

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы

Протасов К. В.¹, Большедворская О. А.²

В обзоре на основе данных литературы последнего десятилетия, рекомендаций международных и национальных профессиональных сообществ обобщены сведения о повреждении миокарда после внесердечных хирургических операций (ПМВО). Отражен растущий интерес к этой междисциплинарной проблеме, вызванный широкой распространенностью и тесной ассоциацией ПМВО со смертностью в послеоперационном периоде. Проанализированы наблюдательные исследования, посвященные поиску факторов риска и механизмов повреждения миокарда при хирургическом вмешательстве на других органах. Сделан акцент на роли бессимптомного повышения сердечных тропонинов, не уступающего по своей клинической и прогностической значимости послеоперационному инфаркту миокарда. Изложены современные подходы к диагностике и профилактике ПМВО. С учетом результатов недавно завершившегося первого рандомизированного контролируемого исследования MANAGE (2018) обсуждены возможности и перспективы лечения ПМВО. Определены нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: повреждение миокарда, внесердечные хирургические операции, тропонин.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск; ²ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия.

Протасов К. В. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Большедворская О. А. — врач-терапевт торакального отделения, ORCID: 0000-0002-8993-2503.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
protasov_k@rambler.ru

АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, вч-сТн — высокочувствительный сердечный тропонин, ИМ — инфаркт миокарда, КФК МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ПМВО — повреждение миокарда после внесердечных операций, сТн — сердечный тропонин, сТнI — сердечный тропонин I, сТнТ — сердечный тропонин Т, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 14.10.2019

Рецензия получена 26.10.2019

Принята к публикации 15.11.2019



Для цитирования: Протасов К. В., Большедворская О. А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):122-132
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132

Myocardial injury after non-cardiac surgery: current state of the problem and unresolved issues

Protasov K. V.¹, Bolshedvorskaya O. A.²

The survey based on the last decade literature, guidelines of international and national professional communities summarizes data on myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS). It reflects the growing interest in this interdisciplinary problem aroused by MINS widespread occurrence and its close association with after surgery mortality. Observational studies devoted to a search for risk factors and mechanisms of after surgery myocardial injury were scrutinized. The role of asymptomatic increase in cardiac troponins which is stiffly competitive in its clinical and prognostic significance with after surgery myocardial infarction was highlighted. Modern approaches to MINS diagnostics and prevention were set out. The possibilities and prospects for MINS treatment were discussed with regard for the results of the recently completed randomized controlled study MANAGE (2018). Unresolved issues and avenues of further investigations in the field were specified.

Key words: myocardial injury, non-cardiac surgery, troponin.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk; ²Regional Oncology Center, Irkutsk, Russia.

Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Bolshedvorskaya O. A. ORCID: 0000-0002-8993-2503.

Received: 14.10.2019 **Revision Received:** 26.10.2019 **Accepted:** 15.11.2019

For citation: Protasov K. V., Bolshedvorskaya O. A. Myocardial injury after non-cardiac surgery: current state of the problem and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):122-132. (In Russ.)
doi:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132

Ежегодно в мире проводится >200 млн внесердечных хирургических операций, из них в России 9,6 млн. Половина всех хирургических пациентов старше 45 лет относится к категории высокого сердечно-

сосудистого риска. До 10 млн вмешательств осложняются сердечно-сосудистыми событиями. У 1,1 млн человек развивается инфаркт миокарда (ИМ). 750 тыс. пациентов погибают в первые 30 дней от момента

операции [1-5]. В России точные данные о послеоперационных сердечно-сосудистых осложнениях отсутствуют. Однако, экстраполируя международные статистические сведения, можно с уверенностью предположить, что ежегодно у 45-70 тыс. хирургических больных развиваются угрожающие жизни сердечно-сосудистые осложнения. Несмотря на растущий интерес к данной теме, масштаб и медико-социальная значимость проблемы повреждения миокарда во внесердечной хирургии все еще недооценивается клиницистами.

До недавнего времени почти все исследования в этой области были посвящены поиску причин, факторов риска и методов профилактики послеоперационного ИМ. Однако по мере расширения возможностей использовать сердечный тропонин (сТн) в качестве биомаркера некроза миокарда выяснилось, что бессимптомное его повышение в первые дни после операции встречается гораздо чаще, чем ИМ. Внедрение высокочувствительных тест-систем для определения сТн (вч-сТн) в разы увеличило частоту выявления его повышенного уровня [6, 7]. Особую значимость представляет обнаруженная в когортных исследованиях взаимосвязь повышенного сТн со смертностью и другими неблагоприятными исходами. Стало понятным, что одним из механизмов развития послеоперационного ишемического повреждения миокарда является дисбаланс доставки и потребления кислорода, заложенный в основу патогенеза ИМ 2-го типа. Наконец, в 2014г опубликованы результаты первого специально спланированного исследования VISION (Vascular Events in Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation), в котором были сформулированы концепция повреждения миокарда после внесердечных операций (ПМВО), предложены его дефиниция и диагностические критерии, подтверждена высокая прогностическая значимость повышения сТн [4]. Выяснилось, что ИМ и другие симптомные проявления ишемии миокарда — лишь верхушка айсберга, подводной частью которого является изолированное повышение сТн. Исследования на разных группах больных показали, что ПМВО в современном его понимании (наряду с кровотечениями и сепсисом) входит в тройку главных причин послеоперационной летальности [8].

В отечественной научной литературе опубликованы единичные работы, посвященные ПМВО [7, 9, 10]. В последние годы появились новые, принципиального значения положения и факты, касающиеся оценки риска, профилактики и лечения данного состояния. Понятие ПМВО включено в международные согласительные документы и клинические рекомендации, что требует более широкого обсуждения проблемы. Все это и определило цель написания данного обзора.

Определение, критерии диагностики и распространенность ПМВО

Впервые термин был предложен в 2014г группой исследователей по результатам многоцентрового испытания VISION [4]. ПМВО означает **повреждение миокарда, вызванное ишемией, которое может приводить или не приводить к некрозу миокарда, имеет прогностическое значение и возникает в первые 30 дней после внесердечной операции**. Как видно, понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный ИМ, и включает другие проявления ишемии, не связанные с некрозом миокарда. Предполагается, что эта более общая концепция, включающая целый спектр повреждений миокарда от обратимых состояний до некроза, лучше отражает патофизиологические и клинические последствия экстракардиальной хирургии. С другой стороны, к ПМВО не относятся случаи периоперационного повреждения миокарда неишемической этиологии, например, вследствие легочной эмболии, сепсиса, электрической кардиоверсии.

Авторы выдвинули следующие аргументы в пользу введения нового диагноза. Во-первых, выявленные бессимптомные повышения тропонина не соответствовали критериям ИМ и острой ишемии согласно актуальному на тот момент времени универсальному определению ИМ. Во-вторых, выявленные повреждения миокарда не относились к некрозу миокарда, однако были ассоциированы с существенным увеличением смертности пациентов. Наконец, новый диагноз мог бы помочь выделить периоперационные кардиальные осложнения в особую группу повреждений миокарда, отличающихся от “обычного” ИМ по патогенезу и методам лечения [5, 11]. Кардинально отличается и принцип диагностики ПМВО. В основу положен исключительно лабораторный метод — оценка послеоперационной динамики сТн, что подразумевает его рутинный мониторинг.

На сегодняшний день нет общепризнанных критериев диагностики ПМВО. Реактивы и пороговые значения определялись протоколами различных исследований. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включавшем 51701 хирургического пациента, в качестве маркера использовался сердечный тропонин I (сТнI). За пороговый был принят уровень $>0,2$ нг/мл [12]. В другом проспективном наблюдении за 2232 пациентами высокого хирургического риска критерием ПМВО был уровень сТнI $\geq 0,06$ мкг/л, который определялся в течение первых 3 сут. после операции [13].

В исследовании VISION (Vascular events In noncardiac Surgery patlents cOhort evaluation, 2014) в качестве биомаркера повреждения использовался реактив тропонина Т (сТнТ) четвертого поколения. Образцы крови брали через 6-12 ч, затем через сутки, двое и трое после операции. Пороговым уровнем для

диагностики установлен $\text{сТнТ} \geq 0,03$ нг/мл [4]. Аналогичный подход применялся в работе Biccari BM (2017) [14]. Именно этот использованный на когорте VISION критерий ПМВО ($\text{сТнТ} \geq 0,03$ нг/мл, предположительно связанный с ишемией миокарда) был предложен Европейскими обществами анестезиологов и интенсивной помощи для практического применения [15]. В то же время в протоколе исследования MANAGE (2018) единый критерий отсутствовал. Принималось во внимание любое превышение сТн верхнего референсного предела для данной тест-системы [16].

Высокочувствительные тропониновые тесты (вч- сТн), после их внедрения в практику, также стали использоваться для диагностики ПМВО. Так, во второй части исследования VISION за критерий ПМВО был принят уровень вч- $\text{сТн} \geq 14$ нг/л [17]. Поскольку повышение вч- сТн можно ожидать гораздо чаще в ситуациях, не связанных с острым коронарным синдромом, например, при хронической ишемии, сердечной недостаточности, некардиальной патологии, высока вероятность обнаружения исходно высокого вч- сТн до операции. В таких случаях большую ценность будет иметь не абсолютное значение при однократном измерении, а динамика биомаркера, так как это позволит исключить его хроническое повышение. В работе Puelacher C, et al. (2018) диагностировали ПМВО, если послеоперационный уровень вч- сТн превышал дооперационный на 14 и более нг/л [18]. Аналогичный подход осуществлялся в исследовании Gillman H-J, et al. (2014) [19].

Распространенность ПМВО сильно варьируется в зависимости от способа диагностики и типа операции. При использовании не-высокочувствительного сТн частота обнаружения ПМВО составила по разным данным от 4,6% до 22% [4, 13, 14, 18, 20]. При использовании вч- сТн она существенно возрастает до 35,5–53,2% [6, 17, 21]. Зависимость частоты ПМВО от типа и объема вмешательства изучена недостаточно. Вероятно, неполостные операции осложняются реже (ортопедические — в 9,2% [22], на голове и шее — в 13% [23]). В то же время наибольшая частота ПМВО выявлена в абдоминальной (21%) и сосудистой (19,2–49,5%) хирургии [14, 19, 23–25].

Прогностическое и клиническое значение ПМВО

Главной причиной введения понятия ПМВО как самостоятельного клинико-лабораторного синдрома явилась обнаруженная тесная его взаимосвязь с прогнозом пациентов в послеоперационном периоде. Эта зависимость сохраняется даже в случаях бессимптомного повышения сТн и отсутствия других признаков ишемии и/или некроза миокарда. Одними из первых об этом сообщили исследователи многоцентрового клинического испытания POISE (2008), посвященного изучению послеоперационного ИМ.

Среди 8351 пациентов когорты POISE у 415 (5%) развился ИМ и у 697 (8,3%) отмечено изолированное повышение биомаркеров некроза миокарда сТн или МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) без клинических и электрокардиографических признаков ИМ. В последней подгруппе отмечено увеличение относительного риска (ОР) остановки сердца с успешной реанимацией в 4 раза и коронарной реваскуляризации — в девять раз. Принадлежность к верхней квантили пациентов с повышением маркеров некроза (уровень более чем в 3,6 раза выше нормы) была ассоциирована с ростом 30-дневной летальности в 2,5 раза [5]. VISION было первым специально спланированным многоцентровым проспективным когортным исследованием прогностического значения ПМВО. На первом этапе испытания (2014г) было включено 15065 пациентов старше 45 лет. Повреждение миокарда выявляли с помощью не-высокочувствительного сТнТ по вышеописанной методике. Частота ПМВО составила 8,0% (1200 пациентов). У пациентов с пиковым значением послеоперационного $\text{сТнТ} \geq 0,03$ нг/мл, по сравнению с меньшими значениями сТнТ , шансы развития остановки сердца с успешной реанимацией, застойной сердечной недостаточности, инсульта были выше, соответственно, в 14,6, 10,3 и 4,7 раза. Уровень 30-дневной летальности достиг 9,8% vs 1,1% в группе без ПМВО. Чем выше был уровень послеоперационного сТнТ , тем выше была летальность, независимо от того, сопровождалось ли повышение сТнТ другими симптомами ишемии [4].

Результаты индийского обсервационного проспективного исследования, включившего 1075 плановых хирургических пациентов старше 45 лет, подтвердили данные VISION о прямой зависимости показателя летальности от уровня сТн : смертность среди пациентов с $\text{сТнI} \geq 1$ нг/мл была в 6,8 раза выше (26%), чем среди тех, у которых сТнI находился в диапазоне 0,03–0,09 нг/мл (5%). Методом ROC-анализа определено отрезное значение сТнI равное 0,152 нг/мл, выше которого риск смерти существенно возрастал [23]. В когорте из 750 пациентов старше 50 лет уровень $\text{сТнI} > 0,1$ нг/мл был ассоциирован с четырехкратным увеличением риска общей смерти в первые 6 мес. после операции [25].

Особенностью крупного ретроспективного обсервационного исследования, включавшего 12882 ангиохирургических пациентов высокого и умеренного хирургического риска, явилась большая длительность анализируемого периода. За период наблюдения (медиана 26,9 мес.) умерло 16,7% пациентов. Частота ПМВО по критерию VISION ($\text{сТнТ} \geq 0,03$ нг/мл) составила 22,7%. Однако риск смерти увеличивался непрерывно, начиная уже с уровня $\text{сТнТ} = 0,01$ нг/мл. Указанная зависимость наблюдалась в течение первых 10 мес. от момента операции. В исследовании

была изучена выживаемость пациентов в зависимости от варианта ПМВО — ИМ 1 типа, ИМ 2 типа или предоперационного повышения сТн. В первые месяцы выживаемость после ИМ 1 типа была самой низкой. Однако при дальнейшем наблюдении зависимость уровня смертности от типа ИМ исчезала. Складывается впечатление, что прогноз пациентов в большей степени обусловлен уровнем послеоперационного сТн, а не механизмом повреждения миокарда. Это является весомым аргументом в пользу самостоятельного клинико-прогностического значения ПМВО [24].

Субанализ исследования ENIGMA II (Evaluation of Nitrous oxide in Gas Mixture of Anesthesia, 2018) подтвердил значение изолированного повышения сТн в прогнозе смертности, хотя и меньшее, чем послеоперационного ИМ (отношение шансов (ОШ) 1,9 и 3,4, соответственно). Интерес вызывает тот факт, что наибольшая смертность — 25,9%, зафиксирована у больных с некардиальными осложнениями операции (раневая инфекция, продленная искусственная вентиляция легких, легочная эмболия, мозговой инсульт) в сочетании с повышенным сТн, то есть при состояниях, формально не отвечающих критериям ПМВО [26].

Вторая часть исследования VISION (2017) была посвящена уточнению прогностической значимости высокочувствительного сТнТ у 21842 хирургических пациентов в возрасте 45 лет и старше (средний возраст 63 года). Период наблюдения составил 30 дней. У 40% пациентов вч-сТнТ дополнительно определялся до операции. Частота ПМВО составила 17,9%. 30-дневная смертность была ассоциирована как с симптомным повышением вч-сТнТ, так и с изолированной “тропонинемией” (ОШ 5,0 и 3,2, соответственно). Риск смерти увеличивался по мере роста уровня вч-сТнТ, начиная с 5 нг/л. Важно отметить, что прогноз зависел и от динамики вч-сТнТ: разница между дооперационным и максимальным послеоперационным уровнями вч-сТнТ ≥ 5 нг/л равно как и между двумя послеоперационными его значениями примерно в 5 раз увеличивала вероятность неблагоприятного исхода. По степени влияния на риск смерти миокардиальное повреждение, выявленное при помощи вч-сТнТ, уступало лишь сепсису и мозговому инсульту [17]. Определение вч-сТнТ позволяет оценить не только краткосрочный, но и отдаленный прогноз, как показали результаты крупного регистрового исследования. У пациентов старше 60 лет умеренного или высокого риска уровень вч-сТнТ ≥ 14 нг/л был ассоциирован с 2-10-кратным увеличением ОР больших сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после операции [27].

Прогностическое значение динамических изменений вч-сТн изучалось также в работе Gillmann H-J, et al. (2014) [19]. Оказалось, что любое изменение

уровня вч-сТнТ после операции, по сравнению с дооперационным, $\geq 6,3$ нг/л увеличивало риск ИМ или сердечно-сосудистой смерти в течение 30 дней после ангиохирургической операции. В ряде ретроспективных анализов была доказана взаимосвязь между увеличением предоперационного уровня сТн и послеоперационными сердечно-сосудистыми событиями [28-30], что не подтвердилось в исследовании Lee S-H, et al. (2019) [21]. Надо иметь в виду, что повышение сТн до операции не соответствует предложенным критериям ПМВО.

Наконец, о прогностической ценности ПМВО убедительно свидетельствуют недавно проведенные систематические обзоры и метаанализы. Наиболее крупный из них объединил 169 исследований, включавших более 530 тыс. операций. Частота ПМВО составила 17,9%. Повреждение миокарда увеличивало ОР как краткосрочной (в 8,3 раза), так и одногодичной (в 4,1 раза) послеоперационной летальности [31].

Механизмы повреждения миокарда и клинические проявления ПМВО

Основные причинные факторы и ключевые звенья патогенеза ПМВО остаются во многом еще неясными. Наиболее изучен в этом отношении послеоперационный ИМ, который был предметом крупных экспериментальных и клинических исследований двух прошлых десятилетий. В его основе лежат два патофизиологических механизма: 1) разрыв, трещина или эрозия атеросклеротической бляшки с развитием тромботической окклюзии коронарного сосуда и 2) длительная ишемия миокарда вследствие дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода [32]. Таким образом, варианты патогенеза периоперационного ИМ соответствуют современным представлениям о 1-ом и 2-ом типах ИМ [33].

Количественное соотношение двух типов периоперационного ИМ в точности не известно. По некоторым данным, ИМ 1 и 2 типа встречаются примерно в равном количестве случаев [32, 34]. В исследовании Reed GW, et al. (2017) соотношение ИМ 1 типа и ИМ 2 типа было иным — соответственно 35,2% и 64,8% [24]. Общей чертой вышеприведенных данных является намного более высокая частота обнаружения ИМ 2 типа, чем в общей популяции. Таким образом, дисбаланс между потребностью и доставкой кислорода в условиях хирургического стресса является одной из главных клинико-патогенетических особенностей ПМВО.

Патогенез изолированного повышения сТн мало изучен. После появления высокочувствительных тропониновых тест-систем стало очевидным, что повышение в крови сТн может происходить и без гибели кардиомиоцитов за счет высвобождения продуктов протеолитической деградации сТн, повышенной проницаемости клеточных мембран, выхода из кле-

ток мембранных везикул, содержащих сТн, апоптоза, минимального некроза кардиомиоцитов [35]. Вероятно, указанные механизмы запускаются под воздействием ишемии, гиперкатехоламинемии, гипоксии и других факторов хирургического стресса. Остается неясным, каким образом бессимптомное повышение тропонина связано с увеличением послеоперационной летальности. Выявлена интересная закономерность: выраженный прирост сТн больше ассоциирован с сердечно-сосудистой смертностью. Этот факт вполне объясним, поскольку такая динамика биомаркера скорее всего отражает явный ишемический некроз миокарда. В то же время минимальное увеличение сТн связано с некардиальными осложнениями операции (сепсисом, несостоятельностью анастомоза, кровотечением, пневмонией, смертностью от несердечных причин) [36]. Точный патофизиологический механизм данной взаимосвязи не известен. Предполагается, что локальная ишемия/ишемическое повреждение ведет к “оглушению” миокарда, диастолической дисфункции левого желудочка и снижению сердечного выброса. Нарушается микроциркуляция периферических органов, вследствие чего замедляется заживление операционной раны, увеличивается риск раневой инфекции, пневмонии, несостоятельности анастомоза [36, 37]. Возможно и обратное: минимальная тропонинемия является маркером вторичного поражения миокарда при тяжелых некардиальных осложнениях операции [38].

Ишемическое повреждение миокарда после внесердечных операций характеризуется рядом клинических особенностей. До операции у таких пациентов чаще встречаются коронарный атеросклероз, перенесенный ИМ, цереброваскулярные болезни, хроническая болезнь почек [23, 24]. В большинстве случаев ПМВО, включая послеоперационный ИМ, развивается в первые 24–48 ч от момента операции [5, 4, 13, 19]. Ишемическое повреждение миокарда очень редко сопровождается типичным болевым синдромом (в 3,2–6%) [13, 18], что, вероятно, обусловлено нахождением пациентов под обезболиванием, в том числе наркотическим. Среди ишемических симптомов преобладает одышка (14,8%) [14]. Ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются всего в 6,9–25% случаев [13, 18, 23]. Доля ИМ, полностью соответствующего общепризнанным диагностическим критериям, также невелика и составляет по разным данным от 3,2% до 41,8% всех случаев ПМВО [4, 13, 18, 19, 24]. **Таким образом, в структуре синдрома преобладает бессимптомное повышение сТн.** Послеоперационный ИМ отличается от такового в общей популяции преобладанием безболевых форм (до 65,3%) [5], вариантов без подъема сегмента ST на ЭКГ (90–97%) [5, 13, 14] и, как указывалось выше, большей частотой ИМ 2 типа. Сбор жалоб, анамнеза, оценка самочувствия затруднены или невозможны из-за интубации и седации. Ряд

вероятных симптомов ИМ — одышка, тахикардия, артериальная гипотензия, лихорадка, повышение скорости оседания эритроцитов — могут интерпретироваться как проявления других связанных с операцией состояний и осложнений. Все это затрудняет своевременную диагностику и, вероятно, обуславливает чрезвычайно высокую летальность от послеоперационного ИМ — до 58,3% [5].

Основной вывод из вышеприведенных данных сводится к тому, что вызванное внесердечной операцией ишемическое повреждение миокарда встречается нередко, характеризуется малосимптомным течением, но с достаточной точностью определяет краткосрочный прогноз пациентов. Вполне обоснованно встает вопрос о необходимости скрининга сТн у хирургических пациентов с целью стратификации риска. В Российских национальных рекомендациях “Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств” 2011г данная проблема не рассматривается [39]. В действующих на сегодняшний день клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества анестезиологов 2014г скрининг сТн до и через 24–48 ч после операции имеет невысокий класс и уровень доказанности (IIb C) и может обсуждаться у пациентов высокого хирургического риска перед крупными операциями [40]. В рекомендациях ACC/ANA 2014г предлагается оценивать сТн только при появлении клинических симптомов и признаков ишемии миокарда или ИМ (I A). Без симптомов ишемии, но при высоком риске послеоперационного ИМ уровень рекомендации снижается до IIb B. Рутинное исследование уровней биомаркеров у всех пациентов не рекомендуется (III C) [41]. В 2017г опубликованы рекомендации Канадского кардиоваскулярного общества по оценке и ведению пациентов, подвергающихся внесердечным операциям. В них впервые, с учетом новых фактов и наблюдений, рекомендовано определять уровень сТн в течение 48–72 ч после внесердечной операции всем пациентам при наличии одного или нескольких следующих критериев: повышенного предоперационного уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP)/N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) или невозможности его определения, скорректированного индекса сердечного риска по Lee ≥ 1 балла [42], возраста 45–64 лет в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием или ≥ 65 лет с высокой градацией силы рекомендации и умеренным качеством доказательств (I B) [43].

Факторы риска развития ПМВО

В таблице 1 суммированы анамнестические, клинические и лабораторные факторы, ассоциированные с развитием данного послеоперационного осложнения.

Таблица 1

Предикторы ПМВО

Предиктор	Риск развития ПМВО*
Возраст	
>70 лет	2,1 (1,4-3,4) [22]
>75 лет	1,7 (1,5-2,0) [4]
Женский пол	0,7 (0,6-0,8) [4]
ИМ в анамнезе	2,4 (1,3-4,3) [22]
ИБС	1,7 (1,2-2,5) [22] 1,3 (1,1-1,5) [4] 2,2 (1,5-3,3) [23]
Периферический атеросклероз	1,9 (1,6-2,3) [4]
Застойная сердечная недостаточность	1,4 (1,1-1,7) [4]
Диастолическая дисфункция левого желудочка	3,1 (1,3-6,8) [44]
Обструктивное апноэ во сне	1,5 (1,2-2,0) [45]
Фибрилляция предсердий	1,5 (1,2-1,8) [4]
Диабет	1,3 (1,2-1,5) [4] 1,5 (1,1-2,2) [23] 2,0 (1,7-2,3) [46]
Послеоперационная гликемия	1,1 (1,0-1,1) на каждые 1 ммоль/л прироста [46]
Артериальная гипертензия	1,3 (1,1-1,5) [4]
Мозговой инсульт в анамнезе	1,4 (1,1-1,6) [4] 3,3 (1,9-5,6) [23]
ХБП (СКФ <30 мл/мин)	7,9 (6,7-9,3) [4]
Интраоперационная ЧСС >100 мин ⁻¹	1,3 (1,1-1,5) [47]
Дооперационная ЧСС >90 мин ⁻¹	1,2 (1,1-1,4) [48]
Среднее АД после операции	0,99 (0,98-0,999) на каждый 1 мм рт.ст. снижения [6]
Интраоперационное САД >160 мм рт.ст.	1,2 (1,01-1,3) [47]
Интраоперационное САД <100 мм рт.ст.	1,2 (1,1-1,4) [47]
Интраоперационное среднее АД <60 мм рт.ст. в течение:	
1-5 мин	1,2 (1,01-1,3)
5-10 мин	1,3 (1,0-1,8)
≥10 мин	1,4 (1,2-1,7) [49]
Интраоперационное снижение среднего АД на 40% и более от предоперационного ≥30 мин	1,8 (1,2-2,6) [50]
Экстренная/срочная операция	1,8 (1,6-2,1) [4]
Операция низкого риска	0,7 (0,5-0,99) [4]
Анестезия — блокада периферических нервов (по сравнению со спинномозговой)	12,0 (4,2-34,4) [23]
Интраоперационное кровотечение	2,7 (2,1-3,4) [51]
Активаторы коагуляции и фибринолиза:	
Фактор VIII	Уровень в группе ПМВО (-) — 155% vs в группе ПМВО (+) — 186%, p=0,006;
Фибриноген	4,2 г/л vs 5,6 г/л, p=0,03;
D-димер	1090 нг/мл vs 1680 нг/мл, p=0,03 [52]
Факторы воспаления:	
вч-СРБ	4,5 мг/л vs 10 мг/л, p=0,02 [52]
нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение >4	2,56 (1,92-3,41) [53]

Примечание: * — приведены значения ОШ (или ОР) развития ПМВО с указанием 95% доверительного интервала.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое АД, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок.

Из таблицы видно, что часть выявленных предикторов, такие как пожилой и старческий возраст, мужской пол, заболевания, связанные с атеросклерозом, диабет, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, можно отнести к “традиционным” факторам риска сердечно-сосудистых событий. Оче-

видно, именно эти группы пациентов будут нуждаться в периоперационном скрининге сТн. Патогенетически связанными с ИМ I типа могут быть тахикардия как проявление симпатической активации, высокое интраоперационное артериальное давление (АД), гипергликемия, гиперкоагуляция, системное воспа-

ление. Триггерами ИМ 2 типа, вызывающими дисбаланс потребления и доставки кислорода в миокарде, являются интраоперационная гипотензия, систолическая и диастолическая дисфункция миокарда, обструктивный коронарный атеросклероз, апноэ сна как причина гипоксии. Особый интерес вызывает группа факторов, связанных с хирургическим вмешательством и анестезиологическим пособием, поскольку эти факторы потенциально управляемы. Прогностическое значение имеет состояние интраоперационной гемодинамики (как высокое, так и низкое АД, тахикардия), величина кровопотери, тип и срочность операции. Дискутабельным остается вопрос о влиянии вида обезболивания, поскольку в некоторых работах эта зависимость не подтвердилась [14].

Другие биомаркеры в диагностике ПМВО и прогнозировании послеоперационных осложнений и смертности

Наиболее изучен в этом отношении BNP или NT-proBNP. Включение повышенного NT-proBNP в скорректированный индекс сердечного риска — наиболее распространенную систему оценки риска — существенно увеличивало точность прогноза послеоперационного ИМ, но не ПМВО [30, 42]. По другим данным, уровень предоперационного NT-proBNP >917 пг/мл, равно как и сТн >0,07 нг/мл, явился независимым предиктором больших сердечно-сосудистых событий после внесердечных операций [28]. Значение повышенного NT-proBNP в прогнозе смертности и ИМ в течение 30 и 180 сут. после операции (ОШ 3,7 и 2,2, соответственно) было доказано в метаанализе 18 оригинальных исследований, включивших 2179 пациентов [54]. По-видимому, повышение натрийуретического пептида обладает не меньшей (а в предоперационном периоде, возможно, и большей), чем сТн, предсказательной ценностью. Учитывая принципиально иной механизм его повышения в крови, перспективной могла бы быть разработка прогностических алгоритмов для ПМВО с включением обоих биомаркеров — сТн и BNP/NT-proBNP. В Рекомендациях Канадского кардиоваскулярного общества 2017г этот подход впервые реализован в следующем виде: в предоперационном периоде BNP/NT-proBNP рекомендуется оценивать пациентам старше 65 лет, или со скорректированным индексом сердечного риска ≥ 1 балла, или в возрасте 45-64 в сочетании с сердечно-сосудистым заболеванием; у больных с NT-proBNP ≥ 300 мг/л или BNP ≥ 92 мг/л после операции следует определить сТн [43].

Нами впервые изучена динамика белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), у 72 пациентов с раком легкого, подвергшихся торакотомии. Средний уровень БСЖК статистически значимо увеличился с дооперационного 0,47 (0,24-0,8) нг/мл до 2,6

(1,5-4,0) через 24 ч после операции с последующим снижением до 1,1 (0,6-2,6) через 48 ч. До вмешательства значение БСЖК выше верхней границы нормы (5 нг/мл) выявлено у одного пациента, через сутки — у 16 (22,2%), через двое — у 8 (11,1%), за весь 48-часовой период — у 18 (25,0%). Таким образом, при использовании БСЖК в качестве маркера ПМВО, частота последнего достигает 25% [55].

Прогностическим значением могут обладать липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂ — маркер системного воспаления и атерогенеза [56], копептин — маркер эндогенного стресса [57].

Профилактика ПМВО

Результаты исследований по изучению эффективности бета-адреноблокаторов (БАБ), включая крупнейшее рандомизированное испытание POISE (2008), показали, что назначение препаратов перед операцией приводит к снижению риска нефатального ИМ, однако при этом увеличивается общая смертность, частота инсультов, артериальной гипотензии и брадикардии [58, 59]. Рекомендации экспертов по вопросу применения БАБ можно суммировать следующим образом: показано продолжение приема БАБ в периоперационный период, если они принимались ранее (I B); нельзя начинать прием БАБ в течение 24 ч перед операцией (класс III) [40, 41, 43].

Превентивные эффекты статинов (на примере 80 мг флувастатина) были изучены в многоцентровом рандомизированном исследовании DECREASE-III (2009) у 497 ангиохирургических пациентов. При терапии флувастатином в 2 раза реже встречались ишемия миокарда, нефатальный ИМ или сердечно-сосудистая смерть [60]. В одноцентровом рандомизированном исследовании изучалась эффективность розувастатина, который назначался в дозе 20 мг пациентам с ишемической болезнью сердца за 2 ч до экстренной/срочной внесердечной операции и после нее. Риск периоперационного ИМ снизился почти в 2 раза, реже обнаруживался бессимптомный подъем КФК МВ [61]. Несмотря на обнадеживающие результаты, рекомендации на этот счет достаточно консервативны: прием статинов необходимо продолжить пациентам, уже их принимающим (I C); специальное назначение статинов следует рассмотреть только перед вмешательством на сосудах, оптимально не менее, чем за 2 нед. перед операцией (IIa B) [40].

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования POISE-2 (2014), включавшего более 10 тыс. хирургических пациентов, не подтвердили способность ацетилсалициловой кислоты и альфа-2-агониста клонидина снижать частоту ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности, несмотря на обнадеживающие данные ранее проведенных менее крупных испытаний. При этом на 23% увеличивался риск больших кровотечений [62, 63]. В этой

связи специальное назначение аспирина и клоидина перед операцией не рекомендовано. Прием аспирина может быть продолжен при недавней имплантации коронарного стента или каротидной эндартерэктомии [40]. Двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и блокатором P2Y₁₂ рецепторов, как показали результаты недавнего метаанализа, не снижала риск сосудистых событий, но ожидаемо увеличивала частоту кровотечений [64]. Неэффективной оказалась и превентивная реваскуляризация миокарда [65].

Итак, следует признать, что несмотря на множество исследований по периоперационной кардиопротекции, проведенных за последние 20 лет, выбор врача по-прежнему ограничен двумя-тремя препаратами. Нет и обоснованных мер профилактики ПМВО в интраоперационный период [32]. По нашему мнению с внедрением концепции ПМВО появятся новые возможности для решения данной проблемы, поскольку, во-первых, ПМВО — событие более частое, чем ИМ или летальный исход, и во-вторых, вмешательство на более ранних доклинических этапах повреждения миокарда может быть более эффективным. Подтверждением этому явились результаты субанализа VISION. Изучалось влияние статинов на частоту ПМВО у 2845 пациентов из когорты VISION. Предоперационный прием статинов был ассоциирован со снижением на 17% риска комбинированной конечной точки, включавшей общую смертность, ПМВО или инсульт. ОР общей смертности при этом снижался на 42%, сердечно-сосудистой смертности — на 58%, ПМВО — на 14%. Не было различий в частоте ИМ и инсультов [66].

Перспективным направлением профилактики ПМВО может явиться оптимизация метаболизма миокарда под влиянием миокардиальных цитопротекторов. Мы впервые изучили кардиопротективный эффект триметазидина МВ у 72 больных ишемической болезнью сердца, подвергающихся торакотомии. С этой целью определяли периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда (сТнI, БСЖК и NT-proBNP) в группе пациентов, принимавших триметазидин МВ в течение 2 нед. перед операцией, по сравнению с контрольной группой. Прием препарата был ассоциирован с меньшими, по сравнению с контролем, послеоперационными уровнями БСЖК и NT-proBNP и долей пациентов с ПМВО. Повышенный сТнI >0,1 нг/мл отмечен у двоих пациентов контрольной группы [55].

Целью продолжающегося рандомизированного клинического исследования PIXIE (Prevention of Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery) явилось изучение возможностей дистантного ишемического preconditionирования в профилактике ПМВО. Рандомизировано около 600 человек. Пациентам группы вмешательства в начале анестезии проводится преры-

вистая компрессия плеча тонометрической манжетой. Первичной конечной точкой является частота ПМВО. Результаты ожидаются в 2019г [67].

Лечение ПМВО

Протоколы лечения ПМВО, включая послеоперационный ИМ, на сегодняшний день не разработаны. Нет ни одного рандомизированного исследования по лечению послеоперационного ИМ. Отсутствуют рекомендации по чрескожным коронарным вмешательствам. Единичные наблюдательные исследования подтвердили эффективность аспирина, статинов и БАБ в снижении 30-дневной летальности больных ИМ или ишемией [5]. В ретроспективном исследовании “случай-контроль” интенсификация терапии пациентов с ПМВО путем назначения как минимум одного препарата (статины, антиагреганты, БАБ или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента) снижало риск ИМ, коронарной реваскуляризации или острой сердечной недостаточности на 37% [68]. На основании вышеприведенных данных Канадским кардиоваскулярным обществом впервые сформулирована рекомендация начать длительный прием аспирина и статины в случае ПМВО или послеоперационного ИМ [43].

В этой связи большой интерес исследователей и практикующих врачей вызвало недавно завершившееся исследование MANAGE (The Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery, 2018) — первое специально спланированное рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по лечению ПМВО. Теоретическим обоснованием для его проведения явились следующие факты, установленные в наблюдательных исследованиях. Во-первых, ПМВО ассоциирована с гиперкоагуляцией. Во-вторых, одним из механизмов ПМВО является коронарный тромбоз. В-третьих, смертность среди пациентов с ПМВО, не получавших антитромботические средства, оказалась более высокой [23]. В-четвертых, независимым предиктором ПМВО является кровотечение, в том числе из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В этой связи в качестве препаратов вмешательства были выбраны прямой ингибитор тромбина дабигатран, который ранее доказал высокую эффективность по профилактике венозных тромбозов после ортопедических операций, и ингибитор протонной помпы омепразол. Предполагалось, что у пациентов с ПМВО дабигатран снизит частоту больших сердечно-сосудистых событий и, отдельно, омепразол уменьшит риск гастроинтестинальных кровотечений.

В исследование включено 1754 пациента с ПМВО в возрасте ≥45 лет, у которых не позднее 35 дней после внесердечной операции выявлен один из следующих признаков: повышенный уровень сТн или КФК МВ и ≥1 признака, определяющего поврежде-

ние миокарда или изолированное повышение сТн без альтернативной причины. Критерии исключения: геморрагический диатез, внутричерепное, внутриглазное или спинномозговое кровотечение в анамнезе, состояние, требующее лечения антикоагулянтами и клиренс креатинина <35 мл/мин. Первичная комбинированная конечная точка включала сосудистую смертность, нефатальный ИМ, негеморрагический инсульт, периферический артериальный тромбоз, ампутацию и симптоматическую венозную тромбоземболию. Пациенты были рандомизированы в две группы по 877 человек. В группе вмешательства назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. Пациенты, не получающие ингибиторы протонной помпы, были рандомизированы для получения омепразола 20 мг 1 раз/сут. в сравнении с плацебо (результаты этой ветви исследования не опубликованы). Длительность наблюдения составила от 4 мес. до 2 лет (в среднем 16 мес.). Около 45% пациентов прекратили прием препарата. Серьезные сосудистые осложнения (первичная точка эффективности) зарегистрированы у 97 пациентов (11%) группы дабигатрана и у 130 (15%) группы плацебо (ОР 0,72 (0,55-0,93), $p=0,012$, снижение ОР на 28%). Вторичные конечные точки эффективности, включая ИМ, сосудистую и общую смертность, были сходными при лечении дабигатраном в сравнении с плацебо, за исключением негеморрагического инсульта, ОР которого снизился на 80%. Анализ в подгруппах показал, что наибольшую эффективность следует ожидать у пациентов с послеоперационным ИМ, если лечение назначено в первые 5 сут. от момента постановки диагноза. Комбинированная конечная точка безопасности (кровотечение опасное для жизни или массивное или в жизненно важном органе) встречалась одинаково часто при лечении дабигатраном в сравнении с плацебо (в 3% и 4%, соответственно, ОР 0,92 (0,55-1,53)) несмотря на то, что три четверти пациентов продолжали прием аспирина. Различия наблюдались только для незначимых кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, небольших кровотечений и диспепсии в пользу плацебо. Таким образом, впервые в рандомизированном исследовании была доказана способность прямого перорального антикоагулянта дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. снижать риск серьезных сосудистых осложнений без увеличения риска массивного кровотечения у пациентов с ПМВО [69].

Нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований

Выявление ПМВО предполагает рутинный скрининг сТн. Остается неясным, в каких группах риска необходимо его определение. Позиции профессиональных сообществ на этот счет различаются. Если в рекомендациях Американского Кол-

леджа Кардиологии/Американской ассоциации заболеваний сердца 2014г определение сТн показано только при подозрении на ишемию или ИМ, то в алгоритме Канадского кардиоваскулярного общества (2017) предполагается скрининг сТн в случаях предоперационного повышения мозгового наутрийуретического пептида (хотя такой подход не был апробирован в специальных исследованиях) или при других признаках высокого риска [41, 43]. В Четвертом универсальном определении ИМ (2018) рекомендуется послеоперационное определение сТн у пациентов высокого риска без уточнения его критериев [33].

Не решен вопрос о целесообразности определения сТн перед операцией. Повышение сТн до операции выявляется часто — в 14-50% случаев [17, 29]. Прогностическая значимость предоперационного сТн ниже, чем послеоперационного, однако такой подход позволяет выявить хроническое повышение сТн, не связанное с ишемией. Возможно, более точной предсказательной ценностью может явиться периоперационная динамика сТн, но это приведет к усложнению и увеличению стоимости обследования.

Важным преимуществом концепции ПМВО является тот факт, что повышение сТн ассоциировано с широким спектром послеоперационных осложнений, включая некардиальные и общую смертность. Таким образом, рутинный скрининг сТн обеспечивает неспецифическую оценку риска. Однако невозможность выделить отдельные механизмы тропонинемии при ишемии миокарда и неишемических состояниях из-за отсутствия четкого понимания патогенеза ПМВО приведет к тому, что любое повышение сТн будет трактоваться как ишемическое. Это может повлечь за собой неверную тактику лечения.

На сегодняшний день внедрены в практику различные системы оценки риска послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [42, 70]. Позволят ли мониторинг сТн более точно оценивать прогноз, учитывая, что большинство факторов риска ПМВО уже включены в расчетные индексы? По-видимому, оптимальным будет включение уровня сТн в существующие системы оценки риска [30].

Проблема высокочувствительного тропонина. Совершенно очевидно, что определение вч-сТн, особенно перед операцией, в разы увеличит количество пациентов с ПМВО. Означает ли это, что все они должны дополнительно обследоваться и получать специфическое лечение, не известно. Обнаружение высокого вч-сТн перед операцией неизбежно повлечет за собой удлинение предоперационного периода и необоснованные отказы от операции.

Наконец, требуется проведение рандомизированных исследований для разработки обоснованных рекомендаций по лечению ПМВО.

Заключение

Повреждение миокарда, определяемое по повышенному уровню сТн крови, представляет собой частое осложнение внесердечных операций. В силу большого количества хирургических пациентов, высокой частоты выявления и тесной ассоциации со смертностью в ближайшем и отдаленном периодах, ПМВО является серьезной и до конца не решенной проблемой современной кардиологии. В большинстве случаев ПМВО протекает бессимптомно и не сопровождается клиническими и ЭКГ-признаками ишемии или инфаркта миокарда. Механизмы ПМВО изучены недостаточно, однако могут быть

сходными с таковыми при инфаркте миокарда 1-го и 2-го типа. Предложенная в последние годы концепция ПМВО может явиться полезным инструментом оценки риска осложнений внесердечных операций. Имеются данные о снижении риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПМВО при приеме статинов, аспирина, дабигатрана. Однако основанные на доказательствах стратегии профилактики и лечения ПМВО все еще не разработаны.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ.* 2016;94(3):201-9F. doi:10.2471/BLT.15.159293.
- Public Health in Russia. 2017. M., 2017. p. 170. (In Russ.) *Здравоохранение в России.* 2017: Стат. сб./Росстат. М., 2017. 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1.
- Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;373:2258-69. doi:10.1056/NEJMra1502824.
- Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anaesthesiology.* 2014;120(3):564-78. doi:10.1097/ALN.0000000000000113.
- Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non-cardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;154:523-8. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003.
- van Lier F, Wesdorp FHIM, Liem VGB, et al. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2018;120(1):77-83. doi:10.1016/j.bja.2017.11.002.
- Velkov VV. Perioperative myocardial infarctions in non-cardiac surgery: the diagnostics values of high sensitive troponins and natrium uretic peptides. *Clin Laboratory Concilium.* 2014;48(1):30-45. (In Russ.) Вельков В.В. Периперационные инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: диагностическое значение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов. *Клинико-лабораторный консилиум.* 2014;48(1):30-45.
- Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. *CMAJ.* 2019;191:E830-7. doi:10.1503/cmaj.190221.
- Sumin AN. Perioperative assessment of troponin level in the non-cardiac interventions: is there a need? *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015;11(4):529-34. (In Russ.) Сумин А.Н. Периперационная оценка тропонина при некардиальных операциях: есть ли такая необходимость? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(5):529-34.
- Torshin SV. Postoperative mortality in noncardiac surgery: current understanding of myocardial injury role based on troponin evaluation. *Medical Alphabet.* 2016;4(23):16-20. (In Russ.) Торшин СВ. Послеоперационная летальность при внесердечных операциях: современные представления о роли повреждения миокарда на основании определения концентрации тропонина. *Медицинский алфавит.* 2016;4(23):16-20.
- Khan J, Alonso-Coello P, Devereaux PJ. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2014;29(4):307-11. doi:10.1097/HCO.0000000000000069.
- Beattie WS, Karkouti K, Tait G, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in noncardiac surgery: a single-centre cohort study in 51 701 consecutive patients. *Can J Anaesth* 2012;59:1013-22.
- van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation.* 2013;127(23):2264-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128.
- Biccard BM, Scott DJA, Chan MTV, et al. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg.* 2018;268(2):357-63. doi:10.1097/SLA.0000000000002290.
- Jamner I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:88-105.
- Duceppe E, Yusuf S, Tandon V, et al. Design of a Randomized Placebo-Controlled Trial to Assess Dabigatran and Omeprazole in Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MANAGE). *Can J Cardiol.* 2018;34(3):295-302. doi:10.1016/j.cjca.2018.01.020.
- Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA.* 2017;317(16):1642-51. doi:10.1001/jama.2017.4360.
- Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018;137(12):1221-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
- Gillmann H-J, Meinders A, Grosshennig A, et al. Perioperative Levels and Changes of High-Sensitivity Troponin T Are Associated with Cardiovascular Events in Vascular Surgery Patients. *Critical Care Medicine.* 2014;42(6):1498-506. doi:10.1097/CCM.0000000000000249.
- Ruetzler K, Yilmaz HO, Turan A, et al. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(2):105-13. doi:10.1097/EJA.0000000000000925.
- Lee SH, Park MS, Song YB, et al. Perioperative myocardial injury in revascularized coronary patients who undergo noncardiac surgery. *PLoS One.* 2019;14(6):e0219043. doi:10.1371/journal.pone.0219043.
- Chen JF, Smilowitz NR, Kim JT, et al. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2019;279:1-5. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.032.
- George R, Menon VP, Edathadathil F, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(19):e0402. doi:10.1097/MD.00000000000010402.
- Reed GW, Horr S, Young L, et al. Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e005672. doi:10.1161/JAHA.117.005672.
- Kim M, Son M, Lee DH, et al. Troponin-I Level After Major Noncardiac Surgery and Its Association With Long-Term Mortality. *Int Heart J.* 2016;57(3):278-84. doi:10.1536/ihj.15-352.
- Beattie WS, Wijesundera DN, Chan MTV, et al. Implication of Major Adverse Postoperative Events and Myocardial Injury on Disability and Survival: A Planned Subanalysis of the ENIGMA-II Trial. *Anesth Analg.* 2018;127(5):1118-26. doi:10.1213/ANE.00000000000003310.
- Mol KHJM, Hoeks SE, Liem VGB, et al. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2019;280:8-13. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.035.
- Ma J, Xin Q, Wang X, et al. Prediction of perioperative cardiac events through preoperative NT-pro-BNP and cTnI after emergent non-cardiac surgery in elderly patients. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121306. doi:10.1371/journal.pone.0121306.
- Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, et al. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am J Cardiol.* 2014;114(2):193-7. doi:10.1016/j.amjcard.2014.04.026.
- Kopec M, Duma A, Helwani MA, et al. Improving Prediction of Postoperative Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T and NT-proBNP. *Anesth Analg.* 2017;124(2):398-405. doi:10.1213/ANE.0000000000001736.
- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2019;27(6):267-73. doi:10.1097/CRD.0000000000000254.
- Mauermann E, Puelacher C, Lurati Buse G. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(3):403-12. doi:10.1097/ACO.0000000000000336.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russ J Cardiol.* 2019;24(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.

- (In Russ.) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;24(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
34. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after non-cardiac surgery: frequent and dangerous. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):191-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.021.
 35. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411:318-23. doi:10.1016/j.cca.2009.12.009.
 36. Noordzij PG, van Geffen O, Dijkstra IM, et al. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114(6):909-18. doi:10.1093/bja/aev027.
 37. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study I. Association between post-operative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307:2295-304. doi:10.1001/jama.2012.5502.
 38. Landesberg G, Jaffe AS. 'Paradox' of troponin elevations after noncardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2015;114:863-5. doi:10.1093/bja/aev068.
 39. Schukin YV, Hohlunov SM, Surkova EA, et al. National guidelines for the prediction and prevention of cardiac complications extracardiac surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6),S3:1-28. (In Russ.) Шукин ЮВ, Хохлунов СМ, Суркова ЕА, и др. Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6), прил. 3:1-28.
 40. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, 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 Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282.
 41. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
 42. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-9. doi:10.1161/01.cir.100.10.1043.
 43. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32. doi:10.1016/j.cjca.2016.09.008.
 44. Toda H, Nakamura K, Nakagawa K, et al. Diastolic Dysfunction Is a Risk of Perioperative Myocardial Injury Assessed by High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Elderly Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Circ J*. 2018;82(3):775-82. doi:10.1253/circj.CJ-17-0747.
 45. Chan MTV, Wang CY, Seet E, et al. Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2019;321(18):1788-98. doi:10.1001/jama.2019.4783.
 46. Punthakee Z, Iglesias PP, Alonso-Coello P, et al. Association of preoperative glucose concentration with myocardial injury and death after non-cardiac surgery (GlucoVISION): a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):790-7. doi:10.1016/S2213-8587(18)30205-5.
 47. Abbott TEF, Pearce RM, Archbold RA, et al. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1936-45. doi:10.1213/ANE.0000000000002560.
 48. Ladha KS, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):722-9. doi:10.1016/j.bja.2018.06.016.
 49. An R, Pang QY, Liu HL. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury, Myocardial Injury and Mortality in Noncardiac Surgery: A Meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2019;73(10):e13394. doi:10.1111/ijcp.13394.
 50. van Waes JA, van Klei WA, Wijeyesundera DN, et al. Association between intraoperative hypotension and myocardial injury after vascular surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(1):35-44. doi:10.1097/ALN.0000000000000922.
 51. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(2):207-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326.
 52. Górka J, Polok K, Iwaniec T, et al. Altered preoperative coagulation and fibrinolysis are associated with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017;118(5):713-9. doi:10.1093/bja/aex081.
 53. Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, et al. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(2):180-7. doi:10.1016/j.bja.2018.09.002.
 54. Rodseth RN, Biccari BM, Le Manach Y, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-80. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
 55. Bolshedvorskaya OA, Protasov KV, Batunova EV, et al. Myocardial damage biomarkers dynamics after extracardiac surgery in coronary heart disease patients taking trimetazidine MR. *Russ J Cardiol*. 2017;4(4):93-8. (In Russ.) Большедворская ОА, Протасов КВ, Батунова ЕВ, и др. Динамика биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных хирургических операций у больных ишемической болезнью сердца на фоне приема триметазидина МВ. Российский кардиологический журнал. 2017;4(4):93-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-93-98.
 56. Verbree-Willemsen L, Grobbee RB, van Waas JA, et al. Causes and prevention of postoperative myocardial injury. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(1):59-67. doi:10.1177/2047487318798925.
 57. Mauerer D, Bolliger D, Seeberger E, et al. Incremental Value of Preoperative Copeptin for Predicting Myocardial Injury. *Anesth Analg*. 2016;123(6):1363-71. doi:10.1213/ANE.0000000000001635.
 58. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-47. doi:10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
 59. Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, et al. ACC/AHA Task Force Members. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 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. *Circulation*. 2014;130:2246-64. doi:10.1161/CIR.000000000000104.
 60. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(10):980-9. doi:10.1056/NEJMoa0808207.
 61. Xia J, Qu Y, Yin C, Xu D. Preoperative rosuvastatin protects patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery. *Cardiology*. 2015;131(1):30-7. doi:10.1159/000371872.
 62. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494-503. doi:10.1056/NEJMoa1401105.
 63. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1504-13. doi:10.1056/NEJMoa1401106.
 64. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karh G, et al. Impact of preoperative use of P2Y₁₂ receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(8):753-70. doi:10.1177/2048872615585516.
 65. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2795-804. doi:10.1056/NEJMoa041905.
 66. Berwanger O, Le Manach Y, Suzumura EA, et al. VISION Investigators. Association between pre-operative statin use and major cardiovascular complications among patients undergoing non-cardiac surgery: the VISION study. *Eur Heart J*. 2016;37(2):177-85. doi:10.1093/eurheartj/ehv456.
 67. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02344797> (10 Oct 2019).
 68. Focrier A, Rodseth R, Aissaoui M, et al. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(5):1053-63. doi:10.1213/ANE.0000000000000302.
 69. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2325-34. doi:10.1016/S0140-6736(18)30832-8.
 70. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):833-42. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.