ, Sessler DI, Walsh M, Guyatt G, McQueen MJ, Bhandari M, Cook D, Bosch J, Buckley N, Yusuf S, Chow CK, Hillis GS, Halliwell R, Li S, Lee VW, Mooney J, Polanczyk CA, Furtado MV, Berwanger O, Suzumura E, Santucci E, Leite K, Santo JA, Jardim CA, Cavalcanti AB, Guimaraes HP, Jacka MJ, Graham M, McAlister F, McMurtry S, Townsend D, Pannu N, Bagshaw S, Bessissow A, Bhandari M, Duceppe E, Eikelboom J, Ganame J, Hankinson J, Hill S, Jolly S, Lamy A, Ling E, Magloire P, Pare G, Reddy D, Szalay D, Tittley J, Weitz J, Whitlock R, Darvish-Kazim S, Debeer J, Kavsak P, Kearon C, Mizera R, O'Donnell M, McQueen M, Pinthus J, Ribas S, Simunovic M, Tandon V, Vanhelder T, Winemaker M, Gerstein H, McDonald S, O'Bryne P, Patel A, Paul J, Punthakee Z, Raymer K, Salehian O, Spencer F, Walter S, Worster A, Adili A, Clase C, Cook D, Crowther M, Douketis J, Gangji A, Jackson P, Lim W, Lovrics P, Mazzadi S, Orovan W, Rudkowski J, Soth M, Tiboni M, Acedillo R, Garg A, Hildebrand A, Lam N, Macneil D, Mrkobrada M, Roshanov PS, Srinathan SK, Ramsey C, John PS, Thorlacius L, Siddiqui FS, Grocott HP, McKay A, Lee TW, Amadeo R, Funk D, McDonald H, Zacharias J, Villar JC, Cortés OL, Chaparro MS, Vásquez S, Castañeda A, Ferreira S, Coriat P, Monneret D, Goarin JP, Esteve CI, Royer C, Daas G, Chan MT, Choi GY, Gin T, Lit LC, Xavier D, Sigamani A, Faruqui A, Dhanpal R, Almeida S, Cherian J, Furruqh S, Abraham V, Afzal L, George P, Mala S, Schünemann H, Muti P, Vizza E, Wang CY, Ong GS, Mansor M, Tan AS, Shariffuddin II, Vasanthan V, Hashim NH, Undok AW, Ki U, Lai HY, Ahmad WA, Razack AH, Malaga G, Valderrama-Victoria V, Loza-Herrera JD, De Los Angeles Lazo M, Rotta-Rotta A, Szczeklik W, Sokolowska B, Musial J, Gorka J, Iwaszczuk P, Kozka M, Chwala M, Raczek M, Mrowiecki T, Kaczmarek B, Biccard B, Cassimjee H, Gopalan D, Kisten T, Mugabi A, Naidoo P, Naidoo R, Rodseth R, Skinner D, Torborg A, Paniagua P, Urrutia G, Maestre ML, Santaló M, Gonzalez R, Font A, Martínez C, Pelaez X, De Antonio M, Villamor JM, García JA, Ferré MJ, Popova E, Alonso-Coello P, Garutti I, Cruz P, Fernández C, Palencia M, Díaz S, Del Castillo T, Varela A, de Miguel A, Muñoz M, Piñeiro P, Cusati G, Del Barrio M, Membrillo MJ, Orozco D, Reyes F, Sapsford RJ, Barth J, Scott J, Hall A, Howell S, Lobley M, Woods J, Howard S, Fletcher J, Dewhirst N, Williams C, Rushton A, Welters I, Leuwer M, Pearse R, Ackland G, Khan A, Niebrzegowska E, Benton S, Wragg A, Archbold A, Smith A, McAlees E, Ramballi C, Macdonald N, Januszewska M, Stephens R, Reyes A, Paredes LG, Sultan P, Cain D, Whittle J, Del Arroyo AG, Sessler DI, Kurz A, Sun Z, Finnegan PS, Egan C, Honar H, Shahinyan A, Panjasawatwong K, Fu AY, Wang S, Reineks E, Nagele P, Blood J, Kalin M, Gibson D, Wildes T; Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION) Writing Group, on behalf of The Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION) Investigators; Appendix 1. The Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN (VISION) Study Investigators Writing Group; Appendix 2. The Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN Operations Committee; Vascular events In noncardiac Surgery patIents cOhort evaluatioN VISION Study Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. Anesthesiology. 2014 Mar;120(3):564-78.

13. Thygesen K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40, № 3. P. 237–269.

14. Kragelund C. et al. N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352, № 7. P. 666–675.

15. Bettencourt P. et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients // Circulation. 2004. Vol. 110, № 15. P. 2168–2174.

16. Ryding A.D.S. et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: A meta-analysis // Anesthesiology. 2009. Vol. 111, № 2. P. 311–319.

17. Karthikeyan G. et al. Is a Pre-Operative Brain Natriuretic Peptide or N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurement an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes Within 30 Days of Noncardiac Surgery?. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54, № 17. P. 1599–1606.

18. Schutt R.C., Cevik C., Phy M.P. Plasma N-Terminal Prohormone Brain Natriuretic Peptide as a Marker for Postoperative Cardiac Events in High-Risk Patients Undergoing Noncardiac Surgery // AJC. Elsevier Inc., 2010. Vol. 104, № 1. P. 137–140.

19. Rodseth R.N., Padayachee L., Biccard B.M. A meta-analysis of the utility of pre-operative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients // Anaesthesia. 2008. Vol. 63, № 11. P. 1226–1233.

20. Kristensen S.D. et al. 2014 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 Anaesth // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35, № 35. P. 2383–2431.

21. Duceppe E. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery // Can. J. Cardiol. Canadian Cardiovascular Society, 2017. Vol. 33, № 1. P. 17–32.

22. Toner A., Hamilton M. The long-term effects of postoperative complications // Curr. Opin. Crit. Care. 2013. Vol. 19, № 4. P. 364–368.

23. Meara J.G. et al. Global Surgery 2030: Evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development // Lancet. 2015. Vol. 386, № 9993. P. 569–624.

24. The Royal College of Surgeons of England. The High-Risk General Surgical Patient: Raising the Standard. 2018. P. 1–64.

25. Levine G.N. et al. Recent innovations, modifications, and evolution of acc/aha clinical practice guidelines: An update for our constituencies: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines // Circulation. 2019. Vol. 139, № 17. P. E879–E886.

26. Biccard B.M. et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study // Lancet. 2018. Vol. 391, № 10130. P. 1589–1598.

27. Ghaferi A.A., Birkmeyer J.D., Dimick J.B. Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients // Ann. Surg. 2009. Vol. 250, № 6. P. 1029–1033.

28. Wong D.J.N. et al. Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: An international prospective cohort study // PLoS Med. 2020. Vol. 17, № 10. P. 1–22.

29. Moonesinghe S.R. et al. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: Qualitative systematic review // Anesthesiology. 2013. Vol. 119, № 4. P. 959–981.

30. Peden C.J. et al. Effectiveness of a national quality improvement programme to improve survival after emergency abdominal surgery: A stepped-wedge cluster randomised trial on behalf of the Enhanced Peri-Operative Care for High-risk patients (EPOCH) trial group\* \*members of // Lancet. 2019. Vol. 393, № 10187. P. 2213–2221.

31. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, Burke DS, O'Malley TA, Goroll AH, Caplan CH, Nolan J, Carabello B, Slater EE. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. // N Engl J Med. 1977 Oct 20;297(16):845-50.

32. Detsky A.S. et al. Cardiac Assessment for Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Multifactorial Clinical Risk Index // Arch. Intern. Med. 1986. Vol. 146, № 11. P. 2131–2134.

33. Ford M.K., Beattie W.S., Wijeysundera D.N. Systematic review: Prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152, № 1. P. 26–35.

34. Gupta P.K. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // Circulation. 2011. Vol. 124, № 4. P. 381–387.

35. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373, № 23. P. 2258–2269.

36. Devereaux P.J. et al. Association of postoperative high-sensitivity troponin levels with myocardial injury and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2017. Vol. 317, № 16. P. 1642–1651.

37. Landesberg G. The pathophysiology of perioperative myocardial infarction: Facts and perspectives // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2003. Vol. 17, № 1. P. 90–100.

38. Devereaux PJ, Chan M E.J. Major vascular complications in patients undergoing noncardiac surgery: The magnitude of the problem, risk prediction, surveillance, and prevention // Evid. Based Cardiol. 3rd ed. London, Engl. BMJ Books. 2009. №. P. 47–62.

39. Puelacher C. et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery incidence, mortality, and characterization // Circulation. 2018. Vol. 137, № 12. P. 1221–1232.

40. Devereaux P.J. Myocardial injury after non-cardiac surgery : diagnosis and management. 2019. P. 1–9.

41. Devereaux P.J. et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial // Lancet. 2018. Vol. 391, № 10137. P. 2325–2334.

42. Kim L.J. et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients // Circulation. 2002. Vol. 106, № 18. P. 2366–2371.

43. Le Manach Y. et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery // Anesthesiology. 2005. Vol. 102, № 5. P. 885–891.

44. Wirthlin D.J., Cambria R.P. Surgery-specific considerations in the cardiac patient undergoing noncardiac surgery // Prog. Cardiovasc. Dis. 1998. Vol. 40, № 5. P. 453–468.

45. Mangano D.T. Perioperative Medicine: NHLBI Working Group Deliberations and Recommendations // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2004. Vol. 18, № 1. P. 1–6.

46. Guay J. et al. Neuraxial anesthesia for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: An overview of cochrane systematic reviews // Anesth. Analg. 2014. Vol. 119, № 3. P. 716–725.

47. Levy M. et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis // Anesthesiology. 2011. Vol. 114, № 4. P. 796–806.

48. Eikelboom J.W. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377, № 14. P. 1319–1330.

49. Fleisher L.A. et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 guideline // Circulation. 2007. Vol. 116, № 17.

50. Nohria A., Givertz M.M. B-type natriuretic peptide and the stressed heart // J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier Masson SAS, 2006. Vol. 47, № 4. P. 749–751.

51. Kinnunen P. Peptide Effect of. 1993. Vol. 132, № 5.

52. Struthers A., Lang C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent “pancardiac” target organ damage: BNP/N-BNP could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, № 14. P. 1678–1682.

53. Luchner A. et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure // Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol. 1998. Vol. 274, № 5 43-5. P. 1684–1689.

54. Clerico A. et al. Thirty years of the heart as an endocrine organ: Physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones // Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol. 2011. Vol. 301, № 1. P. 12–20.

55. Wang T.J. et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350, № 7. P. 655–663.

56. Dernellis J., Panaretou M. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: Brain natriuretic peptide in 1590 patients // Heart. 2006. Vol. 92, № 11. P. 1645–1650.

57. Rodseth R.N. et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: A systematic review and individual patien // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63, № 2. P. 170–180.

58. Lurati Buse G.A. et al. The predictive value of preoperative natriuretic peptide concentrations in adults undergoing surgery: A systematic review and meta-analysis // Anesth. Analg. 2011. Vol. 112, № 5. P. 1019–1033.

59. Szczeklik W. et al. Preoperative levels of natriuretic peptides and the incidence of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery: A prospective cohort study // Cmaj. 2020. Vol. 192, № 48. P. E1715–E1722.

60. Khurshaidi M.N. et al. Prognostic Value of Preoperative Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Early Predictor of Cardiovascular Complications and Mortality After Major Abdominal Surgery // Cureus. 2020. Vol. 12, № 11.

61. Kakoullis L. et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: A systematic review // Int. J. Clin. Pract. 2019. Vol. 73, № 7. P. 1–13.

62. Sweeney C. et al. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol. 2019, № 10.

63. Kheterpal S. et al. Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Therapy Combined With Diuretic Therapy is Associated With Increased Episodes of Hypotension in Noncardiac Surgery // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2008. Vol. 22, № 2. P. 180–186.

64. Schirmer U., Schürmann W. Preoperative administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors // Anaesthesist. 2007. Vol. 56, № 6. P. 557–561.

65. Mangieri A. Renin-angiotensin system blockers in cardiac surgery // J. Crit. Care. Elsevier B.V., 2015. Vol. 30, № 3. P. 613–618.