Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ИГМАПО - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

*На правах рукописи*

БАРАХТЕНКО ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

# КАРДИАЛЬНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО: ЧАСТОТА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
Протасов Константин Викторович,
доктор медицинских наук, профессор
Научный консультант -
Дворниченко Виктория Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор

Иркутск – 2022

# ОГЛАВЛЕНИЕ

**ВВЕДЕНИЕ** 4

**ГЛАВА 1.** КАРДИАЛЬНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 16

1.1. Распространенность сердечно-сосудистых осложнений в торакальной хирургии 16

1.2. Клинико-патогенетические аспекты сердечно-сосудистых осложнений ишемического генеза во внесердечной хирургии 17

1.3. Биомаркеры повреждения миокарда в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений внесердечных операций. Синдром ПМВО 21

1.4. Особенности оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска у больных раком легкого 27

*1.4.1. Оценка хирургического и анестезиологического риска у пациентов с ЗНО* 27

*1.4.2. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с ЗНО* 28

*1.4.3. Оценка функционального статуса пациентов с ЗНО* 32

*1.4.4. Роль биомаркеров повреждения миокарда в оценке риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений и летальности у пациентов с ЗНО* 33

1.5. Профилактика и лечение периоперационных сердечно-сосудистых осложнений 35

**ГЛАВА 2.** МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 41

2.1. Дизайн исследования 41

2.2. Материалы исследования. Характеристика обследованных лиц 44

*2.2.1. Материалы исследования и характеристика обследованных лиц на ретроспективном этапе исследования* 44

*2.2.2. Материалы исследования и характеристика обследованных* 46

*лиц на проспективном этапе исследования*
*2.2.3. Материалы исследования и характеристика обследованных лиц на интервенционном этапе исследования* 47
2.3. Методы исследования 48
*2.3.1. Общеклиническое обследование* 49
*2.3.2. Диагностика и верификация стабильной ИБС, ИМ и острой ишемии миокарда* 49
*2.3.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования* 50
*2.3.4. Оценка предоперационного статуса и риска операции* 52
2.4. Методы статистической обработки 52
**ГЛАВА 3.** РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 56
3.1. Частота послеоперационных кардиальных ишемических событий при хирургическом лечении НМРЛ 56
3.2. Клиническая характеристика послеоперационных ишемических событий при хирургическом лечении НМРЛ 60
3.3. Выявление предикторов послеоперационного ИМ при хирургическом лечении НМРЛ 66
3.4. Прогнозирование послеоперационных ишемических событий при хирургическом лечении НМРЛ 71
3.5. Динамика и прогностическое значение биомаркеров повреждения миокарда после пневмонэктомии 79
3.6. Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда при приеме триметазидина МВ 89
**ГЛАВА 4.** ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 96
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 111
Выводы 111
Практические рекомендации 112
Перспективы дальнейшей разработки темы 115
**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ** 116
**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ** 118

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. В 2019 г. в России смертность взрослого населения от болезней системы кровообращения (БСК) составила 573,2 на 100 тыс. населения или 46,8% в структуре всей смертности. При этом в структуре смертности более 50% случаев занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [15, 19, 51]. В последнее десятилетие в России в рамках национальных проектов и федеральных программ помощи больным с сосудистой патологией были предприняты масштабные шаги по снижению смертности от БСК. С 2008 по 2018 гг. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России снизилась на 32%. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) в 2015 - 2019 гг. сократилась на 14% [12]. В рамках реализации Национального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» прогнозировалось снижение смертности от БСК 2,7 - 3,7% в год [3, 28].

Из более чем трехсот миллионов внесердечных хирургических операций, проводимых ежегодно в мире, около миллиона осложняются послеоперационным ИМ. У 750 тысяч пациентов наступает летальный исход в течение месяца после вмешательства [74, 85, 122, 159]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) во внесердечной хирургии развиваются в 3,0 - 3,9% случаев [135, 139]. В России частота ИМ после внесердечных операций достигает 7,0% [15]. Несмотря на законченные в последнее десятилетие крупные интервенционные и наблюдательные исследования, внедрение систем прогнозирования ССО внесердечных хирургических вмешательств и разработку клинических рекомендаций по данной проблеме сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при внесердечной хирургии, в отличие от общей популяции, остаются на прежнем уровне [83, 102].

К настоящему времени наиболее подробно изучены клинико-патогенетические и прогностические аспекты послеоперационного ИМ [60, 97, 135]. Вместе с тем в работах последних лет было установлено, что крупные внесердечные операции могут сопровождаться бессимптомным повышением маркеров повреждения миокарда (прежде всего, сердечного тропонина (сТр)), что встречается гораздо чаще, чем явный ИМ. В 2014 г. проведено многоцентровое испытание VISION (Vascular Events in Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) [123], по результатам которого предложен новый термин – повреждение миокарда после внесердечных операций (ПМВО), обозначающий вызванное ишемией поражение миокарда, которое развивается в первые 30 суток после внесердечной хирургической операции, может приводить или не приводить к некрозу миокарда и негативно влияет на прогноз. Таким образом, понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный ИМ, поскольку помимо некроза включает другие, преимущественно субклинические, проявления ишемии миокарда. В основе диагностики ПМВО – лабораторный метод, который заключается в оценке динамики сТр на фоне вмешательства. Распространенность ПМВО сильно зависит от типа операции и способа диагностики и составляет, по разным данным, от 4,6-22% при использовании не-высокочувствительного сТр [109, 120, 122, 142] и до 35,5-53,2% при использовании высокочувствительного сТр (вч-сТр) [58, 60, 142].

Обнаружена тесная взаимосвязь ПМВО с прогнозом пациентов в послеоперационном периоде, даже в случаях бессимптомного повышения сТр. Обнаружение синдрома увеличивает риск послеоперационной летальности и может объяснить до 44,9% всех случаев смерти. [123]. Среди прочих биомаркеров, в диагностике ПМВО и прогнозировании ССО после операции хорошо изучен мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) [145].

На сегодняшний день, несмотря на множество проведенных исследований по периоперационной кардиопротекции, выбор оптимальной

превентивной терапии во внесердечной хирургии (в отличие от сердечно-сосудистой) остается ограниченным. Среди медикаментозных методов профилактики ССО во внесердечной хирургии больше всего изучены бета-адреноблокаторы (БАБ) [102]. Прием БАБ рекомендуется продолжить в периоперационный период, если они принимались ранее (I B). Рутинное назначение бета-блокаторов периоперационно не рекомендуется. Прием статинов также показан пациентам, уже их принимающим (I C). Целенаправленное назначение статинов следует рассмотреть только перед ангиохирургическим вмешательством (IIa B). Не существует единого мнения относительно приема ацетилсалициловой кислоты перед внесердечной операцией. Специальное назначение аспирина или двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и блокатором $P_2Y_{12}$ рецепторов перед вмешательством не рекомендовано [53, 102]. Коронароангиография и превентивная коронарная реваскуляризация перед внесердечными хирургическими вмешательствами не доказали свою эффективность [69, 78]. Поэтому ее рутинное назначение перед операцией не рекомендуется (III) [102].

Онкологические заболевания занимают второе место среди причин смерти в большинстве стран мира, и в России в том числе. В 2020 г. в мире было выявлено более 19 млн. новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [99]. В 2015 г. смертность от ЗНО составляла 8 млн человек, а в 2018 г. достигла 9,6 млн. человек [68]. В России в 2019 г диагноз ЗНО установлен впервые в жизни у 640,4 тыс. человек, на 100 тыс. больше, чем в 2009 г [15]. Из них ежегодно умирает более 290 тыс. больных, что составляет 15,9% в общей структуре смертности [39]. Болезни системы кровообращения и ЗНО часто являются конкурирующими причинами смерти. При этом снижение смертности от БСК может сопровождаться относительным ростом смертности от ЗНО, так как выжившие люди с БСК, в дальнейшем подвергаются риску заболевания раком [39].

Существенная доля в структуре смертности онкологических пациентов приходится на сердечно-сосудистые события – от 1,8 до 27%, что зависит от

типа, клинической стадии и распространенности рака [8, 39, 68]. В этой связи активно развивается новое междисциплинарное научное и практическое направление в медицине – кардиоонкология. Основное внимание уделяется повреждению миокарда при лекарственной и лучевой терапии ЗНО [39, 89]. Среди ССО хирургического лечения ЗНО предметом активного изучения являются, в основном, онкоассоциированные венозные тромбозы [38, 41, 44]. Поражение миокарда в онкохирургии в специально спланированных проспективных когортных исследованиях не изучалось.

Основной метод лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) – хирургический. По частоте развития послеоперационного ИМ грудная хирургия находится на третьей позиции, уступая трансплантологии и ангиохирургии [139]. Частота ССО при торакотомиях встречается от 10 до 54,9% случаев, существенно чаще чем при других внесердечных операциях [47, 146]. Удаление целого легкого – пневмонэктомия – увеличивает риск ССО в 2-3 раза [40, 47, 118].

Таким образом, ССО при хирургическом лечении ЗНО, в том числе рака легкого, представляют собой актуальную по научной и практической значимости проблему онкологии, внутренних болезней и кардиологии.

## Степень разработанности темы исследования

Данные о кардиальных ишемических осложнениях торакотомий по поводу рака лёгкого немногочисленны и противоречивы. Частота, структура, тяжесть и клинические особенности кардиальных осложнений хирургического лечения рака легкого описаны в единичных исследованиях отечественных авторов, проведенных в крупных научно-исследовательских онкологических центрах. При этом в анализ были включены только пациенты, подвергшиеся симультанным или последовательным операциям по удалению опухоли и коронарного шунтирования [40, 47]. Частота, структура послеоперационных

ССО и факторы риска их развития в условиях регионального онкологического стационара на сегодняшний день не установлены.

Особенности клиники и патогенеза периоперационных ССО при раке легкого изучены недостаточно. Не проводился анализ летальности при различных кардиальных ишемических событиях, в том числе в зависимости от объема и стороны вмешательства. Неизвестно соотношение различных типов ИМ, развившегося после оперативного лечения рака легкого, в том числе ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА). Не установлены клинико-лабораторные предикторы послеоперационного ИМ после пневмонэктомии.

Важным компонентом предоперационной подготовки является прогнозирование риска кардиальных осложнений внесердечных вмешательств. Разработаны и изложены в ряде клинических рекомендаций алгоритмы стратификации риска после внесердечных операций [35, 53, 102]. К ним относятся «Пересмотренный индекс кардиального риска» (Revised Cardiac Risk Index – RCRI), ACS NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program), шкала ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index) [81, 83, 150]. Возможности оценки риска кардиальных осложнений в онкохирургии ограничены. В частности, не разработаны валидированные на больших когортах алгоритмы и шкалы стратификации риска пациентов с ЗНО отдельных локализаций, в том числе рака легкого в российской популяции. Предлагаемые методы оценки функционального статуса (кардиопульмональный нагрузочный тест, метод диффузионной способности легких по монооксиду углерода) недоступны в большинстве российских региональных центров.

Патогенез изолированного повышения биомаркеров повреждения миокарда в рамках синдрома ПМВО, а также взаимосвязи частоты ПМВО с типами и объемом хирургического вмешательства исследованы недостаточно. В литературе отсутствуют сведения о периоперационной динамике биомаркеров повреждения миокарда (в том числе сТр, белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), МВ фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), NT-

proBNP) в торакальной хирургии и, в частности, у больных раком легкого после пневмонэктомии, а также их прогностическое значение в структуре летальности и осложнений.

Профилактика ССО в торакальной хирургии по актуальным на сегодняшний день рекомендациям не отличается от общепринятой при внесердечной хирургии [35, 102]. Перспективным направлением профилактики периоперационных ССО может явиться оптимизация внутриклеточного метаболизма с помощью миокардиальных цитопротекторов.

На сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования по лечению ИМ после внесердечных операций. Отсутствуют протоколы экстренной реваскуляризации пациентов с послеоперационным ИМ. Возможности и целесообразность коррекции бессимптомного повышения биомаркеров повреждения миокарда изучались в единичных исследованиях [79]. Специально спланированных исследований по профилактике и лечению кардиальных ишемических осложнений, в том числе синдрома ПМВО, у пациентов с НМРЛ не проводилось.

## Цель исследования

Изучить частоту, структуру, клинические и лабораторные проявления, возможности прогнозирования и профилактики послеоперационных кардиальных ишемических осложнений у пациентов с немелкоклеточным раком легкого для совершенствования диагностики и лечения.

## Задачи исследования

1. На основе ретроспективного анализа определить частоту обнаружения ИМ и острой ишемии миокарда после хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого во взаимосвязи с объемом оперативного вмешательства, тяжестью и локализацией основного заболевания.

2. Выявить клинические особенности послеоперационного ИМ, установить предикторы развития и создать модели прогнозирования послеоперационного ИМ и острой ишемии миокарда.

3. Определить уровни сердечного тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты, МВ фракцию креатинфосфокиназы и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови до и после пневмонэктомии, установить частоту синдрома повреждения миокарда.

4. Оценить значимость биомаркеров повреждения миокарда в прогнозе послеоперационной летальности пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

5. Изучить периоперационную динамику биомаркеров повреждения миокарда при приеме триметазидина МВ у больных НМРЛ с сопутствующей ИБС.

## Научная новизна исследования

Впервые в условиях регионального онкологического центра изучены частота и структура кардиальных ишемических осложнений после хирургического лечения НМРЛ во взаимосвязи с тяжестью и локализацией основного заболевания, объемом оперативного вмешательства, описаны клинические и патоморфологические особенности послеоперационного ИМ. Впервые исследована периоперационная динамика КФК-МВ и БСЖК у больных НМРЛ после пневмонэктомии. Определена прогностическая значимость предоперационного NT-proBNP и его пороговое значение в оценке риска летальности в течение 6 месяцев после пневмонэктомии. Впервые разработана математическая модель прогнозирования кардиальных ишемических осложнений торакальных хирургических операций у пациентов с НМРЛ. Были получены доказательства меньшего послеоперационного прироста NT-proBNP и БСЖК у больных ИБС, принимающих триметазидин МВ.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что в работе уточнены данные о распространенности кардиальных ишемических осложнений после хирургического лечения больных НМРЛ. Выявление клинических, лабораторных и инструментальных предикторов кардиальных ишемических осложнений вносит дополнительный вклад в понимание причинно-следственных взаимоотношений и закономерностей развития повреждения миокарда во внесердечной хирургии.

Практическая значимость работы обоснована тем, что выявленные особенности клиники ИМ, данные о зависимости частоты событий от типа и объема операции, разработанный способ прогнозирования послеоперационных кардиальных ишемических осложнений позволяют улучшить предоперационную оценку риска, выявление и профилактику кардиальных ишемических осложнений хирургического лечения НМРЛ. Установленные предикторное значение дооперационного уровня NT-proBNP и его пороговый уровень в оценке риска 6-месячной летальности способствуют выбору оптимальной тактики ведения пациента с НМРЛ. Обосновано использование триметазидина МВ для уменьшения выраженности повреждения миокарда по уровням БСЖК и NT-proBNP, что может иметь существенное значение для разработки мер профилактики поражения миокарда после резекции легкого у больных НМРЛ.

## Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось в два этапа. На первом, ретроспективном, этапе изучена медицинская документация, проведен сравнительный анализ частоты и структуры послеоперационных кардиальных ишемических осложнений у 2051 пациентов с НМРЛ, подвергшихся хирургическому лечению в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г.

Иркутск (главный врач – к.м.н. Р.А. Зубков) за 10-летний период. Учитывали следующие послеоперационные события: ИМ со стойким подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) (ИМпST), ИМ без стойкого подъема сегмента ST ЭКГ (ИМбпST) и острой ишемии миокарда.

У пациентов с выявленными ретроспективно послеоперационным ИМ, послеоперационной ишемией миокарда (n=56) и в контрольной группе (n=130), сформированной методом «случай-контроль», были сопоставлены клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные показатели. Определялись предикторы и разрабатывалась прогностическая модель развития ишемических осложнений.

На втором, проспективном, этапе работы у 82 мужчин, подвергшихся пневмонэктомии, рассчитывали степень изменения биомаркеров повреждения миокарда через 24 и 48 часов после операции, а также доли пациентов (%), у которых отмечен их прирост. Определяли значение периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда, а также других клинико-лабораторных показателей в прогнозе общей послеоперационной 6-месячной летальности.

Изучали влияние триметазидина МВ на динамику биомаркеров повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде у 72 больных с сопутствующей стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) (35 – в группе вмешательства и 37 – в группе контроля), подвергшихся пневмонэктомии или лобэктомии.

Всего в проспективный этап исследования включено 130 человек. В общей сложности, на всех этапах работы нами были изучены данные 2181 человек.

Методы статистической обработки полученных результатов включали описательные статистики, сравнительный, корреляционный, регрессионный, дискриминантный и ROC-анализ.

## Положения, выносимые на защиту

1. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого в 2,73% случаев осложняется ишемическим поражением миокарда, риск развития которого зависит от объема вмешательства и локализации рака. Послеоперационный ИМ у пациентов с раком легкого характеризуется атипичными клиническими проявлениями и высокой летальностью, ассоциирован с морфофункциональным состоянием миокарда, уровнями общего белка и лейкоцитов крови перед операцией, расчетным индексом ACS NSQIP и показателями периоперационной гемодинамики.

2. Операция пневмонэктомии у больных раком легкого сопровождается существенным увеличением концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови. По мере нарастания сердечного тропонина I и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, а также у пациентов с послеоперационным уровнем сердечного тропонина I выше 99 процентиля верхнего референсного предела риск 6-месячной послеоперационной летальности увеличивается. Среди изученных биомаркеров повреждения миокарда наиболее сильным предиктором 6-месячной летальности является предоперационный уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

3. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого в сочетании с ИБС при приеме триметазидина МВ перед операцией отмечаются меньшие послеоперационные уровни белка, связывающего жирные кислоты и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

## Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 2181. Протокол

исследования одобрен комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты исследования были представлены на научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика К. Р. Седова (Иркутск, 2013), Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2013; Казань, 2020), съездах кардиологов Сибирского федерального округа (Кемерово, 2019; Новосибирск, 2021), научно-практической конференции, посвященной 40-летию Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (Иркутск, 2019), Российском национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2021), Межрегиональном кардиологическом форуме «Неделя здорового сердца» (Нижний Новгород, 2022).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии по терапевтическим наукам ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 2 марта 2022 г.

Результаты исследования и практические рекомендации внедрены и используются в работе торакального отделения ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск). Основные положения и выводы диссертации используются в образовательной деятельности на кафедре кардиологии и функциональной диагностики и кафедре онкологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Оформлена заявка № 2022115487 (приоритет от 07.06.2022 г.) для государственной регистрации изобретения «Способ прогнозирования послеоперационных осложнений у больного раком легкого».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 5 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России, в том числе 5 – в журналах из международной библиографической базы данных SCOPUS.

## Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 страницах. Текстовая часть – 115 страниц – состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 11 рисунками и 19 таблицами. Указатель литературы содержит 51 работу российских и 120 – зарубежных авторов.

# **ГЛАВА 1.** КАРДИАЛЬНЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Распространенность сердечно-сосудистых осложнений в торакальной хирургии

Сердечно-сосудистые заболевания среди причин смертности продолжают занимать лидирующее место во всем мире [122, 159]. В России 37 млн. человек страдает заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Смертность от всех БСК в нашей стране составляет 938,5 тыс., из них 58,1 тыс. – от ИМ [15].

Сердечно-сосудистые осложнения, особенно периоперационный ИМ, вносят основной вклад в смертность после внесердечных хирургических вмешательств, которых ежегодно в мире проводится более трехсот миллионов. В первый месяц после операции развивается около 750 тысяч фатальных ССО [74, 85, 122, 159]. Частота всех ССО после внесердечных операций составляет 4% и остается на высоком уровне, несмотря на проведённые крупные наблюдательные и интервенционные исследования, внедрение в практику систем прогнозирования и оценки риска кардиальных осложнений внесердечных вмешательств [132]. Ишемическое повреждение миокарда и сердечная недостаточность являются причинами 40% всех летальных исходов во внесердечной хирургии [135, 159].

В Европе общее количество больших операций составляет около 19 млн. в год [159]. Среди них примерно 30% (или 5,7 млн.) выполняются в условиях высокого риска ССО. Общее количество осложнений хирургического лечения составляет 7–11%, а смертность достигает 0,8–1,5% в год [134]. Из них на ССО приходится до 42% [75].

В нашей стране точные данные о периоперационных ССО во внесердечной хирургии отсутствуют. Известно лишь, что частота

периоперационного ИМ во внесердечной хирургии достигает 7,0% [17]. В России осуществляется более 10 млн. хирургических вмешательств в условиях стационара (66 на 1000 человек населения) [15]. Экстраполируя европейские данные статистики, можно предположить, что ежегодно в Российской Федерации у 50–75 тысяч пациентов, подвергающихся хирургическому лечению, развиваются жизнеугрожающие ССО [36].

После операций на грудной полости сердечно-сосудистые события встречаются еще чаще и достигают 9,8% случаев [47]. С ИМ ассоциировано 30–50% периоперационной летальности после торакальных операций [29, 47]. В России в 2019 г. проведено около 204 тысяч торакальных операций [15]. Данный тип вмешательств является третьим по частоте развития ИМ, уступая ангиохирургическим операциям и трансплантации органов [132]. Пневмонэктомия – резекция целого легкого – сопровождается в 2-3 раза более частыми ССО среди всех торакальных операций. [94, 152] Риск смерти после пневмонэктомии увеличивается со временем, сильно зависит от стороны операции (выше после правосторонней пневмонэктомии) и при возникновении любого послеоперационного кардиореспираторного осложнения. [165]. Доля фатальных ИМ после пневмонэктомий, согласно единичным работам, достигает 68,7% [46, 144]

Злокачественные новообразования увеличивают риск периоперационных ССО. Это обусловлено множеством факторов: большим объемом хирургического вмешательства, низким функциональным статусом пациентов из-за преимущественно пожилого возраста, «хрупкости», раковой кахексии, саркопении, нарушений нутритивного статуса и анемии, коморбидностью с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сочетанием с другими факторами высокого сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), дислипидемия), характерными для ЗНО повышенным тромбогенным риском и системным провоспалительным ответом, неоадьювантной лучевой и лекарственной противоопухолевой терапией [13, 37, 50, 77, 153].

Среди ЗНО рак лёгкого находится на первом месте по заболеваемости среди пациентов мужского пола [15, 31, 42]. Основной метод лечения НМРЛ – хирургический. Продолжающееся развитие торакальной хирургии в обеспечении менее травматичных доступов, изменение техники проведения операций и анестезиологического сопровождения позволили расширить показания к выполнению хирургических вмешательств даже у той части больных раком легкого, которые ранее расценивались как функционально неоперабельные [47]. Частота всех послеоперационных осложнений после торакотомий составляет до 30%, а смертность достигает 11-29%. 5-летняя выживаемость при раке легкого составляет не более 44% [47]. Сердечно-сосудистые осложнения при оперативном лечении рака легкого выявляются в 10–55% случаев [146, 47]. Частота ИМ после торакотомии по поводу рака легкого составляет от 0,2–0,7% до 1,2% [69, 92, 118]. Столь высокий риск ССО при раке легкого связан с агрессивными факторами злокачественности, сопутствующей коморбидной патологией, очень тесными структурно-функциональными взаимосвязями лёгких с сердцем и магистральными сосудами, большими объёмами вмешательств.

Частота и структура кардиальных осложнений хирургического лечения рака лёгкого в российской популяции исследованы в единичных работах. По результатам М.И. Давыдова (2012) частота ИМ достигала 9,8% [47]. По данным одного из региональных онкоцентров России 90% всех внезапных смертей после операций на легких связаны с исходной кардиальной патологией [40]. Остаются неизученными частота, структура ССО и факторы риска их развития в условиях регионального онкологического стационара.

## 1.2. Клинико-патогенетические аспекты сердечно-сосудистых осложнений ишемического генеза во внесердечной хирургии

Причины и ключевые звенья патогенеза ишемии и ИМ после внесердечной операции во многом еще не ясны. Основным этиологическим

фактором ишемии считается нарушение баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Главной причиной ишемического дисбаланса является стенозирующий коронарный атеросклероз. Кроме этого, в ответ на боль в области оперативного вмешательства, кровопотерю и хирургический стресс повышается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, повышается содержание катехоламинов в крови. Указанные сдвиги сопровождаются вазоспазмом, артериальной гипертензией, тахикардией, увеличением сердечного выброса, задержкой жидкости, что направлено на поддержание перфузии жизненно важных органов [100]. Все это существенно увеличивает потребность миокарда в кислороде. С другой стороны снижается его содержание в крови как вследствие вышеуказанных механизмов, так и в результате развития некардиальных интраоперационных и послеоперационных осложнений (гемодилюция, пневмония, перитонит) [135]. Анемия вследствие хирургической кровопотери усиливает ишемию миокарда и утяжеляет сердечную недостаточность [135]. При операции изменяется система гемостаза (дисбаланс факторов свертывающей и фибринолитической систем крови, активация тромбоцитов). Это повышает риск тромбообразования – основного механизма развития острого коронарного синдрома. Дополнительными факторами развития ишемии являются массивная инфузионная терапия, действие наркозных средств. На этом фоне нередко развиваются нарушения ритма и проводимости. Значимую роль играют длительность и объем оперативного вмешательства. Длительные торакальные операции относятся к группе высокого риска и являются статистически значимым фактором развития периоперационного ИМ у пациентов с поражением коронарных артерий [1, 100]. При торакальных операциях резекция или удаление целого легкого вызывает значительную дыхательную недостаточность и гипоксию по сравнению с другими операциями в связи с уменьшением легочной паренхимы, что может снизить доставку кислорода. После пневмонэктомии возрастает нагрузка на правый желудочек (ПЖ), осуществляющий весь сердечный выброс

через оставшееся легкое, что увеличивает потребность миокарда в кислороде [6, 149].

В патогенезе послеоперационного ИМ можно выделить два основных механизма: 1) разрыв, трещина или эрозия атеромы с формированием тромботической окклюзии коронарной артерии (1-й тип ИМ) и 2) длительная ишемия миокарда в результате вышеописанного дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода (2-й тип ИМ) [116]. Соотношение частоты этих типов ИМ после внесердечных операций достоверно неизвестно. В отличие от ИМ 1 типа, ключевой механизм развития ИМ 2 типа связан с длительной ишемией миокарда. По данным ряда исследований 78% всех ССО сопровождались послеоперационной ишемией от 30 до 226 минут [53, 113]. Причинами ишемии являются анемия, аритмии, гиперкатехоламинемия, гипотония или, наоборот, повышение артериального давления (АД) [98, 113]. Учитывая, что эти факторы часто сопутствуют операции и послеоперационному периоду, считается, что именно 2-й тип ИМ преобладает во внесердечной хирургии [14, 46, 98].

В настоящее время активно обсуждается связь ИМ 2 типа и ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА). Под “ИМБОКА” понимаются случаи, в которых выполнены одновременно три диагностических критерия: динамика ИМ соответствует острому повреждению миокарда согласно 4-му универсальному определению ИМ; доказанная ишемия миокарда; доказанное отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий (в том числе ангиографический стеноз <50%) [157]. Частота развития ИМБОКА варьирует от 1 до 14% [162]. Данных о распространенности ИБМОКА во внесердечной хирургии нами не найдено.

Диагностика ишемии и ИМ в послеоперационном периоде затруднена. Для послеоперационного ИМ, в отличие от ИМ в общей популяции, характерно преобладание безболевых форм (до 65,3%) и большей частотой ИМ 2 типа [135]. Типичные симптомы отсутствуют на фоне анестезии, интенсивной симптоматической терапии включая обезболивание и вентиляторную

поддержку. У большинства пациентов с периоперационным ИМ отсутствуют клинические симптомы ишемии, типичные ангинозные боли. Боли в грудной клетке, одышку связывают с послеоперационной травмой (особенно в области грудной клетки), тяжелой коморбидной патологией [46, 141]. Поэтому, обусловленное внесердечной операцией ишемическое повреждение миокарда нередко остается нераспознанным.

Особенности клиники и патогенеза периоперационных ССО при раке легкого изучены недостаточно. Не проводился анализ летальности при различных кардиальных ишемических событиях, в том числе в зависимости от объема и стороны вмешательства. Неизвестно соотношение различных типов ИМ, развившегося после оперативного лечения рака легкого, в том числе ИМБОКА. Окончательно не установлены клинико-лабораторные предикторы послеоперационного ИМ после пневмонэктомии.

## 1.3. Биомаркеры повреждения миокарда в диагностике и прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений внесердечных операций. Синдром ПМВО

Наблюдательные и специально спланированные исследования последних лет показали, что крупные внесердечные операции могут сопровождаться бессимптомным повышением маркеров повреждения миокарда (прежде всего, сТр), что встречается в десятки раз чаще, чем явный послеоперационный ИМ. В 2014 г. группой исследователей по результатам многоцентрового испытания VISION (Vascular Events in Non-cardiac Surgery Patients Cohort Evaluation) (Botto F., et al., 2014) для обозначения этого феномена был предложен специальный термин - повреждение миокарда после внесердечных операций (ПМВО), что означает вызванное ишемией поражение миокарда, которое развивается в первые 30 суток после вмешательства, может приводить или не приводить к некрозу миокарда и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Были сформулированы концепция ПМВО, его

определение и критерии диагностики, выявлена высокая прогностическая значимость повышения сТр [122]. Таким образом, понятие ПМВО более широкое, чем послеоперационный ИМ, и включает другие проявления ишемии, не связанные с некрозом миокарда. В большинстве случаев ПМВО не сопровождается типичным болевым синдромом (в 3,2 – 6,0%) [121].

Как видно, в основе диагностики ПМВО лежит лабораторный метод – оценка периоперационной динамики сТр, что предполагает его рутинный мониторинг. Выбор конкретного биомаркера и пороговые его уровни для диагностики синдрома определялись протоколами различных исследований. Поэтому общепринятых критериев диагностики ПМВО до сих пор не существует. В одном из ретроспективных когортных исследований, в котором изучались 52000 хирургических пациентов, в качестве маркера был принят сТр I (сТрI), а критерием диагностики ПМВО – его концентрация в крови после операции >0,2 нг/мл [107]. В другом проспективном исследовании принимался уровень сТрI ≥0,06 мкг/л [121]. В исследовании VISION (2014) в качестве биомаркера повреждения миокарда применялся сТрТ (сТрТ) 4-го поколения с пороговым значением ≥0,03 нг/мл [123]. В работе Biccard B.M. (2018) использовался тот же подход [120]. Именно данный критерий ПМВО (сТрТ ≥0,03 нг/мл, вероятно обусловленный ишемией) был взят за основу Европейскими сообществами анестезиологов и интенсивной помощи для использования в клинической практике [160]. В протоколе испытания MANAGE (2018) единый критерий отсутствовал. Учитывалось любое значение сТр выше верхнего референсного предела для используемой в данном центре тест-системы [82]. После внедрения высокочувствительных сТр в практику, они также стали использоваться в диагностике ПМВО [60]. Учитывая, что вч-сТр может повышаться и в ситуациях, не связанных с ишемией миокарда, увеличивается вероятность его обнаружения до операции. При таких обстоятельствах большее диагностическую точность будет иметь периоперационная динамика биомаркера. В работе Puelacher C. и соавт. (2018) -

ПМВО диагностировали при увеличении вч-сТр после вмешательства более чем на 14 нг/л [141].

Распространенность ПМВО различается в зависимости от способа диагностики и типа хирургического вмешательства от 4,6-22% при использовании невысокочувствительного сТр [109, 120, 121, 122, 141] и до 53% при применении вч-сТр [58, 60, 142]. Связь частоты ПМВО с типом и объемом операции изучена недостаточно.

Основной причиной введения понятия ПМВО как самостоятельного клинико-лабораторного синдрома явилось выявление его тесной взаимосвязи с прогнозом пациентов в послеоперационном периоде, даже при бессимптомном повышении сТр. В исследовании POISE у 5% пациентов (415 из 8351) развился послеоперационный ИМ, тогда как у 697 (8,3%) отмечалось повышение сТр или КФК-МВ без электрокардиографических и клинических признаков ИМ [74]. При этом выявление синдрома, наряду с сепсисом и массивными кровотечениями, было ассоциировано с увеличением риска как краткосрочной, так и одногодичной послеоперационной летальности и может объяснить до 44,9% смертей [60]. На первом этапе исследования VISION повреждение миокарда обнаруживали при помощи невысокочувствительного сТрТ [123]. Частота ПМВО по сТрТ ≥0,03 нг/мл составила 8,0% (1200 из 15065 пациентов). Шансы возникновения тяжелых ССО у пациентов с ПМВО были выше в 4,7-14 раз. 30-дневная летальность при ПМВО составила 9,8%, в то время как в группе без повышения сТрТ – 1,1%. Уровень летальности увеличивался по мере нарастания послеоперационного сТрТ [122]. Результаты проспективного наблюдательного исследования, проведенного в Индии, совпали с данными VISION о взаимосвязи летальности и степени повышения сТр: смертность в группе больных с сТрI ≥1 нг/мл была в 6,8 раза выше (26%), чем в группе с сТрI <0,09 нг/мл (5%). В когорте, состоящей из 750 пациентов в возрасте ≥50 лет, уровень сТрI >0,1 нг/мл был сопряжен с увеличением риска общей смерти в 4 раза в течение 6 месяцев после хирургического вмешательства [168].

Значимость повышения сТр в прогнозе летальности подтверждена в субанализе исследования ENIGMA II (2018), где отмечено увеличение шанса развития летального исхода у таких пациентов в 3,4 раза. Важно отметить, что максимальная смертность — 25,9% – быля связана с некардиальными осложнениями внесердечной операции [170]. На 2-ом этапе проекта VISION (2017) была уточнена прогностическая роль вч-сТрТ у 21842 пациентов пожилого возраста, подвергшихся хирургическому лечению. Частота ПМВО достигала 18%. Начиная с уровня вч-сТрТ 5 нг/л тридцатидневная летальность нарастала как при симптомном повышении вч-сТрТ, так и при изолированной “тропонинемии” (отношения шансов 5,0 и 3,2, соответственно). Прогноз зависел и от динамики вч-сТрТ: прирост вч-сТрТ после операции на 5 нг/л и более от исходного, равно как и между двумя послеоперационными его уровнями, в пять раз увеличивало вероятность неблагоприятного исхода. Риск смерти при повышении вч-сТрТ был сопоставим с таковым при сепсисе и мозговом инсульте [74].

Прогностическая значимость ПМВО подтверждена систематическими обзорами и метаанализами. Один из них, объединивший 169 исследований и более 500 тысяч хирургических вмешательств, убедительно продемонстрировал увеличение при периоперационном повреждении миокарда относительного риска как краткосрочной, так и одногодичной летальности (в 8,3 раза и в 4,1 раза, соответственно) [124].

Патогенез изолированного подъема биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных операций исследован недостаточно. При анализе результатов когортных исследований, где предметом изучения были взаимосвязи высокого сТр с неблагоприятными исходами, был выяснен один из механизмов развития кардиального ишемического повреждения миокарда – дисбаланс доставки и потребления кислорода, лежащий в основе вышеописанного патогенеза ИМ 2-го типа. Как показала практика использования высокочувствительных тропониновых тест-систем, увеличение тропонинемии может произойти и без гибели кардиомиоцитов. Причинами

могут явиться образование продуктов протеолитической деградации сТр, повышенная проницаемость мембран кардиомиоцитов, выход из клеток мембранных везикул, содержащих сТр, апоптоз и минимальный некроз кардиомиоцитов. Внедрение высокочувствительных методов определения тропонинов увеличило диагностические возможности использования этих биомаркеров [49, 70]. Обнаружена следующая закономерность: существенное увеличение сТр было ассоциировано преимущественно с сердечно-сосудистой смертностью, поскольку такая динамика биомаркера характерна для ишемического некроза миокарда. Однако минимальный прирост сТр больше был связан с иными, некардиальными осложнениями операции (сепсисом, пневмонией, несостоятельностью анастомоза, кровотечением) [104].

Среди прочих биомаркеров в диагностике ПМВО и прогнозировании неблагоприятных событий, в том числе смертности, наиболее изучен BNP или NT-proBNP. Включение повышенного NT-proBNP в скорректированный индекс сердечного риска значительно повышало точность прогноза послеоперационного ИМ, но не ПМВО [132]. Метаанализ, включавший 18 исследований и 2179 пациентов, показал, что при повышении NT-proBNP шанс развития ИМ и смертельного исхода в течение 30 и 180 суток после внесердечного вмешательства увеличивается в 3,7 и 2,2 раза, соответственно [145]. Таким образом, есть основания предполагать, что повышение NT-proBNP имеет высокую значимость в прогнозе неблагоприятных исходов во внесердечной хирургии.

МВ-фракция КФК содержится в большом количестве в сердечной мышце, проявляет максимальную активность в крови через 20 часов после развития некроза миокарда. Уровень КФК-МВ выше 99-го процентиля верхнего референсного предела может свидетельствовать о наличии ИМ [98]. Большинство исследований биомаркера КФК-МВ проводились в кардиохирургии и среди пациентов, подвергающихся реваскуляризации миокарда. Во внесердечной хирургии КФК-МВ изучался в единичных работах для оценки повреждения миокарда после вмешательств на сосудах. В

небольшом исследовании из 65 пациентов, проанализирована взаимосвязь между уровнем КФК-МВ и клиническими признаками или симптомами повреждения миокарда. Было высказано предположение, что вместо любого высвобождения сТр, потенциально являющегося диагностическим признаком инфаркта миокарда, следует определить диагностический порог, соответствующий значительному повреждению миокарда. Было обнаружено, что уровень сТрI выше 0,68 мкг/л соответствует клиническому диагнозу ИМ, пороговый уровень КФК-МВ для диагностики ИМ - 40,4 МЕ/л [151]. В торакальной хирургии динамика КФК-МВ ранее не изучалась.

Другой биомаркер повреждения миокарда – БСЖК – продемонстрировал преимущество перед качественным тестом на сТрI в диагностике ИМ в проведенном многоцентровом исследовании «ИСПОЛИН» (ИСследование ПО изучению кЛИНической эффективности ранней диагностики острого ИМ с помощью БСЖК) [26]. Во внесердечной хирургии прогностичнеская значимость динамики этого биомаркера не изучалась.

Прогностическим значением для ПМВО могут обладать липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 — маркер системного воспаления и атерогенеза [73], копептин — маркер эндогенного стресса [116].

Роль биомаркеров в прогнозировании ССО исследовалась у пациентов с ЗНО. Повышение сТр по данным многоцентровых исследований является независимым фактором риска ССО и смертности у онкологических пациентов. В исследовании из 4632 онкологических пациентов при длительном (до 22 лет) проспективном наблюдении повышение уровня уровня сТрТ >0,05 мкг/л – увеличивало относительный риск смертности в 2,08 раза (95% ДИ 1,83 – 2,34, p<0,001), повышение NT-proBNP >900 пг/мл увеличивало относительный риск смертности в 2,95 раза (95% ДИ 2,28 – 3,82, p<0,001) [145].

В одной из работ отечественных авторов выявлено независимое прогностическое значение предоперационного NT-proBNP у онкологических пациентов с различными по объему торако-абдоминальными операциями [34].

Несмотря на проведенные исследования в данной области, до конца не раскрыты причины взаимосвязей увеличения послеоперационной летальности, как краткосрочной, так и долгосрочной, и субклинического повышения биомаркеров повреждения миокарда. У хирургических пациентов из-за большого разброса данных пороговое значение биомаркеров повреждения миокарда окончательно не определено [142, 145]. Неизвестны взаимосвязи объема операции (удаления целого легкого или его части) и локализации вмешательства с изменением уровня биомаркеров повреждения миокарда. Динамика маркеров повреждения миокарда, в том числе БСЖК, после пневмонэктомии по поводу НМРЛ и их предсказательная ценность практически не изучены.

## 1.4. Особенности оценки периоперационного сердечно-сосудистого риска у больных раком легкого

Важным компонентом предоперационной подготовки явилось прогнозирование риска кардиальных осложнений внесердечных вмешательств. Алгоритмы стратификации риска изложены в ряде клинических рекомендаций и включают несколько этапов: оценка риска операции, оценка клинического риска со стороны пациента, оценка функционального состояния пациента с помощью проведения неинвазивных тестов [35, 53, 102]

### *1.4.1. Оценка хирургического и анестезиологического риска у пациентов с ЗНО*

Вмешательства при наиболее распространенных опухолях в силу своей обширности отнесены к категории высокого риска 30-дневной сердечно-сосудистой смертности или ИМ (>5%). К ним относятся операции по удалению пищевода, пневмонэктомии, панкреато-дуоденальные резекции, резекции печени, цистэктомии, адреналэктомии.

При оказании анестезиологической помощи для оценки физического статуса пациента наиболее часто используется классификация, предложенная

Американским обществом анестезиологов (ASA), учитывающая тяжесть состояния пациента перед операцией. В 2020 г. ASA опубликовало обновленную версию, которая учитывает физический статус взрослых, детей и беременных.

### *1.4.2. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с ЗНО*

Специальные шкалы оценки риска периоперационных ССО в онкохирургии не разработаны. В то же время в когортах онкологических пациентов изучалась прогностическая значимость ранее известных систем стратификации риска.

Первый индекс оценки риска ССО для некардиохирургических операций – CRI – был разработан командой во главе с L. Goldman и включал в себя в себя 9 переменных: возраст >70 лет, ИМ в последние 6 месяцев, застойная сердечная недостаточность, аортальный стеноз, аритмия (кроме синусовой или предсердной экстрасистолии), желудочковая экстрасистолия (5 в минуту и более), общее состояние, экстренное оперативное вмешательство, операция на брюшной или грудной полости или аорте [142]. Позднее этот вариант был пересмотрен и упрощен. Индекс стал включать шесть сопоставимых по значимости факторов и стал называться «пересмотренный индекс кардиального риска» (Revised Cardiac Risk Index – RCRI), или «индекса Lee» (табл. 1). RCRI определяет риск ИМ, отека легких, фибрилляции желудочков, остановки сердца или полной атриовентрикулярной блокады, а также 30-дневную летальность после некардиохирургических вмешательств.

В соответствии с общей суммой баллов определяется риск кардиальных осложнений в течение 30 суток после операции: 0 баллов соответствует 0,4% риска, 1 балл – 0,9%, 2 балла – 7%, 3 и более баллов – 11%.

Вместе с тем шкала RCRI не продемонстрировала приемлемой предсказательной способности у онкологических пациентов. Например, при хирургическом лечении рака легкого реальное количество больших ССО не соответствовало предсказанному по RCRI [155].

С учетом вышеизложенных ограничений более точными в онкохирургии могут явиться системы стратификации риска, учитывающие не только сведения о клиническом состоянии пациента, но и характеристики хирургического вмешательства, такие как ACS NSQIP. Эта шкала включает виды хирургических операций и 21 показатель для вычисления риска ССО, а также летального исхода, развития пневмонии, хирургической инфекции и других осложнений.

Таблица 1 - Оценка операционного риска по индексу RCRI

| Фактор риска сердечно-сосудистых осложнений | Баллы |
|---|---|
| Хирургическое вмешательство высокого риска:<br>— аневризма брюшного отдела аорты;<br>— периферические сосудистые операции;<br>— торакотомия;<br>— большие абдоминальные операции; | 1 |
| Застойная хроническая сердечная недостаточность | 1 |
| ИБС | 1 |
| Цереброваскулярные заболевания: Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе | 1 |
| Наличие инсулинзависимого сахарного диабета | 1 |
| Хроническая болезнь почек (креатинин сыворотки крови >2,0 мг/дл или скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 $м^2$) | 1 |

Внешняя валидация калькулятора ACS NSQIP по нескольким направлениям онкохирургии продемонстрировала неоднозначные результаты. В частности, для гинекологической онкологической лапаротомии шкала хорошо прогнозировала кардиальные осложнения, смертельные исходы и почечную недостаточность, но не позволяла точно предсказать большинство других осложнений. После операций по поводу нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта индекс плохо прогнозировал такие осложнения,

как инфекция области хирургического вмешательства, повторное вмешательство и госпитализация [155]. Сотрудничеством Национального онкологического центра NSQIP по онкологии (Oncology NSQIP National Cancer Centre Collaborative) была предпринята попытка увеличить предсказательную точность ACS NSQIP путем добавления связанных с онкологией переменных (предшествующая операция в той же зоне или химиолучевая терапия). Однако добавленные переменные не улучшили качество оценки прогноза [156].

Шкала ThRCRI разработана на основе шкалы RCRI при операциях по поводу НМРЛ. В данной модели, в сравнении с индексом RCRI, меньше клинических предикторов и учтен объем операции. С ее помощью в изученной когорте больных удалось ранжировать риск кардиальных осложнений от 1,5% (при 0 баллов) до 23% (при >2,5 баллов) (табл. 2) [150].

Таблица 2 – Критерии оценки риска по шкале ThRCRI

| Критерий | Количество баллов |
|---|---|
| ИБС в анамнезе | 1,5 |
| Цереброваскулярная болезнь в анамнезе | 1,5 |
| Креатинин сыворотки >2 мг/дл (177 мкмоль/л) | 1 |
| Пневмонэктомия | 1,5 |
| Класс A: 0 баллов. Риск сердечных осложнений 1,5% (низкий)<br>Класс B: 1–1,5 балла. Риск сердечных осложнений 5,8% (умеренный)<br>Класс C: 2–2,5 балла. Риск сердечных осложнений 19% (высокий)<br>Класс D: >2,5 балла. Риск сердечных осложнений 23% (очень высокий) | |

В дальнейшем ThRCRI валидирована на двух внешних популяциях [92, 95]. Продемонстрирована её возможность предсказывать не только риск периоперационных ССО, но и отдаленную выживаемость пациентов, а также летальность от сердечных причин. Разработан алгоритм предоперационного обследования больных с НМРЛ с использованием данного индекса (рис. 1) [156].

При ThRCRI <2 дальнейшего исследования сердечно-сосудистой системы не требуется, однако проводится оценка респираторной функции. Значение ThRCRI ≥2 указывает на увеличение периоперационного кардиального риска и предполагает обследование у кардиолога с проведением дополнительных неинвазивных диагностических тестов в соответствии с общим алгоритмом AHA/ACC 2014 г. Это единственная из систем стратификации кардиального риска, включенная в действующие рекомендации периоперационной оценки риска у больных раком легкого [143].

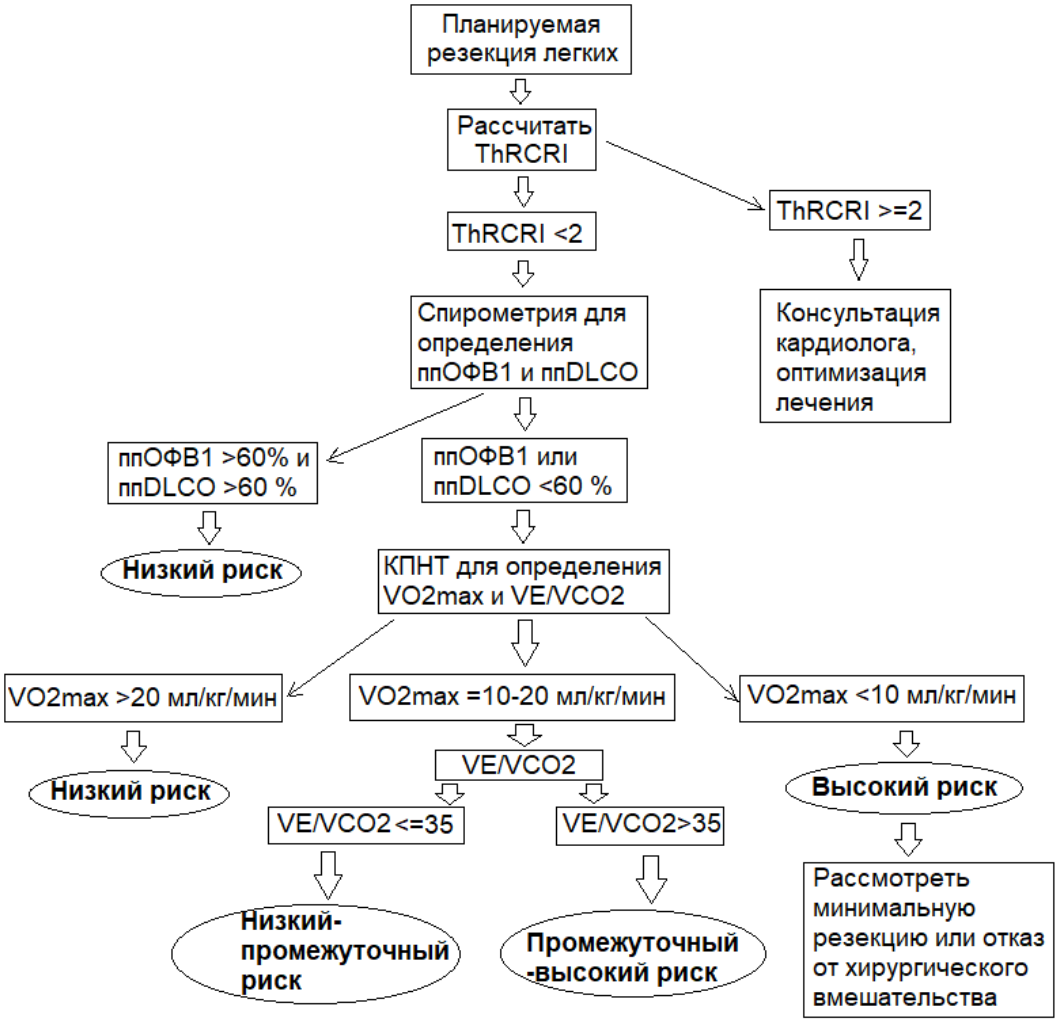


Рисунок 1 - Алгоритм оценки риска сердечно-сосудистых осложнений резекции легких у пациентов с раком легкого.

Примечание: ThRCRI – Thoracic Revised Cardiac Risk Index; ппОФВ1 – предсказанный послеоперационный объем форсированного выдоха за 1 с; ппDLCO – предсказанная послеоперационная диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КПНТ – кардиопульмональный нагрузочный тест; VO2max – пиковое потребление кислорода; VE/VCO2 - вентиляционный эквивалент по углекислому газу (адапт. по M. Salati, 2016).

### *1.4.3. Оценка функционального статуса пациентов с ЗНО*

Общие подходы к оценке функционального статуса у пациентов с ЗНО не отличаются от таковых у хирургических пациентов без ЗНО. С этой целью в онкохирургии наиболее часто используется опросник Duke Activity Status Index (DASI) [129]. После оценки функционального состояния, выраженного в MET, дальнейшая тактика ведения пациента определяется в соответствии с общим алгоритмом AHA/ACC 2014 г. [53].

Наиболее точную оценку функционального состояния обеспечивает кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ). С помощью теста оценивается толерантность к физической нагрузке, а также ряд клинически и прогностически значимых показателей: пиковое потребление кислорода, анаэробный порог, вентиляционный эквивалент по углекислому газу ($VE/VCO_2$) [23]. В Рекомендациях по оценке кардиального риска и ведению пациентов во несердечной хирургии Европейского кардиологического общества 2014 г. и Канадского кардиоваскулярного общества 2017 г. проведение КПНТ с целью стратификации риска послеоперационных осложнений и смертности не предусмотрено. В соответствии с рекомендациями AHA/ACC 2014 г. проведение КПНТ может рассматриваться (IIb B) у пациентов, подлежащих операциям высокого хирургического риска, у которых функциональное состояние неизвестно [53].

Более широкое использование КПНТ может рассматриваться при оценке риска кардиальных событий и смертности после торакотомий. Это связано с тем, что показатели КПНТ отражают не только коронарный, но и легочный функциональный резерв, ассоциированы с прогнозом как кардиальных, так и легочных послеоперационных осложнений [53]. Прогностическая ценность КПНТ увеличивается по мере ухудшения легочной функции после операции. В действующих рекомендациях American College of Chest Physicians (ACCP) 2013 г. [143] проведение КПНТ с определением $VO_2max$ рекомендуется пациентам с

раком легкого и предсказанным послеоперационным объемом форсированного выдоха за 1 с (ппОФВ1) <30% или предсказанной послеоперационной диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) <30% (1 B). В алгоритме, предложенном M. Salati в 2016 г., критерием проведения КПНТ является ппОФВ1<60% или ппDLCO <60%. При $VO_2$<10 мл/кг/мин или VE/VCO2>35 (по результатам КПНТ) риск сердечно-легочных осложнений хирургического вмешательства и смерти считается высоким, в связи с чем рекомендуются минимально инвазивные хирургические вмешательства или нехирургические методы лечения (см. рис. 1) [156].

«Низкотехнологичные» функциональные тесты (лестничная проба, тест шестиминутной ходьбы, тест прерывистой челночной ходьбы) могут использоваться в качестве первого скрининга с физической нагрузкой. При проведении лестничной пробы у пациентов с предстоящей резекцией легкого подъем менее чем на 12 м (<3 пролетов) был связан с 2-кратным и 13-кратным увеличением частоты послеоперационных осложнений и смертности. Тест шестиминутной ходьбы широко распространен в периоперационной стратификации риска резекции легкого. Тест прерывистой челночной ходьбы также может использоваться, особенно у пациентов с сопутствующей ХОБЛ. Согласно рекомендациям ACCP 2013 г. пациентам с раком легкого проведение лестничной пробы или теста прерывистой челночной ходьбы показано при нахождении ОФВ1 или предсказанной послеоперационной DLCO в диапазоне от 30% до 60% (1 C). Если по результатам проб дистанция челночной ходьбы <400 м или высота подъема в лестничной пробе <22 м, показано проведение КПНТ [143]. В других алгоритмах целесообразность их проведения не установлена.

### *1.4.4. Роль биомаркеров повреждения миокарда в оценке риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений и летальности у пациентов с ЗНО*

Прогностическое значение повышения биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных операций изложено в разделе 1.3. В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества анестезиологов и интенсивной терапии, опубликованных в 2022 г., у пациентов с высоким риском послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, рекомендована оценка сТр перед операцией и через 48–72 ч после обширной операции (IIb). У пациентов с промежуточным и высоким риском, имеющим сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (включая возраст ≥ 65 лет) или симптомы, указывающие на сердечно-сосудистые заболевания, рекомендуется определять сТр до операции, а также через 24 ч и 48 ч после нее [102]. Скрининг биомаркеров повреждения миокарда у всех пациентов проводить не рекомендуется (III C) [53]. В клиническом руководстве по ведению пациентов, подвергающихся внесердечным операциям Канадского кардиоваскулярного общества 2017 г. впервые предложено оценивать уровень сТр в первые 2-3 суток после внесердечной операции в следующих случаях: при BNP ≥92 мг/л или NT-proBNP ≥300 мг/л перед операцией и/или индексе RCRI, равном 1 баллу и более и/или в возрасте от 45 до 64 лет в сочетании с кардиоваскулярной патологией или в возрасте ≥65 лет с высокой градацией силы рекомендации и умеренным качеством доказательств (1 B) [67]. Возможно, такой тактики следует придерживаться и у пациентов с ЗНО.

С учетом полученной информации определяется оптимальная тактика хирургического лечения ЗНО. У пациентов с высоким риском ССО она должна приниматься на междисциплинарном консилиуме с учетом срочности и тяжести операции, коморбидной патологии пациента [156].

На сегодняшний день следующие аспекты проблемы предоперационной оценки сердечно-сосудистого риска в онкохирургии остаются до конца не разрешенными. Во-первых, не разработаны валидированные на больших когортах общепринятые алгоритмы и шкалы стратификации риска пациентов с различными ЗНО, которые должны быть заложены в основу систем поддержки

принятия врачебных решений. Во-вторых, предлагаемые методы оценки функционального статуса (кардиопульмональный нагрузочный тест, метод диффузионной способности легких по монооксиду углерода) недоступны в большинстве региональных онкоцентров из-за высокой стоимости, а прогностическое значение «низкотехнологичных» функциональных тестов окончательно не установлено. В-третьих, не проводилась валидация шкал оценки риска ССО и смерти после пневмонэктомии, например, RCRI, ThRCRI, ACS NSQIP, у больных раком легкого в российской популяции.

## 1.5. Профилактика и лечение периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

За последние два десятилетия периоперационная кардиопротекция являлась предметом изучения во многих исследованиях. Однако выбор оптимальной медикаментозной превентивной терапии во внесердечной хирургии по-прежнему ограничен бета-адреноблокаторами (БАБ), статинами и аспирином.

Главной предпосылкой к применению БАБ в до и послеоперационном периоде явилась способность препаратов данного класса защитить миокард от чрезмерного действия катехоламинов в условиях хирургического стресса. Так, известными эффектами БАБ являются урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение сократимости миокарда, удлинение диастолы, перераспределение коронарного кровотока и, как результат, уменьшение потребности миокарда в кислороде. Значимым является антиаритмический и антигипертензивный эффект БАБ [53, 88, 102]. Результаты работ по проблеме БАБ во внесердечной хирургии, включая крупнейшее контролируемое рандомизированное исследование POISE (2008), продемонстрировали снижение риска нефатального ИМ при назначении БАБ перед операцией. Однако при этом возрасталя общая смертность, частота ишемических инсультов, случаев артериальной гипотензии и брадикардии [88, 133]. В этой

связи прием БАБ рекомендуется продолжить в периоперационный период, если они принимались ранее (I B). Стартовая терапия БАБ в течение суток перед операцией не показана (класс III) [53, 102].

Статины были изучены в многоцентровом рандомизированном исследовании DECREASE-III в 2009 г. Результаты показали, что при приеме флувастатина в дозе 80 мг в два раза реже развивались ишемия миокарда, нефатальный ИМ или сердечно-сосудистая смерть [96]. Вследствие плеотропных эффектов статинов – подавления перекисного окисления липидов, улучшения функции эндотелия, снижения активности матриксных металлопротеиназ и воспаления – происходит стабилизация атеросклеротической бляшки и снижается вероятность ее разрыва при хирургическом стрессе. Отсутствуют данные об учащении нежелательных явлений при приеме статинов у больных, подвергающихся хирургическим вмешательствам. Однако до сих пор не установлены оптимальные целевой уровень липидов и продолжительность приема статинов перед операцией. В соответствии с актуальными рекомендациями Европейского общества кардиологов прием статинов показан пациентам, уже их принимающим (I C). Целенаправленное назначение статинов следует рассмотреть только перед ангиохирургическим вмешательством (IIa B) [102].

Аспирин тормозит агрегацию тромбоцитов и формирование тромба, что объясняет его способность предотвращать развитие ССО. Общепринятой позиции в отношении приема аспирина в предоперационном периоде на сегодняшний день не существует. В крупном исследовании POISE-2 (Perioperative Ischemic Evaluation 2, 2014), включавшем более 10000 хирургических пациентов, не получено доказательств снижения частоты ССО и смертности при приеме аспирина. При этом риск больших геморрагических событий увеличивался на 23% [75]. Ведение пациентов, принимающих антитромботические препараты, которым планируется хирургическое вмешательство, должно учитывать связанный с этим риск кровотечения и тромбоза. Специальное назначение аспирина или двойной антитромбоцитарной

терапии аспирином и блокатором $P_2Y_{12}$ рецепторов перед вмешательством не рекомендовано [53, 102].

Коронароангиография и превентивная коронарная реваскуляризация - коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство перед внесердечными хирургическими вмешательствами не доказали свою эффективность [78, 154]. Не существует проспективных рандомизированных исследований, где бы изучалось превентивная значимость реваскуляризация миокарда у онкологических больных. В исследовании А. Н. Сумина и соавт. (2020) при целенаправленном обследовании кардиологом всей когорты онкологических пациентов инвазивная коронароангиография в предоперационном периоде проводилась в 21,6%. случаев. При обнаружении значимого поражения коронарных артерий (6,8% случаев) реваскуляризация миокарда до хирургического вмешательства была произведена у 4% пациентов, что позволило снизить число кардиальных периоперационных осложнений [37]. В настоящее время рутинная превентивная реваскуляризация перед операцией не рекомендуется (III) [102]. У онкологических больных, при выборе тактики по реваскуляризации миокарда, вероятно, следует использовать рекомендации Европейского кардиологического общества [102].

Вышеописанные методы изучались как средства снижения риска послеоперационного ИМ или сердечно-сосудистой смертности. В то же время сегодня нет ни одного рандомизированного контролируемого исследования по лечению послеоперационного ИМ. В единичных наблюдательных исследованиях показана эффективность БАБ, статинов и ацетилсалициловой кислоты в снижении тридцатидневной летальности больных с послеоперационными ишемией и ИМ[135]. Не разработаны протоколы экстренной реваскуляризации пациентов с послеоперационным ИМ. Необходимость таких документов обусловлена тем, что стандартные подходы к лечению ИМ (например, системный тромболизис) не могут использоваться у хирургических больных в силу высокого риска осложнений. Отсутствуют основанные на доказательствах рекомендации по чрескожным коронарным

вмешательствам у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся внесердечным хирургическим операциям.

Методы профилактики и лечения бессимптомного повышения биомаркеров повреждения миокарда в рамках ПМВО также не разработаны. Проведены единичные исследования на эту тему.

Так, в небольшом контролируемом рандомизированном исследовании изучена эффективность предоперационного назначения Коэнзима Q10 пациентам, перенесшим плановую операцию на сосудах. С этой целью 123 пациента были рандомизированы для приема коэнзима Q10 (400 мг/день) или плацебо в течение трех дней до операции. Пациенты с повышенным NT-proBNP имели более высокую частоту повреждения миокарда (58% против 20%; p <0,01) и более длительное пребывание в стационаре (4,4 ± 3,8 против 2,8 ± 3,2 дня; p <0,02), по сравнению с лицами без повышения NT-proBNP. На фоне приема Коэнзима Q10 уровень NT-proBNP вырос в меньшей степени [128].

В 2020 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования PIXIE (Prevention of Myocardial Injury in Non-cardiac Surgery), где изучались возможности дистантного ишемического прекондиционирования в профилактике ПМВО у больных после неотложного хирургического лечения перелома шейки бедра. Пациентам в начале анестезии проводилась прерывистая компрессия плеча тонометрической манжетой. Первичной конечной точкой было возникновение в течение года после операции серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Риск развития ПМВО (в виде бессимптомного повышения биомаркеров повреждения миокарда) на фоне удаленного ишемического прекондиционирования снизился на 45% (ОР 0,55; 95%ДИ 0,37-0,80; p=0,002).

Влияние статинов на частоту ПМВО исследовалось у 2845 пациентов из когорты VISION. Прием статинов перед операцией был ассоциирован со снижением на 17% риска комбинированной конечной точки, включавшей ПМВО (в виде повышения биомаркеров повреждения миокарда), инсульт и общую смертность [56].

Многообещающим направлением профилактики ПМВО является оптимизация метаболизма миокарда при использовании миокардиальных цитопротекторов. Доказано, что дополнительное назначение триметазидина способно улучшить функцию и уменьшить повреждение миокарда при его реваскуляризации [11, 75, 122]. Ранолазин, избирательно ингибируя поздние натриевые каналы, предотвращает перегрузку внутриклеточными ионами кальция, в итоге уменьшает сократимость, жесткость стенки миокарда, снижает нарушения желудочковой реполяризации при ишемии, вследствие чего повышается толерантность к физической нагрузке и уменьшается частота приступов стенокардии [64]. В настоящее время проводится рандомизированное клиническое исследование, целью которого является изучение возможности ранолазина предотвращать повреждение миокарда после внесердечных операций [131].

В ретроспективном исследовании “случай-контроль” добавление к терапии пациентам с ПМВО как минимум одного препарата (статина, антиагреганта, БАБ или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента) приводило к снижению риска ИМ, острой сердечной недостаточности и необходимости коронарной реваскуляризации на 37% [91]. На этом основании Канадским кардиоваскулярным обществом впервые дана рекомендация начать длительный прием аспирина и статина в случае ПМВО или послеоперационного ИМ [67].

Целью пилотного исследования INTREPID являлся анализ сердечно-сосудистых событий у пациентов с повреждением миокарда после обширных несердечных операций и оценка эффективности и безопасности антитромбоцитарного препарата тикагрелор по сравнению с аспирином. В настоящее время исследование не завершено [161].

В недавно завершившемся исследовании MANAGE (The Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery, 2018) – первом специально спланированном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании по лечению ПМВО – была доказана

способность дабигатрана (прямого перорального антикоагулянта - ингибитора тромбина) в дозе 110 мг 2 раза в сутки снижать риск серьезных сосудистых осложнений у пациентов с ПМВО без повышения риска массивного кровотечения. В исследовании участвовали 1754 пациента с ПМВО в возрасте ≥45 лет. Длительность наблюдения составила от 4 месяцев до 2 лет. В результате исследования произошло снижение относительного риска серьезных сосудистых осложнений на 28% у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с группой плацебо (относительный риск (ОР) 0,72[0,55-0,93], p=0,012). Комбинированная конечная точка безопасности (массивное кровотечение или жизнеугрожающее или в жизненно важном органе) в группах вмешательства и плацебо встречалась одинаково часто (в 3% и 4%, соответственно, ОР 0,92[0,55-1,53]) [79].

Специально спланированных исследований по профилактике и лечению синдрома ПМВО у пациентов с раком легкого не проводилось. Влияние миокардиальных цитопротекторов на частоту и тяжесть повреждения миокарда на фоне торакальных операций ранее не изучалось.

# **ГЛАВА 2.** МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Дизайн исследования

Объект исследования – пациенты с НМРЛ, подвергшиеся резекции легких в торакальном хирургическом отделении ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер» (главный врач – к.м.н. Р.А. Зубков). Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г.)

Протокол исследования одобрен комитетом по этике научных исследований ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

На 1-ом, ретроспективном, этапе работы изучена частота и структура ишемических событий после хирургического лечения за 10-летний период. Учитывали следующие послеоперационные события: ИМпST, ИМбпST и острую ишемию миокарда по ЭКГ. Всего с этой целью проанализированы истории болезни 2051 пациента.

Далее мы сопоставили клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные показатели у пациентов с выявленными ретроспективно послеоперационным ИМ и ишемией миокарда (n=56) и в контрольной группе, сформированной методом «случай-контроль». Группа «контроля» в количестве 130 человек была сформирована из пациентов без послеоперационных ишемических событий, сходных по полу и возрасту, из примерного расчета 2:1. Выявлялись факторы риска и разрабатывалась прогностическая модель развития ишемических осложнений.

На втором, проспективном, этапе работы у 82 мужчин, подвергшихся пневмонэктомии, рассчитывали степень изменения биомаркеров повреждения миокарда через 24 и 48 часов после операции, а также доли пациентов (%), у которых отмечен их прирост. Учитывали случаи ишемии/ишемического

повреждения миокарда, выявленные электрокардиографически, и сопоставляли их с послеоперационными уровнями изучаемых биомаркеров. Оценивали значимость периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда, а также других клинико-лабораторных показателей в прогнозе летальности. Первичная конечная точка была определена как смерть от любой причины. Период наблюдения после хирургического вмешательства составлял 180 суток.

В интервенционной части данного этапа изучали влияние триметазидина МВ на динамику биомаркеров повреждения миокарда у больных НМРЛ в сочетании с ИБС, подвергающихся вмешательствам в объеме лобэктомии и пневмонэктомии. Общее количество пациентов составило на данном этапе 72: 35 – вновь набранных в группу вмешательства и 37 – в группе контроля (из них 24 – из общего числа 82 пациентов, подвергшихся пневмонэктомии на предыдущем этапе исследования, и 13 вновь набранных пациентов после лобэктомии).

Всего, таким образом, проведен ретроспективный анализ 2051 истории болезни. В проспективный этап исследования включено 130 человек. Суммарно на всех этапах исследования были изучены данные 2181 пациентов. Схема исследования представлена на рисунке 2.

Рисунок 2 – Дизайн исследования.

## 2.2. Материалы исследования. Характеристика обследованных лиц

### *2.2.1. Материалы исследования и характеристика обследованных лиц на ретроспективном этапе исследования*

Требуемый минимальный объем выборки рассчитывался по формуле M. Bland [65]:

$$n = \frac{15.4 \times p_1 \times (100 - p_1)}{W^2},$$

где $P_1$ - предполагаемое значение ожидаемой частоты явления в %, W - ширина доверительного интервала, равная удвоенному значению предельно допустимой ошибки. При ожидаемой частоте кардиальных ишемических событий $P_1$=5% и предельно допустимой ошибке 1% расчетный размер выборки составил 1830 человек.

Нами проведен ретроспективный анализ сплошной выборки 2051 историй болезни пациентов ГБУЗ “Областной онкологический диспансер”, подвергшихся хирургическому лечению НМРЛ в 2009-2018 гг. Таким образом, объем выборки на первом, ретроспективном, этапе исследования может считаться достаточным для получения статистически значимых результатов.

Критериями включения были возраст старше 18 лет, операбельный НМРЛ, хирургическое вмешательство в объеме торакотомии. Из 2051 человек мужчин было 1373 (66,9%), женщин – 678. Средний возраст пациентов составил 65,5 (56; 65) лет. Плоскоклеточный рак легкого был у 948 (46,2%), аденокарцинома – у 880 (42,9%), другие типы немелкоклеточного рака 223 (10,9%). Пневмонэктомия проведена у 714 человек, лобэктомия - у 1132, правосторонняя билобэктомия - у 87, атипичная резекция - у 118. В дальнейшем при анализе результатов пациенты с лобэктомией, билобэктомией и атипичной резекцией были объединены в группу лобэктомий (n=1337). С I или II стадией рака прооперированы 872 пациента, с III или IV стадией - 1179.

Для определения предикторов послеоперационного ИМ из общей выборки методом подобранных пар были сформированы две группы. В группу «случаев» включены все 33 случая ИМ, выявленные на первом этапе работы. Группа «контролей» (n = 130) набрана из пациентов без послеоперационного ИМ, сходных по полу и возрасту, из приблизительного расчета 4:1. Средний возраст пациентов с ишемическими событиями составил 67,5 (62;70) лет, мужчин с ИМ было больше (у 31 из 1373, 2,26%), чем женщин (у 2 из 678, 0,29%; p<0,001).

В сформированных группах анализировали антропометрические данные, тип и локализацию вмешательства, наличие коморбидной патологии, статус курения, лечение сердечно-сосудистых заболеваний. Всем пациентам были проведены ЭКГ покоя при поступлении, мониторинг ЭКГ во время операции и в первые двое суток после операции, далее - ЭКГ покоя ежесуточно. Учитывали ЧСС и уровень АД при поступлении, во время операции каждые 5 мин. и в течение первого часа после перевода на самостоятельное дыхание. Во время операции учитывали минимальное АД. При анализе предоперационной ЭКГ рассчитывали индекс Соколова-Лайона, регистрировали признаки перенесенного ИМ. Измеряли функциональные легочные объемы. С помощью эхокардиографии (ЭХОКГ) оценивали фракцию выброса (ФВ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ). Гипертрофия ЛЖ диагностировалась при индексе Соколова-Лайона >35 мм и/или индексе массы миокарда ЛЖ >115 г/м$^2$ у мужчин или >95 г/м$^2$ у женщин.

Анализировали следующие показатели гемограммы: количество эритроцитов, лейкоцитов, включая нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, уровни гемоглобина, гематокрита. Рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение. Определяли уровни общего белка, глюкозы и креатинина крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI. Вышеперечисленные показатели крови оценивали при поступлении и в первые сутки после операции.

Рассчитывали индексы периоперационного риска по шкалам ACS NSQIP, RCRI и ThRCRI [81, 83, 150]. Учитывали длительность оперативного вмешательства, объем интраоперационной кровопотери, а также сатурацию кислорода с помощью пульсоксиметрии после экстубации. Оценивали прогностическую значимость указанных переменных в развитии ИМ методом однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа.

Для разработки способа прогнозирования послеоперационных ишемических осложнений (ИМ и ишемии миокарда) пациентов второго этапа исследования методом «случай-контроль» были сформированы группы пациентов с кардиальными ишемическими осложнениями (n=50) и без них (n=114). Средний возраст составил 67,5 (62; 70) лет. 22 пациента составили обучающую выборку, из которых 6 пациентов имели ишемические осложнения и 16 – без осложнений. Для создания математической модели использован метод дискриминантного анализа. В качестве независимых переменных в анализ включали вышеперечисленные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, а также наличие пневмонэктомии справа, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), ЧСС после операции, индекс ACS NSQIP (кардиальный риск), продолжительность операции.

### *2.2.2. Материалы исследования и характеристика обследованных лиц на проспективном этапе исследования*

На данном этапе проведено проспективное наблюдательное одноцентровое исследование. Минимальный объем выборки рассчитывался по вышеприведенной формуле M. Bland [65]. При ожидаемой частоте повышения биомаркеров повреждения миокарда после операции (по cTpI) $P_1$=30% и предельно допустимой ошибке 10% расчетный размер выборки составил 82 человека.

В исследование включено 82 мужчины с НМРЛ. Критерии включения: мужской пол, возраст от 45 до 75 лет, верифицированный НМРЛ I – III стадии,

планируемое оперативное вмешательство в объеме пневмонэктомии. Критерии невключения: нестабильная стенокардия или острый ИМ на момент включения в исследование и в предшествующие шесть месяцев, ХСН III-IV ФК или острая декомпенсация сердечной недостаточности, отказ пациента от подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Средний возраст составил 64 (59; 67) года. В период наблюдения адъювантную противоопухолевую терапию получал 34 пациент (41,5%). Из них 22 человека получали комбинацию паклитаксел+карбоплатин, 8 – этопозид+цисплатин, 4 – пеметрексед+цисплатин. У всех пациентов определяли значимость динамики и вышеперечисленных клинико-лабораторных показателей в прогнозе шестимесячной летальности после операции. Случаи смерти учитывали по данным территориальных раковых регистров Иркутской области и Республики Бурятия.

### *2.2.3. Материалы исследования и характеристика обследованных лиц на интервенционном этапе исследования*

Расчет выборки на интервенционном этапе проводился с использованием номограммы Альтмана: число всех исследуемых случаев определяется на пересечении линии, соединяющей значения мощности и стандартизованной разности, и линии, соответствующей заданному уровню значимости [56]. При стандартизованной разности cTpI=0,77, рассчитанной в общей выборке, мощности 80% и уровне значимости p=0,01 расчетный размер выборки составил 70 человек.

Таким образом, на интервенционном этапе в исследование было включено 72 пациента в среднем возрасте 61,0 (57; 66) год. Критерии включения: мужчины в возрасте от 45 до 75 лет с раком легкого, планируемое хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии или пневмонэктомии, наличие стабильной ИБС в виде стенокардии напряжения I или II ФК и/или постинфарктного кардиосклероза, подписанное информированное согласие на

операцию и участие в исследовании. Критерии невключения: нестабильная стенокардия или острый ИМ на момент рандомизации и в предшествующие шесть месяцев, наличие третьей степени артериальной гипертензии, ХСН III-IV ФК или декомпенсация ХСН на момент рандомизации, СД, операция по экстренным показаниям, прием триметазидина и других метаболических цитопротекторов в предшествущие шесть месяцев, индивидуальная непереносимость или противопоказания к приему триметазидина.

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, рандомизированы методом конверта в группу вмешательства (n=35) и контрольную группу (n=37). В группу контроля вошли 24 пациента из набранных ранее в проспективный этап. Всем пациентам из группы вмешательства назначался триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 раза в день сроком на две недели. Прием последней дозы осуществлялся вечером накануне операции. Пациенты обеих групп в полном объеме перед операцией получали терапию ИБС и, при необходимости, артериальной гипертензии и ХСН. В исследуемых группах оценивали и сравнивали периоперационную динамику cTpI, КФК-МВ, БСЖК и NT-proBNP, определяемых в крови накануне, через 24 и 48 часов после операции.

## 2.3. Методы исследования

### *2.3.1. Общеклиническое обследование*

При опросе учитывали возраст, общее состояние, анамнез курения с расчетом индекса пачко/лет, наличие в анамнезе ИБС, артериальной гипертензии, ХСН, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий, заболеваний почек, СД, ХОБЛ.

Определяли рост и массу тела. Вычисляли индекс массы тела по отношению вес(кг)/рост(м)$^2$.

Артериальную гипертензию диагностировали по уровню офисного систолического артериального давления (АД) ≥140 мм рт. ст. и/или

диастолического АД ≥90 мм рт. ст., либо при приеме антигипертензивных препаратов [20].

Критериями ХСН считали наличие типичных симптомов и признаков (одышка при нагрузке и в покое, усталость и слабость, тахикардия, периферические отеки) в сочетании с ФВ ЛЖ <40% или ФВ ЛЖ ≥40% при наличии уровня NT-proBNP ≥125 пг/мл и как минимум одного из следующих критериев: гипертрофии ЛЖ, увеличение левого предсердия, диастолическая дисфункция ЛЖ. Функциональный класс сердечной недостаточности определяли согласно классификации NYHA (New York Heart Association).

Критериями ХОБЛ считали данные спирометрического исследования и клинические данные о пациенте (кашель, одышка, наличие факторов риска) [48].

### *2.3.2. Диагностика и верификация стабильной ИБС, ИМ и острой ишемии миокарда*

Стабильную ИБС устанавливали по наличию стенокардитического синдрома (с детализацией характера болевых ощущений, их интенсивности, локализации, иррадиации, условий их возникновения и купирования), ИМ в анамнезе, результатов ЭКГ-стресс теста, коронароангиографии. Из 130 пациентов, включенных в проспективные этапы исследования, стабильная ИБС диагностирована у 86 человек. Среди них стенокардия напряжения была у 75 человек, постинфарктный кардиосклероз у 16, вазоспастическая стенокардия у 5 человек. Нагрузочные пробы проведены у 25, коронароангиография - у 17. Функциональный класс стенокардии напряжения осуществляли по критериям Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS, 1976) [19].

Учитывали следующие острые послеоперационные сердечно-сосудистые события: ИМпST, ИМбпST и острую ишемию миокарда. Инфаркт миокарда диагностировали при появлении симптомов острой ишемии миокарда (типичные ангинозные боли, различные варианты дискомфорта в грудной клетке, верхних конечностях, нижней челюсти, или эпигастрии во время

физической нагрузки или в покое, или эквивалентами в виде одышки или утомляемости), повышению cTp до уровня > 99-го перцентиля нормального референсного предела и последующему закономерному его снижению в сочетании с вновь возникшим изменениям ЭКГ в виде признаков ишемического повреждения (подъем или депрессия сегмента ST и/или изменений зубца T, появление патологических зубцов Q, появление новой блокады ножек пучка Гиса), выявлению с помощью ЭХОКГ новой зоны нежизнеспособного миокарда, выявление тромба в коронарной артерии. Локализацию ИМ оценивали по ЭКГ [98].

Диагноз ИМ умерших больных подтверждался на аутопсии по следующим признакам: выявление тромба в коронарной артерии, обнаружение осложненной атеросклеротической бляшки с/или без тромбоза коронарной артерии, неравномерное кровенаполнение интрамуральных сосудов, стирание поперечной исчерченности в мышечных волокнах, лейкоцитарные стазы, положительный макроскопический тест с нитросиним тетразолием [14].

Острую ишемию миокарда диагностировали при появлении на ЭКГ депрессии сегмента ST или изменений зубца T в отсутствие повышения cTnT, при наличии или в отсутствие симптомов острой ишемии миокарда [98].

### *2.3.3. Лабораторные и инструментальные методы исследования*

Определение концентрации биомаркеров повреждения миокарда проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (м.н.с. Батунова Е.В.) и в лаборатории ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск (зав. лабораторией Бондырева Г.В).

У всех пациентов трехкратно – за час до операции, через 24 и 48 часов после нее – определяли уровни cTp I иммуноферментным методом (фотометр Multiskan EX, "Thermo Labsystems OY", Финляндия), MB фракции креатинфосфокиназы (КФК-MB) иммунофлюоресцентным методом (анализатор AQT-90, “Radiometer”, Дания) и NT-proBNP в сыворотке крови с

помощью иммунохимического анализа (анализатор Cobas e 411, “Roche”, Германия). У 42 человек определяли БСЖК иммуноферментным методом (фотометр Multiskan EX, "Thermo Labsystems OY", Финляндия) с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Верхней границей нормы cTpI считали значение в соответствии с инструкцией производителя реактива (>0,023 мкг/л). Верхней границей нормы КФК-МВ считали 24 МЕ/л. Верхней границей нормы БСЖК считали 5 нг/мл [146].

Анализировали следующие показатели гемограммы: количество эритроцитов, лейкоцитов, включая нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, уровни гемоглобина, гематокрита (гематологический анализатор Mindray BS – 5300M, Китай). Рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение. Вышеперечисленные показатели крови оценивали при поступлении и в первые 6-12 часов после операции. Определяли уровни общего белка, глюкозы и уровни креатинина крови (биохимический анализатор Beckman Coulter AU680, США) с расчетом скорости клубочковой фильтрации по CKD-EPI [111].

Уровень АД (автоматический тонометр (Omron M4, «Omron», Япония) измеряли за один час до операции, во время операции и в течение 6-12 часов после перевода в блок интенсивной терапии.

ЭКГ покоя проводилась при поступлении в стационар, после операции в момент перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, затем ежедневно и по дополнительным показаниям (аппарат ECG-9320, «Nihon Konden», Япония). Во время операции и в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществляли мониторирование ЭКГ (прикроватный монитор LifeScope VS BSM-3763, «Nihon Konden», Япония). При анализе ЭКГ учитывались признаки ишемии и повреждения миокарда, ЧСС, нарушения ритма и проводимости. Рассчитывали индекс Соколова-Лайона ($RV_{5,6} + SV_{1,2}$).

Всем пациентам проводилась ЭХОКГ в предоперационном периоде на аппарате экспертного класса «Toshiba Aplio 500» (Япония) в отделении ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск (врач Колчина Т.Ю.) Определяли следующие параметры: конечно-

диастолический размер ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, размеры левого и правого предсердий, диаметр ПЖ в диастолу, скорость струи трикуспидальной регургитации. Рассчитывали ФВ ЛЖ по Симпсону и ИММЛЖ, согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии (ASE) [101].

Пульсоксиметрия проводилась на портативном аппарате Contec CMS 50 DL («Контек Медикал», Китай). Учитывалась минимальная сатурация кислорода во время операции и после экстубации.

### *2.3.4. Оценка предоперационного статуса и риска операции*

Оценивали физический статус пациента согласно классификации Американского общества анестезиологов (ASA) [24].

Рассчитывали риск осложнений внесердечных операций по следующим шкалам: скорректированному индексу сердечного риска RCRI, ThRCRI, а также по индексу ACS NSQIP (общий и кардиальный риск в %) [81, 83, 150]. Для определения последнего учитывались следующие параметры: экстренность и объем операции, функциональный класс по ASA, возраст, пол, рост, вес, курение более одного года, одышка, прием стероидов, наличие СД, ХОБЛ, ХСН, артериальной гипертензии, острого повреждения почек, проводимый гемодиализ [83]. Учитывали вид операции (пневмонэктомия, лобэктомия, комбинированные вмешательства). По картам анестезиологического обеспечения учитывали длительность хирургического вмешательства (мин.) и объем кровопотери (мл.).

## 2.4. Методы статистической обработки

Частота кардиальных ишемических событий рассчитывалась в процентах с указанием [95% доверительного интервала (ДИ)]. Характер распределения данных оценивали по Колмогорову-Смирнову, Шапиро-Вилку и Лиллиефорсу. Так как распределение признаков отличалось от нормального (гауссова),

применяли непараметрические методы статистики. Для отображения средних значений рассчитывали медианы (Me) и интерквартильные интервалы (ИИ) (25-й; 75-й процентили). Статистическую значимость различий средних в зависимых выборках определяли по критериям Вилкоксона и Фридмана, средних в независимых выборках – по критерию Манна-Уитни (U), относительных величин – по $\chi^2$. Три и более независимые группы сравнивали по Краскелу-Уоллису. Использовали поправку Бонферрони для множественных попарных сравнений. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Для оценки наличия и силы взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену с расчётом коэффициента корреляции r. Силу корреляции расценивали как слабую, при $|r| \leq 0,25$, как умеренную – при $|r|$ в пределах 0,25-0,75 и как сильную – при $|r| \geq 0,75$.

В исследовании «случай-контроль» определяли прогностические факторы послеоперационного ИМ. С этой целью, как было описано выше, сформированы две группы пациентов с послеоперационным ИМ и без него. Прогностическую значимость каждого из потенциальных маркеров риска оценивали путем построения однофакторной логистической регрессионной модели. Зависимым признаком было наличие или отсутствие ИМ. Рассчитывали отношения шансов (ОШ) и [95% ДИ] развития ИМ при наличии исследуемого признака. Для выявления совокупности независимых предикторов послеоперационного ИМ проводили многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали признаки, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии. Оценивали чувствительность и специфичность полученной регрессионной модели.

Для разработки математической модели и способа прогнозирования совокупности ишемических осложнений (ИМ или острой ишемии миокарда) применяли дискриминантный анализ, который выполнялся в 3 этапа. На первом этапе создавалась обучающая информация по данным протокола обследования

пациентов. Матрица обследованных больных имела размер N × (K + L), где N – количество пациентов, K – число диагностических признаков, L – группировочный признак, включающий коды в виде чисел натурального ряда (1, 2 и т. д.). На втором этапе опроводился отбор информативных признаков пошагово для формирования линейных классификационных функций. Информативность признаков матрицы наблюдений оценивалась по F-критерию Фишера. Изучались признаки, для которых уровень значимости по F-критерию был $p \leq 0{,}05$. Линейные классификационные функции объединяли все достоверные и включенные в модель признаки и имели следующий вид: $F = b1\ x1 + b2\ x2 + b3\ x3 + b4\ x4 + \ldots bk\ xk$, где $b1$ , $b2$ … $bk$ — коэффициенты для признаков $x1$ , $x2$ … $xk$ ; при этом $x1$ , $x2$ … $xk$ — возможные значения k-признаков. На третьем этапе, по максимальным значениям линейных дискриминантных функций, пациентов определяли в группы прогнозирования. По оценке теста всей обучающей выборки в каждой группе определяли число пациентов с положительным и отрицательным прогнозом. Предикторы вводились последовательно, отличия групп базировались на минимизации коэффициента Уилкса (λ) после включения в уравнение регрессии любого нового предиктора. Со значением λ связаны величины F и p, подтверждающие его значимость – включение предиктора в уравнение регрессии при $F>3{,}84$, исключение предиктора из уравнения регрессии при $F<2{,}71$. Оценивали эффективность линейных уравнений прогнозирования с помощью таблицы сопряженности и определения чувствительности и специфичности.

Анализ риска летальности на проспективном этапе работы осуществлялся следующим образом. Первичная конечная точка была определена как смерть от любой причины в течение 180 суток после хирургического вмешательства. Прогностическую значимость каждого из показателей оценивали методом однофакторного регрессионного анализа Кокса. Зависимым признаком было развитие первичной конечной точки. Рассчитывали ОР [95% ДИ] развития конечной точки при наличии исследуемого признака. Для выявления совокупности независимых предикторов общей летальности проводили

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

Для оценки прогностической эффективности и определения оптимального значения порога классификации (точки отсечения) независимых предикторов общей летальности, выявленных в многофакторном пошаговом логистическом регрессионном анализе, проводили ROC анализ. С использованием ROC - кривых вычисляли площади под ROC-кривой (AUC – area under curve). За критерий точки отсечения принимали достижение максимальной суммарной чувствительности и специфичности изучаемого теста. Для оценки выживаемости при наличии и в отсутствие выявленного прогностически значимого фактора, строили кривые по методу Каплана-Мейера и применяли Log Rank тест.

Использовали пакет программ Statistica 12.0 и SPSS Statistics 26.0.

# **ГЛАВА 3.** РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

## 3.1. Частота послеоперационных кардиальных ишемических событий при хирургическом лечении НМРЛ

На первом этапе нами проведено ретроспективное исследование 2051 пациентов с раком легкого, подвергшихся торакотомии. Нами выявлено 56 пациентов с подтвержденными клинически или на аутопсии послеоперационными кардиальными осложнениями ишемического генеза.

Частота ИМ и острой ишемии миокарда после операции по поводу НМРЛ составила 2,73% [95% ДИ 1,98-3,48]. Послеоперационная острая ишемия миокарда выявлена - у 23 (1,12 [0,62-1,63]%). Послеоперационный ИМ у больных раком легкого выявлен у 1,61 [0,67-1,76]% пациентов, из них ИМпST – у 22 пациентов (1,07 [0,58-1,57]%), ИМбпST – у 11 (0,54 [0,17-0,9]%).

В первые сутки после вмешательства осложнения зафиксированы у 5 человек (8,9%), на вторые сутки – у 16 (28,6%), на третьи – у 25 (44,6%), в более поздние сроки – у 10 (17,9%). Медиана времени развития составила 3,0 (2; 3) суток.

Структура кардиальных ишемических осложнений представлена на рисунке 3.

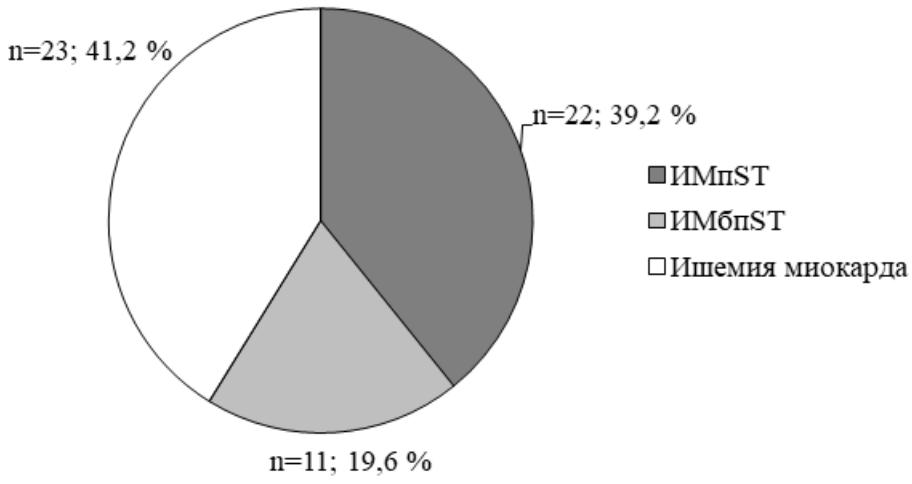


Рисунок 3. Структура кардиальных ишемических осложнений при хирургическом лечении НМРЛ.

Острая ишемия миокарда в большинстве случаев выявлена у мужчин (21 из 1373, 1,53%), по сравнению с женщинами (у 2 из 678, 0,29%; p<0,001). Инфаркт миокарда среди мужчин (у 31 из 1373, 2,26%) развивался статистически значимо чаще, чем среди женщин (у 2 из 678, 0,29%; p<0,001).

Средний возраст пациентов с ишемическими осложнениями был 67,5 (62;70) лет. Частота изучаемых событий в зависимости от возраста представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Частота кардиальных ишемических осложнений в различных возрастных подгруппах

| Частота, n (%) | Менее 60 лет; n=160 | 60-69 лет; n=1745 | ≥70 лет; n=146 | p |
|---|---|---|---|---|
| Все ишемические осложнения | 11(6,88)* | 29(1,66) & | 16(10,96) | <0,001 |
| ИМ | 8(5,0)* | 17(0,97) & | 8(5,47) | <0,001 |
| Острая ишемия миокарда | 3(1,88) | 12(0,69) & | 8(5,47) | <0,001 |
| Примечание: * p<0,05 для межгрупповых различий группы менее 60 лет и группы 60-69 лет, & p<0,05 для межгрупповых различий 60-69 лет и 70 лет и старше, † - p<0,05 для межгрупповых различий возраста меньше 60 лет и возраста старше 70 лет | | | | |

Как видно из таблицы, наиболее часто ишемические события отмечаются в возрасте 70 лет и старше. Частота ИМ в младшей возрастной группе встречается чаще, чем в группе ишемии миокарда.

38 из 56 человек (67,9%) принимали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 32 (57,1%) – бета-адреноблокаторы, 19 (33,9%) – статины, 22 (39,3%) – аспирин.

Пневмонэктомии осложнялись статистически значимо чаще, чем лобэктомии (43 из 714, 6,02% и 13 из 1337, 0,97%, p<0,001; ОШ 6,5[3,5-12,2]). Правосторонние пневмонэктомии с большей частотой сопровождались острыми ишемическими событиями, по сравнению с левосторонними (30 из 311, 9,65% и 13 из 403, 3,23%, соответственно; p<0,001; ОШ 3,2[1,6-6,3]). В структуре вмешательств, осложнившихся ИМ или ишемией миокарда, также преобладали пневмонэктомии справа (рис. 4).

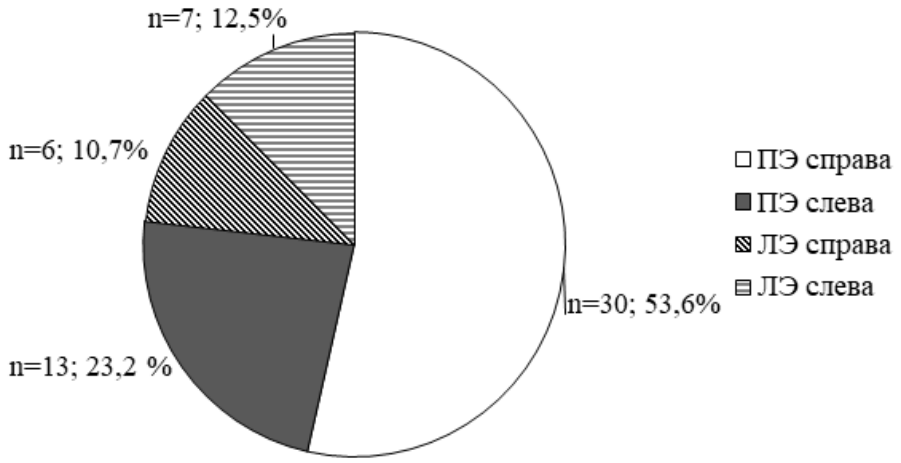


Рисунок 4 – Типы хирургических операций с кардиальными ишемическими осложнениями.

Примечание: ПЭ - пневмонэктомия, ЛЭ - лобэктомия.

Правосторонние и левосторонние лобэктомии по количеству осложнений не различались (6 из 727, 0,83% и 7 из 610, 1,15%, соответственно; p>0,05).

В таблице 4 приведены данные о тяжести осложнений в зависимости от объема вмешательства.

Таблица 4 - Кардиальные ишемические осложнения в зависимости от объема вмешательства

| Ишемическое событие | Подгруппа 1 Пневмонэктомии n=714 | | Подгруппа 2 Лобэктомии n=1337 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| ИМпST | 20 | 2,8* | 2 | 0,15 |
| ИМбпST | 8 | 1,12* | 3 | 0,22 |
| Ишемия миокарда | 17 | 2,38* | 6 | 0,45 |
| Примечание: * p<0,001 при сравнении частоты в подгруппах | | | | |

Как следует из таблицы, пневмонэктомии чаще осложняются ишемическими событиями, чем операции меньшего объема. В структуре осложнений пневмонэктомий преобладает ИМпST (44,4%), при лобэктомиях – острая ишемия миокарда (54,5%).

У больных с I-II стадией НМРЛ частота событий составила 2,52% (22 из 872), с III-IV стадией – 2,88% (34 из 1179; p = 0,72). При этом ИМпST при I-II стадии заболевания зарегистрирован в 0,46% (4 из 872) случаев, тогда как при III-IV стадии – в 1,53% (18 из 1179; p=0,034).

Проведенный анализ внутригоспитальной летальности показал, что из 56 пациентов погибли 39,3% (n=22). У всех умерших был ИМ. Таким образом, летальность при послеоперационном ИМ составила 66,7% (22 из 33 пациентов). При этом летальность от ИМпST составила 86,4% (19 из 22 пациентов), при ИМбпST – 27,3% (3 из 11; p<0,001). Летальность в группе пациентов с ишемическими событиями после пневмонэктомии составила составила 46,7% (21 из 43), после лобэктомии – 9,1% (1 из 13; p=0,04). Все пациенты с острой ишемией миокарда остались живы.

При анализе 22 протоколов аутопсии пациентов, умерших от ИМ, были выявлены следующие признаки повреждения и некроза миокарда: неравномерное кровенаполнение интрамуральных сосудов, лейкоцитарные стазы, стирание поперечной исчерченности в мышечных волокнах, положительная макроскопическая проба с нитросиним тетразолием. Локализация некроза миокарда у пациентов на аутопсии распределилась следующим образом: в передней стенке – у 10 человек (45,5%), нижней стенке – у 9 (40,9%), в межжелудочковой перегородке – у 3 (13,6%).

В таблице 5 показана характеристика поражения артерий миокарда.

Таблица 5 - Характеристика поражения коронарных артерий на аутопсии

| Состояние коронарной артерии | Частота встречаемости | |
|---|---|---|
| | n | % |
| Без стенозирующего атеросклероза | 4 | 18,2 |
| Стенозирующий атеросклероз без атеротромбоза | 16 | 72,7 |
| Осложненная атеросклеротическая бляшка с интракоронарным атеротромбозом | 2 | 9,1 |

Как видно из таблицы, внутрикоронарный атеротромбоз инфарктсвязанной артерии был найден лишь в 9,1% случаев. В то же время у 18,2% пациентов развился ИМ без обструкции коронарных артерий.

## 3.2. Клиническая характеристика послеоперационных ишемических событий при хирургическом лечении НМРЛ

Среди пациентов с кардиальными ишемическими осложнениями 96,4% (n=54) пациентов курили, у 69,6% (n=39) была диагностирована ИБС, из них у 16,1% (n=9) – ИМ в анамнезе. В 51,8% случаев (n=29) выявлена артериальная гипертензия, в 42,9% (n=24) – ХОБЛ.

Острая ишемия миокарда выявлена у 23 пациентов во время мониторинга ЭКГ. Ни один из них не отмечал типичных ангинозных болей или дискомфорта за грудиной. На одышку пожаловались два человека (8,7%). Артериальная гипотензии выявлена у трех человек (13,0%), ФП - у двоих (8,7%).

Среди 33 пациентов с верифицированным ИМ первые его клинические проявления в виде ангинозного приступа отмечены у двух человек (6,1%), одышки – у 7 (21,2%), артериальной гипотензии или шока – у 9 (27,3%), ФП – у 8 (24,2%). Бессимптомное течение было в 72,7% случаев. Прижизненную ЭКГ удалось зарегистрировать у 27 пациентов. ИМ передней стенки выявлен – у 14 человек из 27 (51,9%), нижней стенки – у 10 (37,0%), межжелудочковой перегородки – у 3 (11,1%).

Мы сопоставили клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные показатели у пациентов в группах с послеоперационным ИМ, послеоперационной острой ишемией миокарда и в контрольной группе, сформированной методом «случай-контроль» (табл. 6).

Таблица 6 - Клиническая характеристика пациентов с ишемическими кардиальными событиями, по сравнению с контрольной группой

| Показатель | ИМ (n=33) | Острая ишемия миокарда (n=23) | Группа контроля (n=130) | p |
|---|---|---|---|---|
| Мужчины/женщины | 31/2(94/6) | 21/2(91/9) | 120/10 (92/8) | 0,91 |
| Возраст, годы | 68,0(63;69) | 67(62;72) | 64,0(60;68) | 0,07 |
| ИМТ, кг/м² | 25,3(21;29) | 23,8(20;25) | 24,8(21;28) | 0,4 |
| Пневмонэктомия всего | 23(69,7)* | 15(65,2)† | 53(50,8) | 0,005 |
| справа | 16(48,5)* | 8 (34,8)† | 29(22,3) | 0,013 |
| слева | 7(21,2) | 6(26,1) | 24(18,5) | 0,69 |
| III или IV стадия рака легкого | 22(66,7) | 12(52,2) | 64(49,2) | 0,27 |

Продолжение таблицы 6

| Показатель | ИМ (n=33) | Острая ишемия миокарда (n=23) | Группа контроля (n=130) | p |
|---|---|---|---|---|
| Артериальная гипертензия | 26(78,8) | 15(65,2) | 87(66,9) | 0,53 |
| ХОБЛ | 15(45,5) | 12(52,2) | 57(43,9) | 0,76 |
| ХСН | 23(69,7)* | 11(47,8) | 38(29,2) | <0,001 |
| ИМ в анамнезе | 10(30,3)* | 6(26,1) | 16(12,3) | 0,029 |
| ОНМК в анамнезе | 7(21,2)* | 5(21,7)† | 10(7,7) | 0,033 |
| Сахарный диабет | 4(12,1) | 1(4,4) | 9(6,9) | 0,53 |
| ФП | | | | |
| в анамнезе | 0(0) | 1(4,4) | 1(0,8) | 0,02 |
| после операции | 8(24,2)* | 3(13,0) | 10(7,7) | 0,03 |
| Курение | 22(66,7) | 21(91,3) | 96(73,9) | 0,12 |
| ИПЛ, усл. ед | 40,0(30;50)* | 40,0(30;50)† | 30,0(15;40) | <0,001 |
| САД, мм рт. ст. | | | | |
| при поступлении | 130(115;134) | 130(120;130) | 130(120;138) | 0,17 |
| после операции | 112,0(110;126) | 110,0(106;120) | 120(110;120) | 0,27 |
| ДАД, мм рт. ст. | | | | |
| при поступлении | 80,0(80;84) | 80,0(80;80) | 80,0(72; 80) | 0,16 |
| после операции | 65,0(60;80) | 68,0(64;72) | 70,0(60;80) | 0,13 |
| ЧСС, уд/мин | | | | |
| до операции | 74,0(68;78) | 74,0(66;80) | 75,5(68;82) | 0,53 |
| после операции | 100,0(96;120)* | 89,0(83;110) | 87,0(79;95) | <0,001 |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 28,0(24;32)* | 28,0(22;32)† | 22,0(18;28) | <0,001 |
| ИММЛЖ, г/м$^2$ | 120,1(84;131) | 118,1(94;130) | 100,3(86;114)† | 0,09 |
| ГЛЖ | 10(30,3) | 9(42,9) | 41(34,5) | 0,7 |
| ФВ ЛЖ,% | 71,0(61;76) | 75,0(66;72) | 68,0(63;74) | 0,63 |
| ОФВ1,% | 76,0(68;94) | 77,0(60;106) | 85,0(69;94) | 0,55 |

Продолжение таблицы 6

| Показатель | ИМ (n=33) | Острая ишемия миокарда (n=23) | Группа контроля (n=130) | p |
|---|---|---|---|---|
| ОФВ1/ФЖЕЛ | 67,0(60;84) | 69,0(62;91) | 69,0(63;76) | 0,37 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м² до операции | 76,6(65;83)* | 76,6(62;90)† | 88,6(77;94) | <0,001 |
| после операции | 56,4(51;78)* | 69,6(55,6;88,0)† | 87,9(76;96,4) | <0,001 |
| СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² до операции | 6(18,9)* | 5 (21,7)† | 3 (2,3) | <0,001 |
| Гемоглобин, г/л до операции | 139,0(120;153) | 124,0(119;132)† | 138,5(124;151) | 0,006 |
| после операции | 122,0(110;134)* | 118(107;126)† | 130,0(120;145)† | <0,002 |
| Гематокрит,% до операции | 40,3(35;46) | 37,0(32;42)† | 42,0(37;46) | 0,01 |
| после операции | 36,0(30;42) | 32,0(28;38)† | 40,0(36;42) | <0,001 |
| Эритроциты, $*10^{12}$/л до операции | 4,6(4,5;5)* | 4,5(4;5)† | 4,8(4;5) | 0,02 |
| после операции | 4,2(4;4,4)* | 4,2(4,2;4,6)† | 4,8(4;5,2) | <0,001 |
| Лейкоциты, $*10^{9}$/л до операции | 8,8(8,0;11,0)* | 8,0(6;10)† | 6,4(5;8) | <0,001 |
| после операции | 13,0(10;17) | 15(14;19)† | 13,0(12;15) | 0,02 |
| Нейтрофилы, $*10^{9}$/л до операции | 5,5(4,8;7,3) | 5,8(60;68) | 3,7(2,9;5) | 0,17 |
| после операции | 10,7(8;14) | 11(8;12) | 10,6(9;12) | 0,22 |
| Моноциты, $*10^{9}$/л до операции | 0,7(0,6;1)* | 0,8(0,2;0,9)† | 0,6(0,4;0,8) | 0,04 |
| после операции | 0,5(0,3;0,9)* | 0,5(0,2;0,7)† | 0,8(0,5;1,2) | 0,04 |

Продолжение таблицы 6

| Показатель | ИМ (n=33) | Острая ишемия миокарда (n=23) | Группа контроля (n=130) | p |
|---|---|---|---|---|
| Лимфоциты, *$10^9$/л | | | | |
| до операции | 2,0(1,2;2,5)* | 2,6 (2,2;3,1) | 1,6(1,1;2,2) | 0,08 |
| после операции | 1,2(0,9;1,8)* | 1,6(1,3;1,8) | 1,6(1,2;2,6) | 0,02 |
| НЛС | | | | |
| до операции | 3,4(1,9;6,1) | 1,4(1,3;2,5) | 2,5(1,8;3,2) | 0,056 |
| после операции | 8,6(5,8;12,7)* | 6,6(5,8;10,7) | 6,6(3,5;8,9) | 0,014 |
| Глюкоза крови, ммоль/л до операции | 5,2(4,8;6) | 4,9(4,7;5,2) | 5,5(4,5;6) | 0,25 |
| после операции | 6,4(5,6;7) | 6,4(5,2;7) | 6,4(5,5;7) | 0,82 |
| Общий белок крови, г/л до операции | 62,0(62;69)* | 62,0(60;71) | 68,0(65;72) | <0,005 |
| после операции | 59,5(53;64)* | 59,0(55;64)† | 63,9(63;67) | <0,001 |
| Индекс RCRI, баллы | 2,1(2;2) | 2,1(2;2) | 2,0(2;2) | 0,81 |
| Индекс ACS NSQIP, % кардиальный риск | 3,4(2,1;4)* | 3,8(1,8;5)† | 1,5(0,9;2) | <0,001 |
| общий риск | 28,6(23,1;32)* | 27,0(18,8;33)† | 21,0(16,8;27) | <0,001 |
| Продолжительность операции, мин. | 135,0(135;180)* | 160(135;180)† | 112,5(90;135) | <0,001 |
| Интраоперационная кровопотеря, мл | 300(300;500)* | 300(300;500)† | 200(100;200) | <0,001 |
| Минимальное САД во время операции, мм рт. ст. | 90,0(80;102)* | 100,0(90;110)† | 110,0(100;112) | <0,02 |

Продолжение таблицы 6

| Показатель | ИМ (n=33) | Острая ишемия миокарда (n=23) | Группа контроля (n=130) | p |
|---|---|---|---|---|
| Минимальное ДАД во время операции, мм рт. ст. | 60,0(50;60) | 60,0(55;60) | 60,0(60;65) | 0,13 |
| Сатурация кислорода во время операции, % | 97,0(96;98)* | 98,0(98;98)† | 98,0(98;100) | <0,001 |
| БАБ | 18(54,5)* | 13(56,5)† | 60(46,1) | 0,04 |
| ИАПФ/БРА | 12(36,4) | 10(43,4) | 52(40) | 0,11 |
| Статины | 6(18,2) | 4(17,4) | 21(16,2) | 0,09 |

Примечание: данные представлены в виде Me(ИИ) или абсолютного количества (n) и доли в%; * - p<0,05 для межгрупповых различий относительных показателей ИМ и группой контроля; † - p<0,05 для межгрупповых различий ишемией и группой контроля; § - уровень значимости p между ИМ и ишемией.

Сокращения: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка (ЛЖ); ДАД - диастолическое АД; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИМТ –индекс массы тела; ИПЛ –индекс пачка/лет; НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду; САД - систолическое АД; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ - фракция выброса ЛЖ; ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких; ФП - фибрилляция предсердий; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Из таблицы видно, что в группах с ИМ и острой ишемией миокарда, по сравнению с группой контроля, преобладали следующие показатели: наличие правосторонней пневмонэктомии, индекс Соколова – Лайона, скорость клубочковой фильтрации до и после операции. Статистически значимыми явились различия количества эритроцитов после операции, лейкоцитов и моноцитов до операции, общего белка крови до операции, индекса ACS NSQIP, индекса курения. Продолжительность операции, операционная кровопотеря, цифры систолического АД, сатурация крови также значимо различались в группах.

В группе ИМ, по сравнению с группой контроля, достоверно отличалась частота обнаружения ХСН, ИМ в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция предсердий, возникшая впервые после операции.

## 3.3. Выявление предикторов послеоперационного ИМ при хирургическом лечении НМРЛ

Мы провели однофакторный логистический регрессионный анализ взаимосвязей ИМ и клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных показателей с расчетом ОШ развития ИМ в группах ИМ и контроля (табл. 7).

Таблица 7 – Взаимосвязи ИМ и клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных показателей

| Ковариата | B (S.E.) | Критерий Вальда | ОШ [95%ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|
| Мужской пол | -0,260(0,81-0,104) | 0,77 | 0,75[0,16-3,75] | 0,75 |
| Возраст, годы | -0,037(0,032) | 1,33 | 1,04[0,98-1,11] | 0,25 |
| ИМТ, кг/м² | 0,019(0,038) | 0,25 | 0,6[0,9-1,1] | 0,62 |
| Пневмонэктомия | | | | |
| всего | 1,11(0,41) | 7,28 | 3,0[1,3-6,9] | 0,006 |
| справа | 1,07(0,41) | 6,97 | 2,9[1,3-6,5] | 0,01 |
| слева | 0,20(0,49) | 0,17 | 0,7[0,5-3,2] | 0,78 |
| III или IV стадия рака легкого | 0,61(0,40) | 2,27 | 1,8[0,8-4,0] | 0,11 |
| Артериальная гипертензия | 0,45(0,45) | 1,0 | 1,6[0,6-3,8] | 0,32 |
| ХОБЛ | -0,04(0,39) | 1,46 | 1,0[0,4-2,1] | 0,93 |
| ХСН | 1,71(0,42) | 16,54 | 5,5[2,4-12,6] | <0,001 |

Продолжение таблицы 7

| Ковариата | B (S.E.) | Критерий Вальда | ОШ [95%ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|
| ИМ в анамнезе | 1,2(0,44) | 7,24 | 3,3[1,4-7,9] | 0,007 |
| ОНМК в анамнезе | 1,16(0,55) | 4,5 | 3,2[1,1-9,4] | 0,034 |
| Сахарный диабет | 0,62(0,63) | 0,93 | 1,9[0,5-6,6] | 0,33 |
| ФП | | | | |
| в анамнезе | 1,22(0,52) | 5,45 | 2,8[1,2-8,1] | 0,06 |
| после операции | 1,22(0,52) | 5,45 | 3,4[1,2-9,4] | 0,02 |
| Курение | -0,45(0,42) | 1,17 | 0,6[0,3-1,4] | 0,28 |
| ИПЛ, усл. ед | 0,03(0,012) | 7,84 | 1,03[1,01-1,06] | 0,005 |
| САД, мм рт. ст. | | | | |
| при поступлении | -0,04(0,19) | 4,13 | 0,96[0,93-1,0] | 0,037 |
| после операции | -0,034(0,19) | 3,24 | 0,97[0,94-1,01] | 0,12 |
| ДАД, мм рт. ст. | | | | |
| при поступлении | 0,07(0,03) | 4,15 | 1,08[1,01-1,15] | 0,03 |
| после операции | -0,03(1,17) | 2,7 | 0,97[0,94-1,01] | 0,11 |
| ЧСС, уд/мин | | | | |
| до операции | -0,13(0,17) | 0,56 | 0,99[0,95-1,02] | 0,45 |
| после операции | 0,08(1,02) | 22,8 | 1,08[1,05-1,11] | <0,001 |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 0,13(0,03) | 14,4 | 1,14[1,06-1,21] | <0,001 |
| ИММЛЖ, г/м$^2$ | 0,02(0,09) | 7,81 | 1,02[1,01-1,04] | 0,005 |
| ГЛЖ | 1,46(0,48) | 9,21 | 4,1[1,6-10,4] | 0,003 |
| ФВ ЛЖ,% | -0,002(0,023) | 0,025 | 0,99[0,95-1,04] | 0,88 |
| ОФВ1,% | -0,08(0,10) | 0,7 | 0,99[0,97-1,01] | 0,37 |
| ОФВ1/ФЖЕЛ | 0,02(0,02) | 1,2 | 1,02[0,98-1,05] | 0,2 |
| СКФ, мл/мин/1,73 м$^2$ | | | | |
| до операции | -0,04(0,014) | 8,57 | 0,96[0,93-0,99] | 0,003 |
| после операции | -0,07(0,14) | 27,47 | 0,93[0,9-0,95] | <0,001 |

Продолжение таблицы 7

| Ковариата | B (S.E.) | Критерий Вальда | ОШ [95%ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|
| СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² до операции | 2,12(0,74) | 8,21 | 8,3[2,0-35,2] | 0,004 |
| Гемоглобин, г/л | | | | |
| до операции | -0,005(0,11) | 0,20 | 1,0[0,98-1,02] | 0,65 |
| после операции | -0,026(0,10)* | 6,26 | 0,97[0,95-0,99] | 0,01 |
| Гематокрит, % | | | | |
| до операции | -0,018(0,33) | 0,29 | 0,98[0,92-1,05] | 0,59 |
| после операции | -0,07(0,03) | 1,32 | 0,93[0,87-0,98] | 0,02 |
| Эритроциты, $*10^{12}$/л | | | | |
| до операции | 0,71(0,38) | 3,55 | 1,1[0,6-1,9] | 0,88 |
| после операции | -1,29(0,32) | 16,8 | 0,3[0,1-0,5] | <0,001 |
| Лейкоциты, $*10^{9}$/л | | | | |
| до операции | 0,04(0,09)* | 19,44 | 1,5[1,2-1,8] | <0,001 |
| после операции | -0,02(0,5) | 0,20 | 1,0[0,9-1,1] | 0,66 |
| Нейтрофилы, $*10^{9}$/л | | | | |
| до операции | 0,50(0,12) | 17,75 | 1,6[1,3-2,1] | <0,001 |
| после операции | 0,02(0,06) | 0,13 | 1,0[0,9-1,1] | 0,66 |
| Моноциты, $*10^{9}$/л | | | | |
| до операции | 1,75(0,58) | 9,28 | 6,0[1,9-18,5] | 0,002 |
| после операции | -1,43(1,25) | 7,25 | 0,3[0,1-0,7] | 0,007 |
| Лимфоциты, $*10^{9}$/л | | | | |
| до операции | 0,33(0,22) | 2,34 | 1,4[0,9-2,1] | 0,14 |
| после операции | -0,02(0,5) | 0,20 | 0,7[0,5-1,1] | 0,09 |
| НЛС | | | | |
| до операции | 0,50(0,12) | 17,75 | 1,1[1,0-1,3] | 0,04 |
| после операции | 0,06(0,22) | 6,18 | 1,05[1,01-1,09] | 0,02 |
| Глюкоза крови, ммоль/л | | | | |
| до операции | -0,09(0,15) | 0,32 | 0,9[0,7-1,2] | 0,57 |
| после операции | 0,16(0,11) | 2,17 | 1,1[0,9-1,4] | 0,2 |

Продолжение таблицы 7

| Ковариата | B (S.E.) | Критерий Вальда | ОШ [95%ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|
| Общий белок крови, г/л | | | | |
| до операции | -0,11(0,03) | 11,24 | 0,9[0,84-0,95] | 0,001 |
| после операции | -0,16(0,04) | 15,57 | 0,85[0,79-0,92] | <0,001 |
| Индекс RCRI, баллы | 0,07(0,39) | 0,0 | 1,0[0,5-2,2] | 0,98 |
| Индекс ACS NSQIP, % | | | | |
| кардиальный риск | 0,81(0,18) | 20,2 | 2,2[1,6-3,2] | <0,001 |
| общий риск | 0,12(0,03) | 15,44 | 1,13[1,06-1,19] | <0,001 |
| Продолжительность операции, мин. | 0,024(0,01) | 15,56 | 1,03[1,01-1,04] | <0,001 |
| Интраоперационная кровопотеря, мл | 0,001(0,002) | 21,38 | 1,007[1,004-1,01] | <0,001 |
| Минимальное САД во время операции, мм рт. ст. | -0,09(0,19) | 21,92 | 0,92[0,88-0,95] | <0,001 |
| Минимальное ДАД во время операции, мм рт. ст. | -0.08(0,03) | 8,18 | 0,93[0,88-0,98] | 0,004 |
| БАБ | 1,22(0,52) | 5,45 | 2,8[1,2-8,2] | 0,07 |
| ИАПФ/БРА | 1,22(0,52) | 5,45 | 2,8[1,2-8,2] | 0,08 |
| Статины | -0,02(0,5) | 0,20 | 0,7[0,5-1,1] | 0,98 |

Сокращения: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка (ЛЖ); ДАД - диастолическое АД; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ); ИМТ –индекс массы тела; ИПЛ –индекс пачка/лет; НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; САД - систолическое АД; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ - фракция выброса ЛЖ; ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких; ФП - фибрилляция предсердий; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Переменные, ассоциированные с ИМ по результатам однофакторной регрессии, а также возраст были пошаговым способом включены в многофакторный логистический регрессионный анализ. Всего таким образом в

анализ включено 34 ковариаты. По результатам анализа получена совокупность шести независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки вероятности послеоперационного ИМ у больных НМРЛ (табл. 8).

Таблица 8 – Результаты пошаговой логистической регрессии и отношения шансов развития послеоперационного ИМ

| Ковариата | B (S.E.) | Критерий Вальда | ОШ[95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|
| ЧСС после операции, уд/мин | 0,14(0,043) | 8,487 | 4,06[1,58-10,43]* | 0,004 |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 0,429 (0,153) | 7,814 | 1,54[1,14-2,07] | 0,005 |
| Индекс ACS NSQIP, кардиальный риск,% | 1,351(0,531) | 6,476 | 3,86[1,36-10,92] | 0,011 |
| Общий белок крови до операции, г/л | -0,178(0,073) | 5,890 | 0,17[0,04-0,71]† | 0,015 |
| Минимальное САД во время операции, мм рт. ст. | -0,104(0,043) | 5,774 | 0,35[0,15-0,83]§ | 0,016 |
| Лейкоциты крови до операции, $*10^9$/л | 0,434(0,207) | 4,408 | 1,54[1,03-2,31] | 0,036 |

Примечание: значение константы в уравнении регрессии -10,303, коэффициент детерминации Nagelkerke $R^2$ = 0,842, значение -2 Log likelihood 33,3, показатель Hosmer & Lemeshow 0,967, правильность оценки вероятности всех исходов – 95,0%; * - на каждые 10 $мин^{-1}$, † - на каждые 10 г/л, § - на каждые 10 мм рт. ст.

Сокращения: САД – систолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, B – коэффициент регрессии, p – уровень значимости независимого предиктора по критерию Вальда, S.E. – стандартная ошибка коэффициента B.

Чувствительность модели составила 89,7%, специфичность – 96,7%.

## 3.4. Прогнозирование послеоперационных ишемических событий при хирургическом лечении НМРЛ

Мы разработали способ прогнозирования послеоперационного ишемического события (ИМ или острой ишемии миокарда) у пациентов с НМРЛ. Для этого был проведен дискриминантный анализ с включением двух групп. Первая группа состояла из пациентов с кардиальными ишемическими осложнениями (n=50), вторая (контрольная) – из пациентов без осложнений, (n=114). В обучающую выборку вошли 22 пациента, 6 из которых имели кардиальные ишемические осложнения, 16 – без осложнений.

Результатом анализа явилось создание математической модели и определение посредством логистической регрессии 9 предикторов развития послеоперационных кардиальных ишемических осложнений, для которых уровень значимости по F-критерию p был <0,05: наличие пневмонэктомии справа, функциональный класс ХСН, ЧСС после операции, уд/мин, лейкоциты крови до операции, $*10^9$/л, эритроциты крови, $*10^{12}$/л после операции, индекс ACS NSQIP кардиальный риск, %, продолжительность операции в минутах, креатинин крови после операции, мкмоль/л, общий белок крови до операции, г/л. Результаты оценки информативности признаков представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Оценка информативности признаков, включенных в линейные дискриминантные функции

| Переменные | Лямбда-Уилкса | F-исключения | p |
|---|---|---|---|
| Наличие пневмонэктомии справа | 0,367 | 5,95932 | 0,015 |
| Функциональный класс ХСН | 0,377 | 10,59457 | 0,001 |
| ЧСС после операции, уд/мин | 0,408 | 23,84073 | <0,001 |
| Лейкоциты крови до операции, $*10^9$/л | 0,378 | 8,22814 | 0,004 |
| Эритроциты, $*10^{12}$/л после операции | 0,369 | 7,00214 | 0,009 |
| Индекс ACS NSQIP, кардиальный риск,% | 0,361 | 3,87862 | 0,05 |
| Продолжительность операции, мин. | 0,372 | 8,16113 | 0,004 |
| Креатинин крови после операции ммоль/л | 0,377 | 10,64390 | 0,001 |
| Общий белок крови до операции, г/л | 0,396 | 18,98832 | <0,001 |

Коэффициенты линейных классифицирующих функций приведены в таблице 10.

Таблица 10 - Коэффициенты линейных классифицирующих функций

| Классифицирующий признак | Группа 1 коэффициенты | Группа 2 коэффициенты |
|---|---|---|
| Наличие пневмонэктомии справа | 4,67 | 3,02 |
| Функциональный класс ХСН | 2,70 | 1,19 |
| ЧСС после операции уд/мин | 0,35 | 0,26 |
| Лейкоциты крови до операции, $*10^9$/л | 2,06 | 1,73 |
| Эритроциты, $*10^{12}$/л после операции | 8,36 | 9,39 |
| Индекс ACS NSQIP,% кардиальный риск | -0,16 | -0,41 |
| Продолжительность операции, мин. | 0,10 | 0,08 |

Продолжение таблицы 10

| Классифицирующий признак | Группа 1 коэффициенты | Группа 2 коэффициенты |
|---|---|---|
| Креатинин крови после операции мкмоль/л | 0,05 | -0,0003 |
| Общий белок крови до операции, г/л | 0,98 | 1,14 |
| Константа | -89,33 | -83,89 |

В развернутом виде формулы линейных дискриминантных функций выглядят следующим образом:

$F_1 = – 89,3297 + 4,6697*X_1 + 2,7026*X_2 + 0,3486*X_3 + 2,0615*X_4$

$+ 0,9804*X_5 + 8,3572*X_6 – 0,1638*X_7 + 0,0970*X_8 + 0,0450*X_9$

$F_2 = – 83,8946 + 3,0172*X_1 + 1,1893*X_2 + 0,2643*X_3 + 1,7269*X_4$

$+ 1,1415*X_5 + 9,3916*X_6 – 0,4129*X_7 + 0,0790*X_8 - 0,0003*X_9$,

где:

$X_1$ – пневмонэктомия справа, наличие (1) или отсутствие (0);

$X_2$ –функциональный класс сердечной недостаточности;

$X_3$ – частота сердечных сокращений после операции, уд./мин.;

$X_4$ – количество лейкоцитов до операции $*10^9$/л;

$X_5$ – уровень общего белка крови до операции, г/л;

$X_6$ – количество эритроцитов крови после операции $*10^{12}$/л;

$X_7$ – числовое значение ACS NSQIP, сердечный риск, %;

$X_8$ – время операции, мин.;

$X_9$ – уровень креатинина крови после операции, ммоль/л.

Свободный член – Константа.

Был рассчитан вклад в суммарное различие каждого из информативных признаков анализируемых групп (табл. 11).

Таблица 11 – Вклад в суммарное различие каждого из информативных признаков анализируемых групп

| Переменная | Вклад в различие, % |
|---|---|
| Наличие пульмонэктомии справа | 8,9 |
| Функциональный класс ХСН | 11,6 |
| ЧСС после операции уд/мин | 16,5 |
| Лейкоциты крови до операции, $*10^9$/л | 10,4 |
| Общий белок крови до операции, г/л | 15,1 |
| Эритроциты, $*10^{12}$/л после операции | 9,7 |
| Индекс ACS NSQIP, % кардиальный риск | 7,5 |
| Продолжительность операции, мин. | 10,6 |
| Креатинин крови после операции, мкмоль/л | 12,1 |
| Суммарное различие групп (точность диагностики в среднем) | 93,3 |

При $F_1 > F_2$ имеется высокий риск развития кардиальных ишемических осложнений у больных с раком легкого после хирургического лечения, а при величине $F_2 \geq F_1$ – низкий риск.

Точность прогнозирования по решающим правилам в среднем высокая – 93,29%, для первой группы – 84,0%, для второй группы – 97,36%.

Предложенный способ поясняется конкретными клиническими примерами.

***Пример 1***. Больной Н., 66 лет. Диагноз основной: Рак верхней доли правого легкого $T_{2b}N_2M_0$, III а стадия. Сопутствующий: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения 2 ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ с Q передне-перегородочной области от 2003 г.). АКШ от 2009 г. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск очень высокий, достигнутый целевой уровень АД, контролируемая. ХСН 2а стадии, ФК 2. СД 2 типа,

индивидуальный целевой уровень HbA1c <7,5%. Диабетическая нефропатия, ХБП С2.

Был рассчитан сердечный риск по ACS NSQIP с помощью онлайн – калькулятора. Он составил 25%. Пациенту проведена пневмонэктомия справа. Операция длилась 240 минут. ЧСС после операции составила 120 уд/мин, лейкоциты после операции – $11*10^9$, эритроциты крови после операции – $4,41*10^{12/}$л, общий белок до операции – 56 г/л, креатинин крови до операции – 132 мкмоль/л

Используя вышеперечисленные данные, мы составили уравнения линейных дискриминантных функций:

$F_1$ = – 89,3297 + 4,6697*1 + 2,7026*2 + 0,3486*120 + 2,0615*11 + 0,9804*56 + 8,3572*4,41 – 0,1638*25 + 0,0970*240 + 0,0450*132 = 99,4335

$F_2$ = – 83,8946 + 3,0172*1 + 1,1893*1 + 0,2643*120 + 1,7269*11 + 1,1415*56 + 9,3916*4,41 – 0,4129*25 + 0,0790*240 - 0,0003*132 = 84,9627.

$F_1 > F_2$, следовательно, у данного пациента прогнозировался высокий риск возникновения кардиальных ишемических осложнений.

У этого больного через 48 часов после правосторонней пневмонэктомии развилась клиника ИМ. На рисунке 5 представлена ЭКГ пациента Н.:

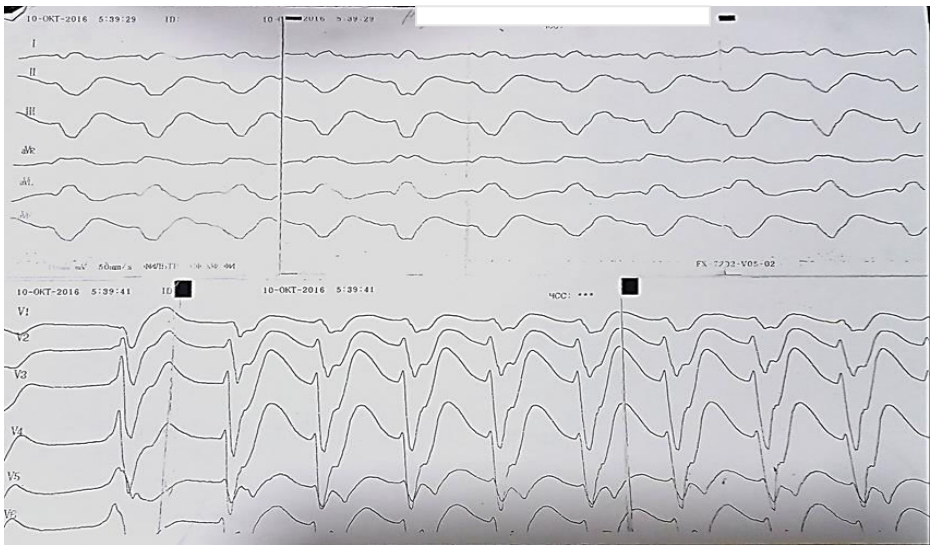


Рисунок 5 - ЭКГ пациента Н.

Как видно из рисунка, отмечается фибрилляция предсердий, впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса и конкордантное смещение ST в грудных отведениях.

Через 72 часа после операции пациент скончался. На аутопсии подтвердился ИМ задней стенки с переходом на боковую стенку. Выявлен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий до 90%.

***Пример 2***. Больной Ф., 73 лет.

Диагноз основной: Рак средней доли правого лёгкого, pT2N0M0G2, Iб стадия.

Сопутствующий диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения 1 ФК. Гипертоническая болезнь III стадии, риск очень высокий. ХСН с сохраненной ФВ (82%), 2а стадии, ФК 2.

Сердечный риск по ACS NSQIP составил 2,9%. Пациенту проведена пневмонэктомия справа. Операция длилась 135 минут. ЧСС после операции составила 130 уд/мин, лейкоциты крови после операции - $8*10^9$, эритроциты крови после операции – $4,41*10^{12/}$л, общий белок до операции – 72 г/л, креатинин крови до операции – 120 мкмоль/л.

Используя вышеперечисленные данные, мы составили уравнения линейных дискриминантных функций:

$F_1$ = – 89,3297 + 4,6697*1 + 2,7026*1 + 0,3486*130 + 2,0615*8 + 0,9804*72 + 8,3572*4,41 – 0,1638*2,9 + 0,0970*135 + 0,0450*120 = 105,3166

$F_2$ = – 83,8946 + 3,0172*1 + 1,1893*1 + 0,2643*130 + 1,7269*8 + 1,1415*72 + 9,3916*4,41 – 0,4129*2,9 + 0,0790*135 - 0,0003*120 = 101,52

$F_1$ больше $F_2$, следовательно, у этого пациента перед операцией прогнозировался высокий риск возникновения кардиальных ишемических событий.

У данного больного в первые сутки после операции зарегистрированы ЭКГ-признаки ишемии миокарда. Ангинозных болей пациент не отмечал.

На рисунке 6 представлена ЭКГ пациента Ф. после пневмонэктомии слева.

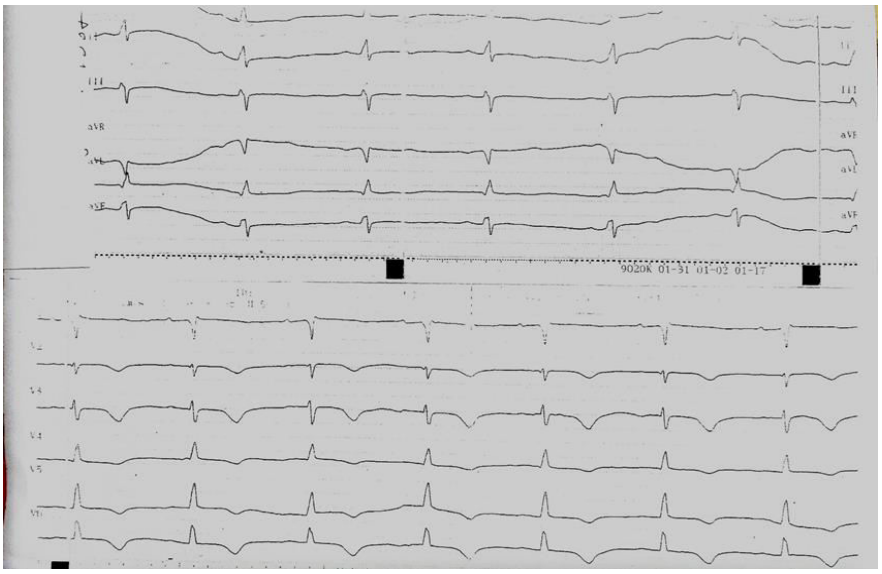

Рисунок 6 - ЭКГ пациента Ф.

Как видно из рисунка, отмечается инверсия зубца Т во всех грудных отведениях.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап под наблюдение кардиолога по месту жительства.

***Пример 3***. Больной А., 63 лет. Диагноз основной: Рак верхней доли левого лёгкого, pT1N0M0, 1б ст, 2 кл. гр

Хронический необструктивный бронхит, вне обострения. ДН0 (SPO2 – 98%).

ACS NSQIP сердечный риск составил 2,9%. Данных за ХСН не было. Пациенту проведена пневмонэктомия справа. Операция длилась 90 минут, ЧСС после операции 73 уд/мин, в анализах крови - лейкоциты после операции – $2{,}4*10^{9,}$ эритроциты крови после операции – $4{,}9*10^{12/}$л, общий белок до операции – 60 г/л, креатинин крови до операции – 78 ммоль/л.

Используя вышеперечисленные данные, мы составили уравнения линейных дискриминантных функций:

$F_1$ = – 89,3297 + 4,6697*1 + 2,7026*0 + 0,3486*73 + 2,0615*2,4

+ 0,9804*60 + 8,3572*4,5 – 0,1638*12 + 0,0970*90 + 0,0450*78 = 52,4412

$F_2$ = – 83,8946 + 3,0172*1 + 1,1893*0 + 0,2643*73 + 1,7269*2,4

+ 1,1415*60 + 9,3916*4,5 – 0,4129*12 + 0,0790*90 - 0,0003*78 = 69,1113

$F_2$ больше $F_1$, следовательно, у этого пациента прогнозировался низкий риск возникновения кардиальных ишемических осложнений.

В течение периода госпитализации после операции кардиальных ишемических событий не отмечалось.

На рисунке 7 представлена ЭКГ пациента А. через 48 часов после пневмонэктомии слева.

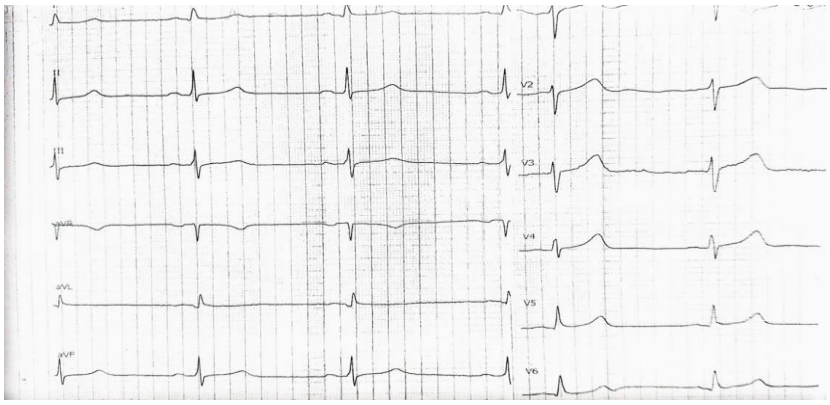


Рисунок 7 - ЭКГ пациента А.

Как видно из рисунка, в послеоперационном периоде нет данных за ишемические изменения на ЭКГ.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап.

## 3.5. Динамика и прогностическое значение биомаркеров повреждения миокарда после пневмонэктомии

На данном проспективном этапе исследования, мы изучили динамику биомаркеров повреждения у 82 человек с НМРЛ, которые подверглись хирургическому лечению в объеме пневмонэктомия.

В таблице 12 представлена исходная клиническая характеристика когорты.

Таблица 12 - Клиническая характеристика исследуемой группы

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Возраст, лет | 64(59;67) |
| Клиническая стадия заболевания<br>I стадия<br>II стадия<br>III стадия | <br>4(4,9)<br>29(35,4)<br>49(59,8) |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$ | 25,1(23,3;29) |
| Артериальная гипертензия | 32(39) |
| ИМ в анамнезе | 11(13,4) |
| ХСН | 10(12,2) |
| ХОБЛ | 45(54,9) |
| Адъювантная химиотерапия | 34(41,5) |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе | 4(4,9) |
| Фибрилляция предсердий после операции | 10(12,2) |
| Сахарный диабет | 4(4,9) |

Продолжение таблицы 12

| Показатель | Значение |
|---|---|
| ИММЛЖ, г/м$^2$ | 104,0(91;115) |
| Индекс Соколова-Лайона, мм | 22,0(18;28) |
| Гипертрофия левого желудочка | 27(32,9) |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 69(64;75) |
| RCRI, баллы | 2(2;2) |
| ThRCRI, баллы | 2,5(2,0;3,0) |
| Индекс ACS NSQIP, кардиальный риск, % | 2,9(2,5;4,6) |
| Индекс ACS NSQIP, общий риск, % | 25,1(23,8;26,1) |
| Гемоглобин крови до операции, г/л | 139(125;151) |
| Гемоглобин крови после операции, г/л | 120(110;123) |
| Количество эритроцитов *$10^{12}$/л до операции | 4,8(4,4;5,2) |
| Количество эритроцитов *$10^{12}$/л после операции | 4,2(3,8;4,5) |
| Общий белок в крови до операции, г/л | 68(65;73) |
| СКФ<60 мл/мин/1,73 м$^2$ до операции | 5(6,1) |
| ИАПФ/БРА | 38(46,3) |
| БАБ | 32(39%) |
| статины | 19(21,9%) |
| АСК | 22(26,8%) |

Примечание: данные представлены в виде Me(ИИ) или абсолютного количества(n) и доли в %.

Сокращения: АСК – ацетилсалициловая кислота, ИАПФ/БРА- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, БАБ – бета-адреноблокаторы, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ACS NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, RCRI – Revised Cardiac Risk Index, ThRCRI - Thoracic Revised Cardiac Risk Index.

В таблице 13 представлены данные о содержании биомаркеров повреждения миокарда в крови до операции и через 24 и 48 часов после нее.

Таблица 13 - Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда

| Показатель, Me (ИИ) | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции | $\Delta_{24}$ | $\Delta_{48}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| cTpI, мкг/л | 0,01(0,01;0,015)* | 0,02(0,01;0,04)& | 0,02(0,01 ; 0,03)ð§ | +0,01(0 – 0,02)µ | 0(0;0,01) |
| БСЖК нг/мл | 0,5(0,2;0,7)* | 2,3(1,1;4,0)& | 0,9(0,2;2,4)ð§ | +1,6(0,7;3,7)µ | +0,56(-0,2;1,7) |
| КФК-МВ, МЕ/л | 12,6(7;19)* | 18,0(10;32)& | 17,0(11;26)ð§ | +7,2(0,01;16)µ | +4,7(0,4;11) |
| NT-proBNP, пг/мл | 90,7(45;310)* | 429(259;858& | 334,7(187;965)ð | +315,2(129;626) | +216,1(29;623) |

Примечание: * – p<0,05 для различий в трех группах, & – p<0,05 для различий между значениями исходным и через 24 часа, ð – p<0,05 для различий между значениями исходным и через 48 часов, § – p<0,05 для различий между значениями через 24 часа и 48 часов, µ – p<0,05 между степенью изменения биомаркеров через 24 и 48 часов после операции.

Сокращения: cTpI – сердечный тропонин I, NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты, КФК–МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы $\Delta_{24}$, $\Delta_{48}$ –изменения концентрации биомаркера через 24, 48 часов после операции.

Из таблицы видно, что через 24 и 48 часов после хирургического вмешательства уровни всех биомаркеров повреждения миокарда достоверно увеличились в сравнении с дооперационными. Степень прироста cTpI, БСЖК, КФК-МВ в первые сутки была выше, чем через 48 часов. Доля пациентов, у которых cTpI возрос в сравнении с исходным уровнем в первые 24 часа после операции, составила 62,2% (n = 51), через 48 часов - 51,2% (n = 42). Средний уровень cTpI повысился через 24 часа в среднем на 120%, через 48 часов – на 85%. Уровень КФК-МВ в первые 24 часа увеличился у 75,6% пациентов (n=62) на 70%, через 48 часов – у 65,9% (n=54) на 27,9%. NT-proBNP в первые 24 часа вырос у 90,2% (n = 74) и через 48 часов - у 81,7% (n = 67) больных; степень прироста достигла 128,2 и 129,2%, соответственно. Уровень БСЖК в первые 24 часа повысился у 92,9% (n = 39) в среднем на 207%, через 48 часов - у 64,3% (n = 27) на 30,8%.

У 37 больных (45,1%) послеоперационный уровень cTpI соответствовал критерию ПМВО (>0,023 мкг/л в любом из двух послеоперационных измерений). Среди пациентов с ПМВО у 2 пациентов (5,4%) обнаружен ИМ, один с подъемом и один без подъема сегмента ST. У одного пациента из группы ПМВО зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ в виде отрицательного зубца Т в области передне-боковой стенки ЛЖ при незначительном увеличении cTpI в отсутствие его закономерной динамики для острого ИМ и типичных ангинозных болей. Таким образом, у 34 из 37 пациентов с ПМВО (91,9%) ишемических изменений на ЭКГ и клинических признаков ишемии миокарда не обнаружено.

В группе пациентов без ПМВО у троих выявлены ЭКГ-признаки ишемии миокарда. У одного развился фатальный ИМпST на четвертые сутки после вмешательства, через сутки после последнего определения cTpI (который на тот момент был в пределах референсных значений).

В таблице 14 приведены биомаркеры повреждения миокарда и их динамика в зависимости от клинической стадии заболевания.

Таблица 14 - Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда при различных стадиях заболевания

| Показатель, Me (ИИ) | I-II стадия, n=24 | | | | | III стадия, n=58 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции | Δ24 | Δ48 | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции | Δ24 | $\Delta_{48}$ |
| cTpI, мкг/л | 0,01(0,01;0,02)* | 0,023(0,001;0,038)[&] | 0,011(0,01;0,022) | +0,017(0,0;0,027) | 0,0(0;0,01) | 0,01(0,01;0,02)* | 0,02(0,01;0,032) | 0,011(0,01;0,030) | +0,01(0,0;0,02) | 0,0(0;0,013) |
| NT-proBNP, пг/мл | 67,5(1,5;106)* | 520,0(190;813) | 442,2 (181,7;965,0) | +295,9(95,6;529,0) | +177,0 (28,7;605,2) | 97,7(65;248)* | 526,7(305;933) | 427,2(219,2;943) | +339,0(195;684) | +299,4(53;585) |
| КФК-МВ, МЕ/л | 11,3(3,6;20,0)* | 18,0(10,0;27,0) | 13,0(10,0;20,0) | +7,7(3,5;13,8) | +2,3(-0,2;7,8) | 12,7(7,0;20,0)* | 17,0(11,0;32,0) | 22,0(12,0;28,0) | +6,65(-1,4;16,7) | +5,4(-1,0;14,5) |
| БСЖК нг/мл | 0,6(0,5;0,7)* | 1,45(1,14;2,5)[&] | 0,35(-0,1;1,3)[§] | +0,86(0,6;1,6) | -0,01(-0,06;0,9)[ð] | 0,3(0,2;0,8)* | 3,05(1,1;6,4) | 1,18(0,6;2,6) | +2,19(0,7;3,99) | +0,8(-0,01;2,2) |

Примечания: * – p<0,05 для различий при внутригрупповом анализе; [&] - p<0,05 для различий между значениями биомаркеров через 24 часа после операции в подгруппах с различными стадиями; [§]- p<0,05 для различий между значениями биомаркеров через 48 часов после операции в подгруппах с различными стадиями; [ð] - p<0,05 для различий степени прироста биомаркеров через 48 часов.

Сокращения: cTpI – сердечный тропонин I, NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты; КФК–МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы, $\Delta_{24}$, $\Delta_{48}$ - степени изменения концентрации биомаркера через 24 и 48 часов после операции.

Из таблицы видно, что все биомаркеры повреждения миокарда увеличились в динамике независимо от стадии заболевания. У пациентов I-II стадии cTpI в первые 24 часа после операции был выше, чем при III-ей стадии. Уровень БСЖК и степень его прироста через 48 часов после операции у пациентов с III-ей стадией НМРЛ, напротив, были статистически значимо выше, чем у пациентов I-II стадии.

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязей изучаемых показателей с возрастом. Статистически значимая умеренная корреляция обнаружена только между возрастом и предоперационным NT-proBNP (r = +0,26, p = 0,02).

Период наблюдения составил 6 месяцев. За это время умерло 12 человек (14,6%), из них 4 пациента (33,3%) – во время госпитализации. Среди 12 погибших пациентов I-II стадия была зафиксирована у 4 человек, III стадия у 8 человек. ПМВО диагностировано у 9 (75%). С двумя пациентами связь была утеряна после выписки из стационара.

С помощью однофакторной логистической регрессии нами проведена оценка предсказательной ценности биомаркеров повреждения миокарда, их динамики, ПМВО, а также исходных клинико-лабораторных данных для летального исхода в течение шести месяцев после операции (табл. 15).

Таблица 15 - Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса взаимосвязей биомаркеров повреждения миокарда и клинических показателей с послеоперационной летальностью

| Ковариата | B (SE) | ОР [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|
| $cTpI_{исх}$ | -11,77(27,11) | 0,88[0,5 – 1,54]* | 0,644 |
| $cTpI_{24}$ | 0,06(0,029) | 1,06[1,005 – 1,125]* | 0,032 |
| $cTpI_{48}$ | 0,06(0,07) | 1,06[0,93 – 1,21]* | 0,381 |
| cTpI >0,023 мкг/л | 1,302(2,890) | 3,68[1,99 – 13,58] | 0,049 |
| $cTpI\ \Delta_{24}$ | 0,064(0,029) | 1,07[1,01 – 1,128]* | 0,026 |
| $cTpI\ \Delta_{48}$ | 0,07(0,06) | 1,07[0,94 – 1,21]* | 0,331 |

Продолжение таблицы 15

| Ковариата | B (SE) | ОР [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|
| БСЖК$_{исх}$ | -0,01(0,338) | 0,77[0,47 – 1,75] | 0,766 |
| БСЖК$_{24}$ | -0,015(0,098) | 0,99[0,81 – 1,19] | 0,98 |
| БСЖК$_{48}$ | -0,235(0,302) | 0,79[0,44 – 1,43] | 0,790 |
| БСЖК $\Delta_{24}$ | 0,037(0,109) | 1,04[0,84 – 1,18] | 0,733 |
| БСЖК $\Delta_{48}$ | 0,005(0,083) | 0,79[0,44 – 1,43] | 0,948 |
| КФК-МВ$_{исх}$ | -0,07(0,024) | 0,993[0,948-1,040] | 0,777 |
| КФК-МВ$_{24}$ | 0,001(0,012) | 1,001[0,978-1,024] | 0,934 |
| КФК-МВ$_{48}$ | 0,021(0,013) | 0,119[1,021-0,995] | 0,121 |
| КФК-МВ$\Delta_{24}$ | 0,003(0,012) | 1,003[0,980-1,026] | 0,796 |
| КФК-МВ$\Delta_{48}$ | 0,025(0,015) | 1,026[0,996-1,056] | 0,090 |
| NT-proBNP$_{исх}$ | 0,127(0,030) | 1,14[1,07 – 1,20]** | <0,001 |
| NT-proBNP$_{24}$ | 0,091(0,023) | 1,11[1,05 – 1,15]** | <0,001 |
| NT-proBNP$_{48}$ | 0,057(0,021) | 1,06[1,017 – 1,10]** | 0,005 |
| NT-proBNP $\Delta_{24}$ | 0,01(0,01) | 1,0[1,0 – 1,002]** | 0,213 |
| NT-proBNP $\Delta_{48}$ | 0,0 (0,0) | 1,0[0,999 – 1,002]** | 0,871 |
| Возраст | 0,008(0,052) | 1,01[0,9 – 1,12] | 0,872 |
| III стадия НМРЛ | 0,336(0,660) | 1,4[0,38 – 5,11] | 0,62 |
| I-II стадия НМРЛ | -0,336(0,660) | 0,71[0,2 – 2,61] | 0,62 |
| Индекс массы тела | 0,011(0,06) | 11,0[0,98 – 1,03] | 0,89 |
| Индекс Соколова-Лайона | 0,035(0,037) | 1,04[0,96 – 1,11] | 0,351 |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе | 2,125(0,671) | 8,4[2,25 – 31,20] | 0,002 |
| Фибрилляция предсердий после операции | 1,91(0,667) | 2,48[0,67 – 9,18] | 0,173 |
| Артериальная гипертензия | 0,012(0,07) | 11,02[0,98 – 1,02] | 0,783 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе | 0,902(0,667) | 2,47[0,67 – 9,11] | 0,176 |
| ХОБЛ | 0,9(0,667) | 2,46[0,67 – 9,09] | 0,177 |
| Сахарный диабет | 1,567(0,775) | 4,79[1,05 – 21,89] | 0,043 |
| ИММЛЖ | 0,02(0,009) | 1,02[1,0 – 1,04] | 0,019 |
| Гипертрофия левого желудочка | 1,082(0,667) | 1,09[0,32 – 3,7] | 0,89 |
| Фракция выброса левого желудочка | -0,018(0,042) | 0,98[0,91 – 1,07] | 0,668 |
| Индекс RCRI, баллы | 1,23(0,541) | 2,78[1,20 – 6,43] | 0,017 |
| Индекс ThRCRI, баллы | 0,33(0,46) | 1,39[0,56 – 3,43] | 0,45 |

Продолжение таблицы 15

| Ковариата | B (SE) | OP [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|
| Индекс ACS NSQIP, кардиальный риск, % | 0,174(0,043) | 1,2[1,09 – 1,29] | <0,001 |
| Индекс ACS NSQIP, общий риск, % | 0,073(0,033) | 1,08[1,01 – 1,15] | 0,024 |
| Гемоглобин крови до операции, г/л | -0,033(0,014) | 0,97[0,94 – 0,99] | 0,022 |
| Гемоглобин крови после операции, г/л | -0,015(0,01) | 0,99[0,97 – 1,01] | 0,135 |
| Количество эритроцитов $*10^{12}$/л до операции | -1,001(0,538) | 0,365[0,13 – 1,05] | 0,061 |
| Количество эритроцитов $*10^{12}$/л после операции | -1,164(0,551) | 0,31[0,11 – 0,92] | 0,035 |
| Общий белок в крови до операции, г/л | -0,010(0,046) | 0,99[0,91 – 1,08] | 0,828 |
| СКФ<60 мл/мин/1,73 $м^2$ до операции | 1,287(0,775) | 3,62[0,79 – 16,54] | 0,097 |
| БАБ | -0,269(0,612) | 0,76[0,23 – 2,54] | 0,66 |
| ИАПФ/БРА | 0,05(0,775) | 1,05[0,23 – 4,78] | 0,95 |
| Статины | -3,174(4,087) | 0,04[0,00 – 125,91] | 0,44 |
| Аспирин | 1,221(0,511) | 0,04[0,00 – 41,7] | 0,51 |

Примечание: * – на каждые 0,01 мкг/л; ** – на каждые 100 пг/мл.

Сокращения: B – коэффициент регрессии, SE – среднеквадратичная ошибка коэффициента B, $\Delta_{24}$ – степень прироста биомаркера через 24 часа после операции, $cTpI_{24}$ – сердечный тропонин I через 24 часа после операции, $NT\text{-}proBNP_{исх}$, $NT\text{-}proBNP_{24}$, $NT\text{-}proBNP_{48}$ – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида перед операцией, через 24 и 48 часов после операции, БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты; КФК–МВ – МВ фракция креатинфосфокиназы, ДИ – доверительный интервал, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, OP – относительный риск, ACS NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, RCRI –Revised Cardiac Risk Index, ThcRCRI - Thoracic Revised Cardiac Risk Index, ИАПФ/БРА- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторы AT1-рецепторов к ангиотензину II, БАБ – бета-адреноблокаторы.

Переменные, ассоциированные с 6-месячной летальностью по результатам однофакторной регрессии, а также возраст пациентов, пошаговым способом включались в многофакторный логистический регрессионный анализ. Таким образом, в анализ всего было включено 15 ковариат: cTpI>0,023 мкг/л, NT-proBNP перед, через 24 часа и через 48 часов после операции, ФП в анамнезе, гемоглобин крови до операции, количество эритроцитов после операции, масса миокарда ЛЖ, индекс RCRI, индекс ACS NSQIP для кардиального риска, возраст. По результатам анализа получена совокупность независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки (табл. 16).

Таблица 16 - Результаты пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа

| Предиктор | B(S.E.) | Критерий Вальда | ОР [95% ДИ] | p |
|---|---|---|---|---|
| NT-proBNP$_{исх}$ | 0,13(0,029) | 19,82 | 1,20 [1,08 – 1,22]* | <0,001 |
| Фибрилляция предсердий в анамнезе | 2,27(0,032) | 10,166 | 9,13 [2,35 – 35,57] | 0,001 |

Примечание: * – на каждые 100 пг/мл.

Сокращения: NT-proBNP$_{исх}$ – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида перед операцией, B – коэффициент регрессии, p – уровень значимости по критерию Вальда, S.E. – стандартная ошибка коэффициента B, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

Как видно, независимыми предикторами 6-месячной летальности явились NT-proBNP до операции и ФП в анамнезе. Чувствительность модели составила 77,8%, специфичность – 93,0%.

Для оценки информативности и определения отрезного значения исходного NT-proBNP был проведен ROC-анализ. Результаты представлены на рисунке 8.

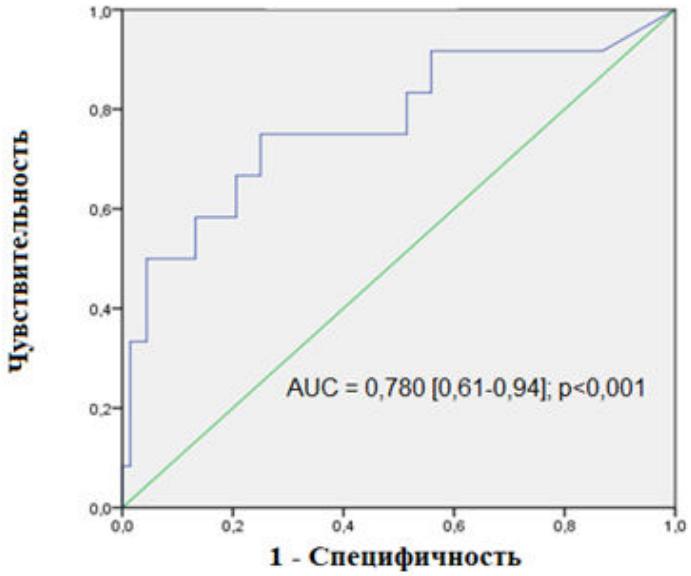


Рисунок 8 – ROC-кривая оценки диагностической эффективности дооперационного уровня NT-proBNP в прогнозировании послеоперационной летальности пациентов с НМРЛ.

Результаты ROC-анализа при среднем его качестве (AUC=0,78) показали, что точка отсечения NT-proBNP до операции составляет 225 пг/мл. Чувствительность и специфичность отрезного значения составили, соответственно, 75% и 74%. Относительный риск смерти в течение шести месяцев у пациентов с уровнем NT-proBNP до операции ≥225 пг/мл составил 5,9 при 95%ДИ 1,74–20,0.

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

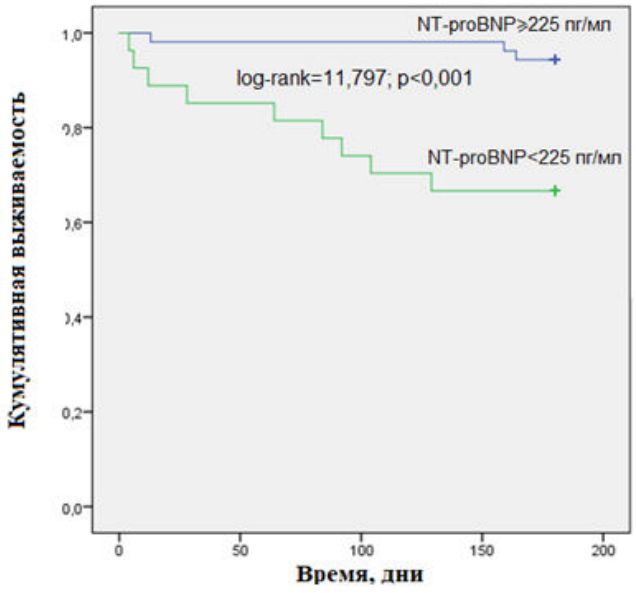


Рисунок 9 – Кривые выживаемости Каплана-Мейера и результаты log-rank теста в группах больных в зависимости от уровня исходного NT-proBNP.

Как видно на рисунке 9, в группе больных с уровнем NT-proBNP, большим или равным 225 пг/мл, выживаемость оказалась достоверно меньшей, по сравнению с группой пациентов с меньшим уровнем NT-proBNP.

## 3.6. Периоперационная динамика биомаркеров повреждения миокарда при приеме триметазидина МВ

Нами была изучена динамика биомаркеров повреждения миокарда в раннем послеоперационном периоде на фоне приема триметазидина МВ перед операцией у 35 больных ИБС, подвергшихся торакотомии, по сравнению с контрольной группой (n=37).

Исходная клиническая характеристика групп приведена в таблице 17.

Таблица 17 - Клиническая характеристика группы триметазидина МВ и контроля

| Показатель | Группа триметазидина МВ n=35 | Контрольная группа n=37 | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 61,0(57;67) | 62,0(57;66) | 0,82 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 24,0(22;27) | 25,0(22,5;31) | 0,16 |
| АД при поступлении, мм рт. ст. | 120(112;128)/ 73(68;77) | 128(118;137)/ 72(67;79) | 0,81 |
| Гемоглобин крови, г/л | 134(128;152) | 140(129;144) | 0,88 |
| Креатинин крови, мкмоль/л | 78,0(72;87) | 80,0(72;87) | 0,89 |
| Объем вмешательства: | | | |
| пневмонэктомия | 25(71,4) | 24(64,9) | 0,53 |
| лобэктомия | 10(28,6) | 13(35,1) | 0,66 |
| Время операции, мин. | 120(90;190) | 120(120;195) | 0,49 |
| Объем кровопотери, мл | 300,0(200;500) | 200(100;300) | 0,07 |
| ФК стенокардии: | | | |
| I | 9(28,5) | 12(32,4) | 0,79 |
| II | 19(54,3) | 22(59,4) | |
| ХСН | 6(17,1) | 10(27,0) | 0,31 |
| Перенесенный ИМ | 6(17,1) | 5(13,5) | 0,66 |
| ФВ, % | 69(61-77) | 68,5(62,5-74,5) | 0,97 |
| АГ | 26(74,3) | 25(67,5) | 0,53 |
| Индекс RCRI, баллы | 2,0(2-2) | 2,0(2-2) | 0,96 |
| Лекарственное лечение | | | |
| ИАПФ/БРА | 9(25,7) | 14(37,8) | 0,27 |
| БАБ | 23(65,7) | 24(64,5) | 0,93 |
| Нитраты | 1(2,8) | 2(5,4) | 0,59 |
| Антагонисты кальция | 5(14,3) | 2(5,4) | 0,2 |
| Статины | 5(14,3) | 4(10,8) | 0,66 |
| АСК | 18(51,4) | 17(45,9) | 0,64 |

Примечания: данные представлены в виде Me(ИИ) или абсолютного количества(n) и доли в%.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ФВ — фракция выброса.

Как видно из таблицы, группы не отличались по исходным антропометрическим, анамнестическим, клиническим данным, а также по объему и тяжести операции. После хирургического лечения, в группе контроля у двух пациентов отмечены ишемические изменения на ЭКГ, у одного пациента на вторые сутки после операции развился фатальный ИМбпST, один пациент умер на седьмые сутки от момента операции, от осложнений, не связанных с сердечно-сосудистыми причинами. В группе триметазидина МВ случаев острой ишемии и ИМ выявлено не было.

В таблице 18 представлена периоперационная динамика биомаркёров повреждения миокарда.

Таблица 18 – Динамика биомаркёров повреждения миокарда до, через 24 и 48 часов после операции

| Биомаркер повреждения миокарда, Me (ИИ) | Группа триметазидина МВ (n=35) | | | Контрольная группа (n=37) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции |
| cTpI, нг/мл | 0,01(0,01;0,02) | 0,02(0,01;0,03)* | 0,02(0,01;0,03)& | 0,01(0,01;0,02) | 0,02(0,01;0,03)* | 0,01(0,01;0,03) |
| Δ cTpI, нг/мл | - | 0,01(0,00;0,02) | 0,0(0,0;0,02) | - | 0,0(0,0;0,02) | 0,0(-0,01;0,01) |
| cTpI >0,023 мкг/л | 0 | 17(48,6) | 13(37,1) | 0 | 14(37,8) | 10(27,0) |
| БСЖК, нг/мл | 0,4(0,21;0,71) | 2,4(1,8;3,8)* | 1,0(0,5;2,2)& | 0,5(0,2;0,9) | 1,76(1,1;4,2)* | 1,9(0,9;4,4)&† |
| Δ БСЖК, нг/мл | - | 2,0(1,1;3,1) | 0,6(0,1;1,4) | - | 1,3(0,7;3,8) | 1,0(0,5;3,0) |
| КФК-МВ, МЕ/л | 12,6(4,3;20,0) | 22,0(9,9;58,0)* | 23,0(7,8;37,0)& | 16,0(9,3;23,6) | 26,0(13;39)* | 20,0(13;30) |
| Δ КФК-МВ, МЕ/л | - | 10,4(4,7;26,0) | 10,1(2,0;21,0) | - | 8,4(0,3;27,0) | 4,4(-3,8;11,6) |

Примечания: данные представлены в виде Me (ИИ) или абсолютного количества (n) и доли в%;

* – p по Вилкоксону между исходным уровнем и через 24 часа после операции <0,05;

& – p по Вилкоксону между исходным уровнем и через 48 часов после операции <0,05;

† – p по Манну-Уитни между группами через 48 часов после операции <0,05.

Сокращения: Δ БСЖК – степень прироста БСЖК.

Как видно из таблицы, средние уровни cTpI и КФК-МВ в группе вмешательства достоверно увеличились через 24 и 48 часов. В контрольной группе средние уровни cTpI и КФК-МВ повысились в течение 24 часов, с последующим их снижением в течение следующих суток. В контрольной группе у одного пациента повышение cTp I выше 99 перцентиля сопровождалось ЭКГ признаками ИМбпST. Степень прироста cTpI и КФК-МВ в исследуемых группах не различалась. Уровень БСЖК возрос в обеих группах через сутки после хирургического вмешательства, но в группе триметазидина МВ отмечено его значительное снижение в последующие 24 часа (рис. 10).

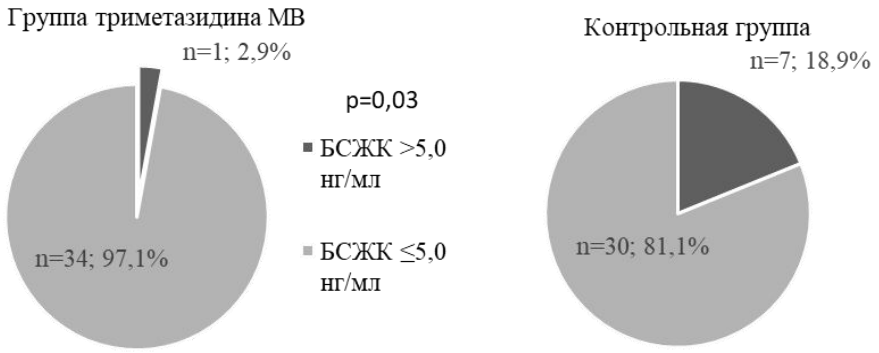


Рисунок 10 – Распределение пациентов по уровню БСЖК крови через 48 часов после операции.

Медиана БСЖК и доля пациентов с БСЖК >5,0 нг/мл после хирургического лечения на фоне приема триметазидина МВ через 48 часов были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. По степени прироста БСЖК группы не различались. У двух пациентов из группы триметазидина МВ и у трёх из группы контроля уровень БСЖК в крови превысил пороговый для диагностики некроза миокарда (10 нг/мл). cTpI не превышал верхнюю границу нормы во всех случаях.

В таблице 19 представлена периоперационная динамика NT-proBNP.

Таблица 19 – Динамика NT-proBNP до, через 24 и 48 часов после операции

| Показатель, Me (ИИ) | Группа триметазидина МВ (n=35) | | | Контрольная группа (n=37) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции | До операции | Через 24 часа после операции | Через 48 часов после операции |
| NT-proBNP, пг/мл | 25,6(0;125) | 184,0(103;311)* | 160,6(29;265)† | 58,0(0;184) | 293,3(254;620)*§ | 334,0(113-515)†# |
| ΔNT-proBNP, пг/мл | - | 171,0(6;243) | 86,1(28;216) | - | 186(115;377) | 144(29 - 350) |
| ***Исходный уровень NT-proBNP <125 пг/мл*** | | | | | | |
| | Группа триметазидина МВ (n=26) | | | Контрольная группа (n=24) | | |
| NT-proBNP, пг/мл | 2,1(0;39) | 172,9(74;258)* | 144,5(29;229)† | 23,9(0;53) | 266,2(173;496)*§ | 217,5(101;417)† |
| ΔNT-proBNP, пг/мл | - | 160,3(30;216) | 91,1(29;210) | - | 242,2(148;467)§ | 169,8(79;388) |

Примечания: Δ NT-proBNP — степень прироста NT-proBNP.
* – p по Вилкоксону между исходным уровнем и через 24 часа после операции < 0,05,
† – p по Вилкоксону между исходным уровнем и через 48 часов после операции < 0,05;
§ – p по Манну-Уитни между группами через 24 часа после операции < 0,05,
# – p по Манну-Уитни между между группами через 48 часа после операции < 0,05.

Как видно из таблицы, после хирургического лечения уровень NT-proBNP увеличился достоверно в обеих группах, но медиана NT-proBNP через 24 и 48 часов после вмешательства была выше в контрольной группе. Так как у некоторых пациентов дооперационный NT-proBNP был ≥125 пг/мл, что соответствовало критерию ХСН, мы изучили динамику этого биомаркера у пациентов с исходно нормальным уровнем (<125 пг/мл). Как оказалось, уровень NT-proBNP через 24 часа и степень его прироста в группе триметазидина МВ были достоверно меньше, чем в группе контроля. Доля пациентов с NT-proBNP ≥300 пг/мл (что отвечает лабораторному критерию острой сердечной недостаточности) увеличилась после хирургического вмешательства в обеих группах, но была значительно меньшей в группе триметазидина МВ (рис. 11).

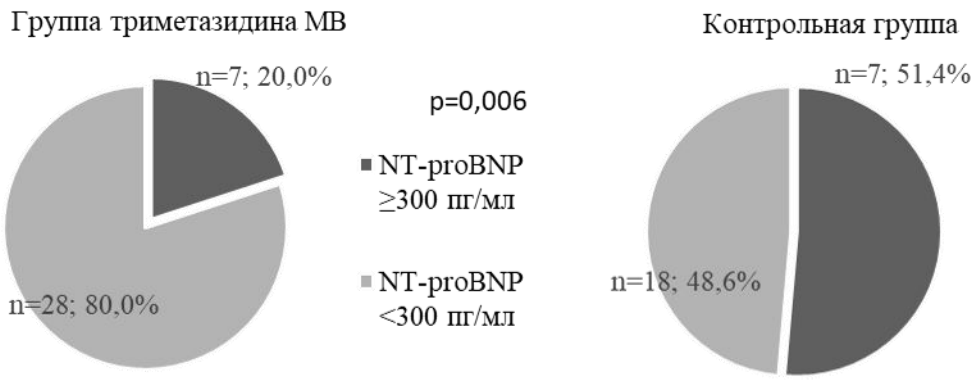


Рисунок 11 – Распределение пациентов по уровню NT-proBNP крови через 48 часов после операции.

Доля пациентов с дооперационным NT-proBNP <125 пг/мл, у которых последний стал ≥300 пг/мл, также в группе триметазидина МВ была меньше (15,4% и 41,7%, соответственно; p=0,04).

# **ГЛАВА 4.** ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании изучена распространенность кардиальных ишемических осложнений после оперативного лечения НМРЛ у пациентов регионального онкологического центра. По нашим данным хирургическое лечение НМРЛ в 1,61% осложняется ИМ, в 1,12% – острой ишемией миокарда. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым частота периоперационного ИМ варьировалась от 0,09% до 7,0% [17, 32, 60, 132, 140]. Однако этот показатель был рассчитан для любых (включая и малые вмешательства) внесердечных операций. После торакальных операций частота ИМ достигала 1,5%, тогда как для всех хирургических больных – 0,88% [132]. Как видно, при операциях на грудной полости относительный риск периоперационных кардиоваскулярных осложнений возрастает в 1,6 раза, что позволило отнести пневмонэктомии к вмешательствам высокого (>5%) хирургического риска ССО [166].

Данные о кардиальных ишемических осложнениях хирургического лечения рака легкого немногочисленны и противоречивы. В одной из первых посвященных этой теме работ ИМ выявлен у 1,2%, в то время как преходящая ишемия – в 3,8% [69]. По другим сведениям частота ИМ у больных раком легкого после резекции легкого была существенно меньшей – 0,2% – 0,7% [92]. По данным М.И. Давыдова (2012) ИМ наблюдался намного чаще – в 9,8% случаев. Однако в анализ включались только пациенты, подвергшиеся симультанным операциям резекции легкого и коронарного шунтирования [47]. В работе A.J. Ploeg (2003) частота ИМ составила 2,0%, что в наибольшей степени согласуется с нашими данными [94].

Результаты показали, что после пневмонэктомий шанс развития кардиальных ишемических осложнений был в 6,5 раз выше, по сравнению с лобэктомиями. Ранее также отмечено двукратное увеличение летальности после

пневмонэктомий (7-15%), по сравнению с резекциями легкого меньшего объема (4-8%) [94]. Данная закономерность, очевидно, объясняется удалением бóльшего объема легочной паренхимы при пневмонэктомии. Вероятно, различия в частоте ИМ также связаны с различным соотношением пневмонэктомий и лобэктомий в выборках. В изученной нами когорте доля пневмонэктомий была существенной (34,8%).

Мы впервые обнаружили, что правосторонние пневмонэктомии в три раза чаще сопровождаются ишемическими событиями, по сравнению с левосторонними [32]. В ранее опубликованных работах также указывалось на бóльшую в два-три раза летальность после пневмонэктомий справа. При этом анализ причин смерти, в том числе от ишемических событий, в зависимости от стороны вмешательства не проводился [92, 152]. Причины выявленных различий не ясны и требуют дальнейшего изучения. Известно, что правое легкое больше левого по объему паренхимы. Возможно, удаление бóльшего объема легочной паренхимы при правосторонней пневмонэктомии вызывает более выраженную дыхательную недостаточность. Увеличивается нагрузка на ПЖ, который осуществляет весь сердечный выброс через меньшее по объему левое легкое. Определенную роль в ухудшении прогноза может играть более частое развитие несостоятельности культи правого бронха вследствие различий кровоснабжения бронхов [152, 165].

Таким образом, по вышеуказанным причинам в изученной нами выборке частота кардиальных ишемических осложнений оказалась относительно высокой – 2,73%. Наивысший риск кардиальных ишемических осложнений (9,6%) был сопряжен с правосторонними пневмонэктомиями.

На ретроспективном этапе исследования выявлены особенности клинической и патоморфологической картины послеоперационных кардиальных ишемических осложнений у больных НМРЛ. Инфаркт миокарда с подъемом ST встречался в два раза чаще, чем ИМбпST. Однако после лобэктомии ИМпST развивался реже других изученных форм осложнений. В три раза чаще ИМпST диагностирован при III-IV стадии рака. Таким образом,

ИМпST, означающий обширное трансмуральное поражение миокарда, ассоциирован с бóльшей распространенностью опухоли и с бóльшим объемом хирургического вмешательства. В доступной научной литературе мы не обнаружили сведений о соотношении вариантов ИМ при хирургическом лечении рака легкого. В отсутствие ЗНО и при меньшем хирургическом риске чаще регистрировался ИМбпST [17].

Результаты исследования позволили выявить ряд клинических особенностей послеоперационного ИМ у больных раком легкого. Более часто ИМ диагностируется у мужчин и в возрасте ≥70 лет. В среднем событие развивается на третьи сутки после операции, позднее, чем в других наблюдениях (в первые 24-48 часов) [94]. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST встречался в два раза чаще, чем ИМбпST (1,07% и 0,54%, соответственно), был закономерно ассоциирован с бóльшим объемом операции (пневмонэктомией). В подавляющем большинстве случаев ИМ (более 90%) отсутствовал типичный ангинозный приступ, что может быть связано с обезболиванием пациентов в периоперационном периоде. Часто встречалась одышка (21,2%). У 72,3% пациентов не отмечалось ни одного клинического признака или симптома ИМ. Сложности диагностики ишемии/ИМ возникают и при интерпретации ЭКГ. Это связано с объемом операции, смещением средостения после пневмонэктомии, явлениями перикардита после резекции перикарда в раннем послеоперационном периоде. Эти особенности отмечены и другими исследователями [14, 46, 98, 118].

Возможно, эти факты и явились причиной неприемлемо высокой госпитальной летальности от ИМ (86,4% от ИМпST и 27,3% от ИМбпST). Согласно литературе летальность от послеоперационного ИМ составляла 15,5–30% [132, 140]. После пневмонэктомий по поводу рака легкого, как демонстрируют работы некоторых авторов, летальность достигает 57–67% [69, 144], что хорошо согласуется с нашими данными [32]. Одной из основных причин столь высокой летальности может явиться и то, что таким пациентам в реальной клинической практике редко проводится экстренная коронарная

ангиогиопластика согласно современным стандартам лечения ИМ. В изученной нами группе больных с ИМ первичное чрескожное коронарное вмешательство не проводилось. Это еще раз актуализирует проблему послеоперационного ИМ у хирургических больных.

В ряде работ содержатся сведения о высокой частоте ИМ 2-го типа при внесердечных вмешательствах, что объясняется несоответствием потребности миокарда в кислороде и его доставки в условиях операционного стресса [46, 141]. В подтверждение вышеизложенного нами также достаточно редко (в 9,1% случаев) выявлялся атеротромбоз инфарктсвязанной коронарной артерии как основной признак ИМ 1-го типа.

Сравнительный анализ клинических данных показал, что пациенты с ИМ и без него существенно различались по трем группам признаков. Во-первых, у больных с ИМ чаще встречались коморбидные состояния: сосудистые события в анамнезе, сердечная недостаточность, гипертрофия ЛЖ, почечная дисфункция. Среди традиционных факторов риска с индексным событием были ассоциированы интенсивность курения и уровень АД. Во-вторых, среди лабораторных показателей у пациентов с ИМ были ниже послеоперационные уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов. Перед операцией были выше лабораторные признаки воспаления (уровни лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение) и ниже уровень общего белка. Третья группа факторов отражает возможное влияние самой операции на прогноз, а именно – кровопотери, длительности, объема и стороны вмешательства, состояния интра- и послеоперационной гемодинамики, послеоперационной ФП.

На сегодняшний день разработаны и валидированы универсальные шкалы прогноза кардиоваскулярных осложнений внесердечных операций [81, 83]. В данной работе была создана регрессионная модель и определены шесть независимых предикторов послеоперационного ИМ при НМРЛ. Индекс Соколова-Лайона наиболее тесно из всех изученных критериев гипертрофии ЛЖ был ассоциирован с послеоперационным ИМ, что согласуется с данными о

взаимосвязях послеоперационного повреждения миокарда с гипертрофией и/или диастолической дисфункцией ЛЖ [137]. Указанные состояния ведут к увеличению его потребности в кислороде, снижению сердечного выброса, микроваскулярной дисфункции. Все это в условиях хирургического стресса может вызвать тяжелую субэндокардиальную ишемию.

Риск послеоперационного ИМ увеличивался по мере снижения предоперационного уровня общего белка крови. В одной из работ получены близкие к нашим данные о связи низкого уровня общего белка с повышением летальности после гастрэктомии по поводу рака желудка [106]. Выявленная взаимосвязь отражает прежде всего влияние гипоальбуминемии на частоту послеоперационных осложнений, продемонстрированное в ряде исследований [55].

Среди показателей клеточного состава крови общее содержание лейкоцитов сохранило свое предсказательное значение в многофакторном анализе. Ранее выявлена прямая взаимосвязь количества лейкоцитов с летальностью, частотой инсультов, маркерами повреждения миокарда после операции коронарного шунтирования [62]. Повышенный уровень лейкоцитов является маркером субклинического воспаления – хорошо известного фактора риска обострения атеросклероза. Хирургический стресс провоцирует системный воспалительный ответ, что в совокупности может привести к дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Как оказалось, вероятность ИМ возрастает по мере увеличения ЧСС в раннем послеоперационном периоде и снижения систолического АД в ходе вмешательства, что подтверждает работы других авторов [17]. Механизм воздействия этих факторов представляется очевидным – повышение потребности миокарда в кислороде в условиях тахикардии и снижение его доставки при кровопотере, падении сердечного выброса и системного АД. Здесь важно отметить, что три из шести независимых предикторов ИМ (ЧСС после операции, минимальное систолическое АД во время операции и критерий гипертрофии ЛЖ) указывают на возможный механизм развития ИМ –

несоответствие потребности миокарда в кислороде и его доставки в условиях хирургического стресса.

Мы изучили возможности прогноза послеоперационного ИМ при раке легкого с помощью двух наиболее распространенных шкал оценки риска послеоперационных осложнений экстракардиальной хирургии – RCRI и ACS NSQIP. Предсказательная способность индекса RCRI, разработанного в 1999 г., оказалась недостаточно точной, что ранее также отмечалось при тестировании на когорте исследования VISION [93]. В то же время в изученной нами выборке была подтверждена предсказательная ценность индекса ACS NSQIP. Увеличение индекса на 1% было ассоциировано с 4-х кратным приростом шанса развития ИМ. Индекс суммирует 20 показателей предоперационного статуса и коморбидной патологии пациента [83]. В установленной нами совокупности факторов риска дополнительно учитывается состояние интраоперационного и раннего послеоперационного периода, что позволяет увеличить точность модели.

С помощью дискриминантного анализа мы разработали способ прогнозирования послеоперационного ишемического события (ИМ или ишемии миокарда) у пациентов с НМРЛ. Создана математическая модель и установлены независимые предикторы послеоперационного ишемического события. При использовании данного метода большинство предикторов совпало с таковыми, выявленными при оценке прогноза ИМ методом регрессионного анализа (ЧСС после операции, индекс ACS NSQIP, кардиальный риск, общий белок крови до операции, лейкоциты крови до операции), что было ожидаемо и подтверждалось в многочисленных исследованиях [16, 34, 47].

Вместе с тем значимость в прогнозе всех ишемических событий доказана и для других предикторов: наличие пневмонэктомии справа, ФК ХСН, снижение эритроцитов крови после операции, снижение креатинина крови после операции. Связь с пневмонэктомией справа может быть обусловлена с

более травматичным вмешательством, растяжением ПЖ из-за перегрузки давлением, о чем обсуждалось выше [6, 40].

Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют послеоперационные осложнения лечения рака легких. После радикального хирургического лечения НМРЛ I–II стадии с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями 3-х и 5-летняя выживаемость составляет 54,5 и 35,5%, что существенно ниже таковой у больных без сопутствующей патологии – 69,2 и 56,4% соответственно [47]. Нами выявлена ассоциация ишемических событий с ФК ХСН, что подтверждает многочисленные ранее проведенные исследования о влиянии сердечной недостаточности на послеоперационный прогноз [82, 102]. Поэтому, застойная сердечная недостаточность включена в шкалы предоперационной оценки риска (ASA, ACS NSQIP, RCRI).

Риск ишемических осложнений в нашем исследовании увеличивался при уменьшении эритроцитов крови после операции, что объясняется снижением доставки кислорода к миокарду в условиях анемии [114]. В работе И. М. Шестопаловой (2012) и метаанализе 19 исследований [114] также показано, что одним из предикторов развития неблагоприятных послеоперационных ССО и послеоперационной летальности явилась периперационная анемия. Снижение почечной функции в нашем исследовании также явилось значимым фактором развития кардиальных осложнений (ишемии/ИМ). Причиной могла стать, во-первых, гипоперфузия почек, связанная с объемом операции [27, 30]. Во-вторых, в условиях хирургического стресса повышается уровень катехоламинов, активируется система РААС, которая играет ключевую роль в развитии «кардиоренального синдрома» [71]. Этот факт снижения почечной функции после крупных внесердечных операций подтвержден в метаанализе 38 когортных исследований с участием 13422 пациентов, подтвергшихся трансплантации печени [108].

На следующем, проспективном, этапе работы, мы изучили динамику биомаркеров повреждения миокарда во взаимосвязи с шестимесячной летальностью. Для этого рассчитывали степень изменения лабораторных

показателей через 24 и 48 часов после операции, а также доли пациентов (%), у которых отмечен прирост биомаркеров повреждения миокарда. По результатам нашей работы выяснилось, что, во-первых, биомаркеры повреждения миокарда увеличиваются у бóльшей части пациентов, подвергшихся пневмонэктомии, и независимо от стадии заболевания и возраста. Частота ПМВО по cTpI составила 45,1%. Во-вторых, в однофакторной регрессии установлена прогностическая значимость ПМВО по cTpI, степени прироста cTpI за первые 24 часа после операции и NT-proBNP в оценке риска общей послеоперационной летальности. В-третьих, независимым предиктором летальности пациентов с НМРЛ среди всех биомаркеров повреждения миокарда и других клинических факторов явился дооперационный уровень NT-proBNP.

Хорошо известно, что увеличение содержания cTp в крови указывает на некроз миокарда и является общепринятым биохимическим маркером ИМ. Нами выявлено, что удаление целого легкого приводит к почти двукратному повышению cTpI по сравнению с дооперационным уровнем. Это соответствует данным других авторов о высокой частоте увеличения cTp в некардиальной хирургии, в том числе после торакальных операций. В частности, cTpI нарастал более чем у половины из 2232 пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам [121]. По другим данным cTpI после операций на грудной полости повышался на 27 - 49%. При этом пневмонэктомии сопровождались наибольшим увеличением cTpI [76]. Следует заметить, что в изченной нами выборке рост содержания cTpI только у двух пациентов из 37 (5,4%) сочетался с другими клиническими и электрокардиографическими признаками острого ИМ. У остальных отмечалось бессимптомное повышение cTpI. Таким образом, после торакальных операций по поводу НМРЛ субклиническое ишемическое повреждение миокарда встречается намного чаще, чем послеоперационный ИМ.

МВ-фракция КФК содержится в большом количестве в сердечной мышце, проявляет максимальную активность в крови через 20 часов после развития некроза миокарда. Уровень КФК-МВ выше 99-го процентиля верхнего

референсного предела может свидетельствовать о наличии ИМ [98]. В торакальной хирургии динамика КФК-МВ ранее не изучалась. В нашем исследовании при анализе динамики биомаркеров на фоне пневмонэктомии отмечено достоверное повышение среднего уровня КФК-МВ через 24 и 48 часов, однако случаев превышения 99-го процентиля верхнего референсного значения не выявлено.

В исследованиях, включавших более 3,5 тыс. пациентов, отмечена высокая чувствительность (от 66 до 100%) и специфичность (87,5-100%) экспресс-теста БСЖК для диагностики острого ИМ [26]. В двух работах изучена динамика БСЖК у пациентов кардиохирургического профиля. Отмечено повышение БСЖК после операции у 70-85% пациентов [9, 10]. Периоперационная динамика БСЖК у больных во внесердечной (торакальной) хирургии исследована нами впервые. Нами обнаружено, что уровень данного показателя через 24 часа после торакальной операции увеличился более чем в три раза и возрастал по мере утяжеления основного заболевания (стадии рака) [11]. Механизмы повышения БСЖК после внесердечных вмешательств не совсем ясны. Окисление свободных жирных кислот, которое постоянно происходит в миокарде – энергозатратный процесс, нуждающийся в большом количестве кислорода. Поэтому при дефиците кислорода (ишемии) окисление жирных кислот снижается, а их уровень в плазме возрастает [168]. Повышение БСЖК может указывать на ишемию и дисфункцию миокарда в условиях объемного хирургического вмешательства, гиперсиматикотонии, гипоксемии, вызванной резекцией легкого [10, 80].

Мы определили частоту синдрома ПМВО по критерию cTpI >0,023 мкг/л. ПМВО выявлен нами у 37 (45,1%) пациентов [2]. Распространенность ПМВО сильно варьируется в зависимости от критерия диагностики и типа операции. Неполостные операции осложняются синдромом ПМВО в 9,2 – 13% случаев [117, 126], тогда как абдоминальные и сосудистые – существенно чаще (до 49,5%) [126]. Распространенность синдрома ПМВО в торакальной хирургии изучена в единичных работах. Согласно одной из них, ПМВО обнаруживалось

в 27,3% случаев [125]. В отличие от результатов нашего исследования, где частота ПМВО достигла 45,1%, в вышеуказанной работе был меньший объём операции и использовался более жесткий критерий ПМВО – сТр >0,04 мкг/л. Нами применен критерий ПМВО (>0,023 мкг/л) согласно протоколу исследования MANAGE, где во внимание принималось любое значение сТр выше верхнего референсного предела для данной тест-системы [82]. При использовании вч-сТр распространенность ПМВО еще больше увеличивается – до 53,2% [56]. Общепризнанных критериев ПМВО по другим биомаркерам повреждения миокарда не разработано.

Механизмы развития ПМВО при внесердечных операциях окончательно не установлены. Повреждение тканей при хирургическом вмешательстве вызывает стрессовый ответ организма в виде выброса нейроэндокринных медиаторов и провоспалительных цитокинов. Развиваются гематологические и электролитные нарушения, изменения центральной гемодинамики в виде артериальной гипотензии, нарушения ритма и проводимости, тромботические осложнения, гипоксия. Это может приводить к ишемии и ишемическому повреждению миокарда, что сопровождается повышением уровня соответствующих биомаркеров [169]. Отличительной особенностью патогенеза ПМВО после пневмонэктомии, определяющей его тяжесть и большую распространенность, может явиться повреждение миокарда обоих желудочков: правого – из-за легочной гипертензии, повышения давления в полости и растяжения, левого – вследствие значительного снижения притока оксигенированной крови после пневмонэктомии.

По данным однофакторной регрессии Кокса предикторами общей шестимесячной летальности пациентов с НМРЛ после пневмонэктомии явились гемоглобин и эритроциты крови, ФП в анамнезе, индекс массы миокарда ЛЖ, СД, расчётные индексы риска внесердечных операций (RCRI и ACS NSQIP), что было вполне прогнозируемым результатом и подтвердило данные других работ [17, 132]. Полученные нами результаты указывают на отсутствие взаимосвязей периоперационной динамики биомаркеров

повреждения миокарда с возрастом пациентов. По литературным данным возраст старше 70 лет был независимым предиктором развития ПМВО [122, 126], что не соответствует нашим результатам. Это разногласие можно объяснить незначительной долей пациентов старше 70 лет в нашей выборке (8,5%).

При анализе взаимосвязей с биомаркерами повреждения миокарда значимыми предикторами летального исхода явились ПМВО, динамика cTpI в первые 24 часа после вмешательства, уровни NT-proBNP до и через 24 часа и 48 часов после вмешательства. По нашим данным риск смерти увеличивается в 3,7 раза, если послеоперационный уровень cTpI превышает 0,023 мкг/л, что соответствует результатам недавно проведенных систематических обзоров и метаанализов. Наиболее масштабный из них, объединивший 169 исследований и более 500 тысяч хирургических вмешательств, продемонстрировал увеличение относительного риска как краткосрочной, так и одногодичной летальности при периоперационном повреждении миокарда [124].

Результаты показали, что уровни NT-proBNP были повышены через 24 и 48 часов после операции по сравнению с исходными значениями более чем в два раза, что согласуется с данным ранее опубликованных работ [66, 76, 127]. Так, в работе В.Ф. Ларина и соавт. (2021) уровни NT-proBNP увеличивались более чем в два раза после пневмонэктомий, по сравнению с меньшим объемом операции. Однако исходно высокие показатели NT-proBNP являлись критерием исключения [16].

Мозговой натрийуретический пептид синтезируется и выделяется в кровоток в ответ на перегрузку объемом или растяжение желудочков сердца и представляет собой ключевой лабораторный маркер сердечной недостаточности. Кроме диагностического доказана и прогностическая значимость мозгового натрийуретического пептида для оценки риска развития ССО и летальности у пациентов с прежде не диагностированными заболеваниями сердца [148]. В последнее время изучены возможности использования этого маркера для оценки риска осложнений внесердечной

хирургии. Известно, что высокий уровень NT-proBNP перед операцией указывает на повышенный риск летальности и ИМ после внесердечных операций почти в 4 раза в течение 30 суток и более чем в 2 раза в течение 6 месяцев [76]. В этой связи Канадским кардиоваскулярным обществом в 2017 г. впервые в алгоритм предоперационного обследования включено определение NT-proBNP как главного критерия стратификации риска ССО [67].

Повышение уровня данного биомаркера может быть ассоциировано с периоперационными расстройствами гемодинамики, обусловленными хирургической травмой, гиперкатехоламинемией, тахикардией, дисфункцией правого желудочка после резекции легкого [164]. Как известно, главная причина увеличения секреции NT-proBNP – повышение давления в камерах сердца и растяжение миокарда [167]. Таким образом, основным стимулом для повышенного синтеза NT-proBNP после пневмонэктомии, вероятно, является острое растяжение миокарда ПЖ.

По нашим данным предоперационый уровень NT-proBNP явился единственным среди изученных биомаркеров независимым предиктором шестимесячной летальности у пациентов с НМРЛ после пневмонэктомии. Риск смерти увеличивался в 1,14 раза на каждые 100 пг/мл прироста концентрации биомаркера. Таким образом, исходный уровень NT-proBNP точнее, чем послеоперационный, прогнозирует риск смертельного исхода от всех причин. В работе И.М. Шестопаловой и соавт. (2008), наиболее близкой к нашей по результатам и дизайну, также обнаружено независимое предсказательное значение предоперационного NT-proBNP у онкологических пациентов с разными по объему торако-абдоминальными операциями [34]. По-видимому, предоперационный NT-proBNP отражает не только наличие и тяжесть ХСН в исходе сердечно-сосудистых заболеваний, но и перегрузку ПЖ вследствие рака легкого и частого его сочетания с ХОБЛ, нейрогуморальный дисбаланс и провоспалительные сдвиги, вызванные основным заболеванием [34].

Таким образом, NT-proBNP можно рассматривать как интегральный биомаркер повреждения миокарда при раке легкого и предиктор общей, в том

числе онкологической, летальности. Этим, возможно, и объясняется обнаруженная нами бóльшая ценность NT-proBNP в прогнозе общей отдаленной летальности, по сравнению с динамикой cTpI, отражающей преимущественно ишемическое повреждение миокарда и прогноз ССО.

В ранее проведенных исследованиях референсные пределы натрийуретических пептидов у хирургических пациентов не установлены вследствие большого разброса данных [145]. Нами для пациентов с НМРЛ и планируемой пневмонэктомией определен пороговый уровень предоперационного NT-proBNP в 225 пг/мл, выше которого относительный риск смертельного исхода в течение шести месяцев увеличивается в 5,9 раза. По данным других авторов значение NT-proBNP >590 пг/мл перед операцией было ассоциировано с высоким риском смертельного исхода у онкологических больных. В отличие от нашего исследования, в вышеуказанной работе изучалась госпитальная летальность, а доля пневмонэктомий в выборке была небольшой [34].

В изученной нами группе 41,5% пациентов получали адъювантную химиотерапию. Результаты показали, что химиотерапия не ухудшала прогноз шестимесячной летальности. Вероятно, это связано с применением невысоких кумулятивных доз препаратов с умеренной кардиотоксичностью и относительно коротким периодом наблюдения, во время которого не успевает развиться поздняя кардиотоксичность [39].

Влияние лекарственных препаратов на динамику биомаркёров повреждения миокарда мало изучено [116]. Мы впервые исследовали влияние триметазидина МВ на уровни биомаркёров повреждения миокарда при внесердечных торакальных операциях у больных с хронической ИБС. Триметазидин МВ, замедляя окисление жирных кислот за счёт селективного ингибирования 3-кетоацетил-КоА тиолазы и тем самым обеспечивая защиту миокарда от ишемии, оказывает выраженное антиангинальное действие. Описано его свойство снижать синтез свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена, повышать устойчивость миокарда к ишемическому

повреждению за счет восстановления свойств мембранных фосфолипидов. Эффективность препарата доказана у больных с микроваскулярной стенокардией и при реваскуляризации миокарда [4, 80, 171].

По нашим данным средний уровень cTpI повысился после операции в обеих подгруппах больных, включеннных в интервенционный этап исследования. Однако степень прироста cTpI и частота случаев ПМВО при приеме триметазидина МВ не различалась по сравнению с группой контроля. Таким образом, триметазидин МВ не предотвращает развитие ПМВО по cTpI. Средний уровень КФК-МВ повысился в обеих группах группах через 24 часа, однако в группе триметазидина через 48 часов он оставался высоким, в то время как в группе контроля произошло его снижение. Степень прироста в группах триметазидина МВ и контроля различалась.

Нами впервые установлено, что подъем уровня БСЖК в группе триметазидина МВ был менее выраженным и нестойким. Хорошо известна диагностическая значимость БСЖК как раннего и чувствительного маркера ишемического повреждения миокарда. Меньший прирост БСЖК, вероятно, связан с выраженным противоишемическим и цитопротективным эффектами триметазидина на миокард.

Мы изучили влияние триметазидина МВ на динамику NT-proBNP при торакотомиях. В обеих группах уровень NT-proBNP возрос после хирургического вмешательства, но в меньшей степени в группе триметазидина МВ. Ранее, в исследованиях с участием больных сердечной недостаточностью показано уменьшение NT-proBNP под влиянием триметазидина [63]. По нашим данным прием триметазидина МВ был ассоциирован с меньшим послеоперационным NT-proBNP. Воздействие триметазидина МВ на уровни NT-proBNP после операции, вероятно, демонстрирует повышение устойчивости кардиомиоцитов к перегрузке и повреждению при многофакторном воздействии хирургического стресса. Этот факт может быть связан со свойствами триметазидина снижать перегрузку клеток кальцием,

стабилизировать внутриклеточный уровень аденозинтрифосфата, угнетать свободнорадикальное окисление.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## Выводы

1. Частота послеоперационных кардиальных ишемических осложнений при хирургическом лечении пациентов с НМРЛ составляет 2,73 [1,98–3,48]%. ИМ со стойким подъёмом сегмента ST развивается в 1,07 [0,58–1,57]%, ИМ без стойкого подъёма сегмента ST – в 0,54 [0,17–0,9]%, острая ишемия миокарда – в 1,12 [0,62–1,63]% случаев. Риск развития ишемических кардиальных осложнений выше после пневмонэктомии, по сравнению с лобэктомией (в 6,0% и 1,0%, соответственно; ОШ 6,5 [95% ДИ 3,5-12,2]), после правосторонней пневмонэктомии, по сравнению с левосторонней (в 9,7% и 3,2%, соответственно; ОШ 3,2 [95% ДИ 1,6-6,3]), и не зависит от стадии НМРЛ.

2. Послеоперационный ИМ у больных НМРЛ развивается на 2-3 сутки после вмешательства, чаще у мужчин (в 2,3%), по сравнению с женщинами (в 0,3%), и характеризуется атипичностью клинических проявлений (дискомфорт в грудной клетке в 6,1% случаев, сочетание с фибрилляцией предсердий в 24,2%, бессимптомное течение в 72,7%), преимущественным поражением передней стенки левого желудочка (в 51,9%), высоким уровнем госпитальной летальности (в 66,7%), редкостью выявления на аутопсии острого атеротромбоза инфарктсвязанной артерии (в 9,1%).

3. Независимыми предикторами ИМ после хирургического лечения НМРЛ являются электрокардиографический индекс Соколова-Лайона, уровни общего белка и лейкоцитов крови до операции, индекс ACS NSQIP для кардиальных осложнений, минимальное систолическое АД во время операции и частота сердечных сокращений после операции. Разработана модель прогноза, позволяющая с точностью до 93,3% оценивать риск развития послеоперационных кардиальных ишемических осложнений у пациентов с НМРЛ.

4. У пациентов с НМРЛ концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови через 24 и 48 часов после пневмонэктомии увеличились. Средний уровень cTpI в сравнении с дооперационным возрос, соответственно, на 120% и 85%, БСЖК - на 207% и 31%, КФК-МВ – на 70% и 28%, NT-proBNP - на 128% и 129%. Синдром повреждения миокарда после внесердечных операций по критерию cTpI>0,023 мкг/л выявлен у 45,1% пациентов и характеризуется преимущественно бессимптомным течением (в 91,9% случаев).

5. По результатам однофакторного регрессионного анализа общая летальность пациентов с НМРЛ в течение 6 месяцев после пневмонэктомии ассоциирована с уровнями cTpI >0,023 мкг/л после операции, cTpI и степенью его прироста через 24 часа после операции, NT-proBNP до, через 24 и 48 часов после операции. По результатам многофакторного регрессионного анализа независимыми предикторами 6-месячной летальности явились NT-proBNP до операции (ОР 1,20 [95% ДИ 1,08-1,22]) и наличие фибрилляции предсердий (ОР 9,13 [95% ДИ 2,35 – 35,57]).

6. У больных НМРЛ и сопутствующей стабильной ИБС, получавших триметазидин МВ в предоперационном периоде, в сравнении с группой контроля были ниже содержание в крови БСЖК и NT-proBNP после операции и меньше доля пациентов с уровнем БСЖК >5,0 нг/мл (2,9% и 18,9%, соответственно; p=0,03) и NT-proBNP ≥300 пг/мл (20,0% и 51,4%, соответственно; p=0,006). Послеоперационные уровни cTpI и КФК-МВ в группах триметазидина МВ и контроля не различались.

## Практические рекомендации

1. При хирургическом лечении рака легкого необходимо иметь в виду, что ишемические события чаще развиваются после пневмонэктомии, по сравнению лобэктомией, после правосторонней пневмонэктомии, по сравнению левосторонней пневмонэктомией, для послеоперационного ИМ характерна атипичность клинической картины (редкие жалобы на дискомфорт в грудной

клетке, частое бессимптомное течение и сочетание с фибрилляцией предсердий).

2. Для прогнозирования риска развития ИМ или ишемии миокарда у больных НМРЛ после хирургического лечения следует определить функциональный класс сердечной недостаточности, уровни лейкоцитов и общего белка крови до операции, частоту сердечных сокращений, уровни эритроцитов и креатинина крови в первые часы после операции, значение индекса ACS NSQIP (кардиальный риск), длительность операции, учесть локализацию и объем вмешательства и внести данные показатели в следующие формулы:

$$F_1 = -89{,}3297 + 4{,}6697*X_1 + 2{,}7026*X_2 + 0{,}3486*X_3 + 2{,}0615*X_4 + 0{,}9804*X_5 + 8{,}3572*X_6 - 0{,}1638*X_7 + 0{,}0970*X_8 + 0{,}0450*X_9$$

$$F_2 = -83{,}8946 + 3{,}0172*X_1 + 1{,}1893*X_2 + 0{,}2643*X_3 + 1{,}7269*X_4 + 1{,}1415*X_5 + 9{,}3916*X_6 - 0{,}4129*X_7 + 0{,}0790*X_8 - 0{,}0003*X_9,$$

где:

$X_1$ – пневмонэктомия справа, наличие (1) или отсутствие (0);
$X_2$ –функциональный класс сердечной недостаточности;
$X_3$ – частота сердечных сокращений после операции, уд./мин.;
$X_4$ – количество лейкоцитов до операции $*10^9$/л;
$X_5$ – уровень общего белка крови до операции, г/л;
$X_6$ – количество эритроцитов крови после операции $*10^{12}$/л;
$X_7$ – числовое значение ACS NSQIP, сердечный риск, %;
$X_8$ – время операции, мин.;
$X_9$ – уровень креатинина крови после операции, ммоль/л.

Рассчитать F1 и F2. При F1 > F2 риск развития послеоперационных кардиальных ишемических осложнений следует считать высоким.

3. Ввиду того, что у пациентов с НМРЛ прогностический индекс RCRI не показал достаточной предсказательной способности в прогнозе послеоперационных ишемических осложнений и 6-месячной летальности, следует использовать с этой целью шкалу ACS NSQIP.

4. При выборе тактики хирургического лечения пациентов с НМРЛ, необходимо определить уровень NT-proBNP до операции. Его значение

≥225 пг/мл можно расценивать как маркер высокого риска 6-месячной летальности после пневмонэктомии и показание для уменьшения объема вмешательства или выбора других методов лечения.

5. Пациентам с НМРЛ и сопутствующей ИБС для снижения выраженности повреждения миокарда по уровням БСЖК и NT-proBNP после хирургического лечения можно рассмотреть назначение триметазидина МВ в дозе 35 мг 2 раза в день в течение двух недель до операции.

## Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективой дальнейшей работы может явиться проведение специально спланированных наблюдательных исследований по изучению роли новых биомаркеров сердечно-сосудистого риска в прогнозировании кардиоваскулярных событий и летальности после внесердечных вмешательств. Предметом исследований может явиться определение значимости периоперационной динамики биомаркеров повреждения миокарда в оценке тяжести дисфункции правого желудочка и в прогнозе развития легочной гипертензии в отдаленном послеоперационном периоде.

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | | |
|---|---|---|
| АД | – | артериальное давление |
| БАБ | – | бета-адреноблокаторы |
| БСЖК | – | белок, связывающий жирные кислоты |
| БСК | – | болезни системы кровообращения |
| вч-сТр | – | высокочувствительный сердечный тропонин |
| ДИ | – | доверительный интервал |
| ЗНО | – | злокачественные новообразования |
| ИБС | – | ишемическая болезнь сердца |
| ИИ | – | интерквартильный интервал |
| ИМ | – | инфаркт миокарда |
| ИМБОКА | – | инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий |
| ИМбпST | – | инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST на электрокардиограмме |
| ИММЛЖ | – | индекс массы миокарда левого желудочка |
| ИМпST | – | инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на электрокардиограмме |
| ИМТ | – | индекс массы тела |
| КДР ЛЖ | – | конечно-диастолический размер левого желудочка |
| КПНТ | – | кардиопульмональный нагрузочный тест |
| КСР ЛЖ | – | конечный систолический размер левого желудочка |
| КФК-МВ | – | МВ фракция креатинфосфокиназы |
| КЩС | – | кислотоно-щелочное состояние |
| ЛЖ | – | левый желудочек |
| Me | – | медиана |
| НМРЛ | – | немелкоклеточный рак легкого |
| ОР | – | относительный риск |
| ОФВ1 | – | объем форсированного выдоха за первую секунду |
| ОШ | – | отношение шансов |
| ПЖ | – | правый желудочек |
| ПМВО | – | повреждение миокарда после внесердечных |

| | | |
|---|---|---|
| | | операций |
| СД | – | сахарный диабет |
| ССО | – | сердечно-сосудистые осложнения |
| сТрI | – | сердечный тропонин I |
| сТрТ | – | сердечный тропонин Т |
| ТМЖП | – | толщина межжелудочковой перегородки |
| ФВ | – | фракция выброса |
| ФК | – | функциональный класс |
| ФП | – | фибрилляция предсердий |
| ХБП | – | хроническая болезнь почек |
| ХОБЛ | – | хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХСН | – | хроническая сердечная недостаточность |
| ЧСС | – | частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | – | электрокардиография |
| ЭХОКГ | – | эхокардиография |
| ACS NSQIP | – | American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program |
| ASA | – | американское общество анестезиологов |
| AUC | – | area under curve |
| CKD-EPI | – | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| DLCO | – | диффузионная способность легких по монооксиду углерода |
| NT-proBNP | – | N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида |
| RCRI | – | Revised Cardiac Risk Index |
| ThRCRI | – | Thoracic Revised Cardiac Risk Index |

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анестезиологическое обеспечение симультанных хирургических вмешательств по поводу рака и тяжелой ишемической болезни сердца: опыт 8 операций / В. Е. Груздев, Е. С. Горобец, М. М. Давыдов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. Б. В. Петровского. – 2015. – № 4. – С. 85 – 90.

2. Биомаркеры повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого: периоперационная динамика и прогностическое значение / О. А. Большедворская, К. В. Протасов, Е. В. Батунова, Е. Н. Семенова. – DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-27-38 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 2. С. 27 – 38.

3. Бойцов, С. А. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина. – DOI 10.26442/00403660.2021.01.20054// Терапевтический архив. – 2021. – № 1. – С. 4 – 6. 3

4. Болдуева, С. А. Эффективность триметазидина и сулодексида у больных с микроваскулярной стенокардией. / С. А. Болдуева, И. А. Леонова, О. В. Захарова. – DOI 10.20996/1819-6446-2020-06-12 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 363 – 369.

5. Большедворская, О. А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / О. А. Большедворская, К. В. Протасов. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-11-122-132// Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С. 122 – 132.

6. Варианты перестройки функции правого сердца при пневмонэктомии / Н. Е. Хорохордин, В. А. Леоско, П. К. Яблонский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 30 – 33.

7. Вельков, В. В. Периоперационные инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: диагностическое значение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – № 1. – С. 30 – 45.

8. Герасимов, С. С. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. С. Герасимов, М. И. Давыдов, М. М. Давыдов. – DOI 10.18821/1028-9984-2019-23-3-6-120-128 // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3–6. – С. 120 – 128.

9. Дементьева, И. И. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в оценке повреждений миокарда в кардиологии и кардиохирургии / И. И. Дементьева, Ю. А. Морозов, М. А. Чарная // Врач скорой помощи. – 2010. – № 1. – С. 53 – 58.

10. Диагностическая значимость определения уровня белка, связывающего жирные кислоты, в крови коронарного синуса при проведении операций с искусственным кровообращением / А. С. Головкин, Е. В. Григорьев, В. Г. Матвеева [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 2. – С. 66 – 69.

11. Динамика биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных хирургических операций у больных ишемической болезнью сердца на фоне приема триметазидина МВ / О. А. Большедворская, К. В. Протасов, Е. В. Батунова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2017-4-93-98 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 93 – 98.

12. Динамика показателей смертности от острых форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации за период с 2015 по 2019 годы / О. М. Драпкина, М. Г. Бубнова, И. В. Самородская [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4441 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 88 – 93.

13. Дифференциальная диагностика острого повреждения миокарда: разбор клинического случая и обсуждение проблемы / С. А. Болдуева, Д. С.

Евдокимов, Л. С. Евдокимова [и др.]. – DOI 10.15829/1560- 4071-2020-4046. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С.137. – 142.

14. Зайратьянц, О. В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики / О. В. Зайратьянц, О. Д. Мишнев, Л. В. Кактурский. – DOI 10.17116/patol20147663-11 // Архив патологии. – 2014. – № 6. – С. 3 – 11.

15. Здравоохранение в России 2021: стат. сб. / Росстат. – М., 2021. – 171 с.

16. Изменение уровня NT-proBNP и среднего давления в легочной артерии / В. Ф. Ларин, В. А. Жихарев, А. С. Бушуев [и др.]. – DOI 10.35401/2500-0268-2021-21-1-6-13 // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – № 1. – С. 6 – 13.

17. Интраоперационные факторы риска развития инфаркта миокарда при некардиохирургических вмешательствах / З. Т. Котвицкая, Г. Б. Колотова, В. А. Руднов, В. А. Багин. – DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-2-32-37. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 32 – 37.

18. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4703 // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 12. – С. 72 – 79.

19. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. Консенсус Российского кардиологического общества, Российского общества патологоанатомов и специалистов по медицинской статистике / С. А. Бойцов, О. Л. Барабаш, Д. Ш. Вайсман [и др.] – Текст электронный // URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf (дата обращения 20.03.2022).

20. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых: утв. Минздравом России, 2021г. – Текст электронный // URL: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-arterialnaja-gipertenzija-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/ (дата обращения 20.03.2022).

21. Козлов, И. А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И. А. Козлов, И. Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 89 – 97.

22. Козлов, И. А. Снижение риска периоперационных осложнений при кардиальной коморбидности / И. А. Козлов, А. М. Овезов, А. А. Пивоварова. – DOI 10.21292/2078-5658-2020-17-2-38-48 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 38 – 48.

23. Колоскова, Н. Н. Определение пикового потребления кислорода: физиологические основы и области применения / Н. Н. Колоскова, К. В. Шаталов, Л. А. Бокерия // Креативная кардиология. – 2014. – № 1. – С. 48 – 57.

24. Левин, Я. И. Новая классификация оценки физического статуса пациента Американского общества анестезиологов (80 лет эволюции) / Я. И. Левин, В. А. Корячкин. – DOI 10.17116/anaesthesiology2021061107 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 6. – С. 107 – 109.

25. Лопатин, Ю. М. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию / Ю. М. Лопатин, Е. П. Дронова // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 15 – 21.

26. Мартынов, А. И. Новые подходы к диагностике острого инфаркта миокарда (исследование ИСПОЛИН) / А. И. Мартынов, А. А. Спасский, А. А. Михайлов // Лабораторная служба. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 6 – 11.

27. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Ч. I / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов. А. Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79 – 104.

28. Паспорт федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [срок проекта 01.10.2018 – 31.12.2024 / Т. А. Голикова – кур. проекта, Е. Г. Камкин – рук. проекта]. – Текст электронный // URL: https://mednet.ru/images/materials/KC/FP_Borba_s_serdechno-sosudistymi_zabolevaniyami.pdf (дата обращения 20.03.2022).

29. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации / И. Б. Заболотских, К. М. Лебединский, Е. В. Григорьев [и др.]. – DOI 10.17116/anaesthesiology20200315 // Анестезиология-реаниматология. Клинические рекомендации / Под ред. И. Б. Заболотских, Е. М. Шифмана. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. – С. 54–89.

30. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью / И. Б. Заболотских, В. С. Афончиков, А. Ж. Баялиева, Е. Г. Громова. – DOI 10.17116/anaesthesiology201801-021117 // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1-2. – С. 117 – 132.

31. Петрова, Г. В. Сравнение данных государственной онкологической статистики и ракового регистра России / Г. В. Петрова, О. П. Грецова, В. В. Старинский. – DOI 10.21294/1814-4861-2019-18-5-5-11 // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 5 – 11.

32. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком лёгкого / О. А. Большедворская, К. В. Протасов, Ю. К. Баторoев [и др.]. – DOI 10.29413/ABS.2019-4.5.15 // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 91 – 97.

33. Послеоперационный инфаркт миокарда у больных раком легкого: частота выявления, клинические особенности, прогностические факторы / О. А. Большедворская, К. В. Протасов, П. С. Улыбин, В. В. Дворниченко. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3946 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 44 – 50.

34. Применение маркера NT-proBNP в мониторинге периоперационной сердечной недостаточности у онкологических больных, страдающих ишемической болезнью сердца / И. М. Шестопалова, С. С. Герасимов, З. Г. Кадагидзе, В. М. Шелепова // Журнал Сердечная недостаточность. – 2008. – № 4(48). – С. 172 – 174.

35. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации / Ю.

В. Щукин, С. М. Хохлунов, Е. А. Суркова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6 S3. – С. 1 – 28.

36. Протасов, К. В. Сердечно-сосудистые осложнения в экстракардиальной хирургии: монография / К. В. Протасов. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2015. – 192 с.

37. Роль консультации кардиолога в обследовании больных перед онкологическими операциями / А. Н. Сумин, А. В. Старовойтова, А. В. Щеглова, Е. В. Горбунова. – DOI 10.26442/00403660.2020.01.000478 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 25 – 29.

38. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. – 2015. – Т. 9, № 4-2. – С. 1 – 52.

39. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / А. Д. Каприн, С. Т. Мацкеплишвили, В. И. Потиевская [и др.]. – DOI 10.17116/onkolog20198021139 // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 139 – 147.

40. Симультанные операции при сочетании рака легкого и ишемической болезни сердца / В. А. Порханов, К. О. Барбухатти, В. Б. Кононенко [и др.]. – DOI 10.17116/hirurgia202103142 // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58, № 2. – С. 114 – 121.

41. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Ю. А. Васюк, Г. Е. Гендлин, Е. И. Емелина [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4703 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 152 – 233.

42. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. по данным федерального статистического наблюдения / Г. В. Петрова, В. В. Старинский, О. П. Грецова [и др.]. – DOI 10.17116/onkolog201980113 // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 32 – 40.

43. Сумин, А. Н. Подготовка пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями к плановым хирургическим вмешательствам при онкопатологии / А. Н. Сумин. – DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-1-123-133 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 123 – 133.

44. Сушинская, Т. В. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение / Т. В. Сушинская, Н. И. Стуколов, Ю. Э. Доброхотова. doi: 10.17116/onkolog20187464 // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – № 4. – С. 64 – 72.

45. Торшин, С. В. Послеоперационная летальность при внесердечных операциях: современные представления о роли повреждения миокарда на основании определения концентрации тропонина / С. В. Торшин // Медицинский алфавит. – 2016. – № 4(23). – С. 16 – 20.

46. Фроловичева, И. С. Сравнительное клинико-патологическое исследование периоперационного и обычного фатального инфаркта миокарда / И. С. Фроловичева, М. Г. Полтавская, А. Л. Сыркин. – DOI 10.17116/kardio20169523-28 // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – № 5. – С. 23 – 28.

47. Хирургическое лечение больных раком лёгкого с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. И. Давыдов, Р. С. Акчурин, С. С. Герасимов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 8 – 26.

48. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). 22 июня 2021 г. – Текст электронный // URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd) (дата обращения 20.03.2022).

49. Чаулин, А. М. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики / А. М. Чаулин, О. Е. Абашина, Д. В. Дупляков. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2590 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021.– Т. 20, № 3. – С. 93 – 102.

50. Чаулин, А. М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2539 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021.– Т. 20, № 3. – С. 91–99.

51. Шальнова, С. А. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000-2016 гг. / С. А. Шальнова, О. М. Драпкина. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 15(1). – С. 77 – 83.

52. 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 / T. F. F. Abbott, R. M. Pearse, R. A. Archbold [et al.]. – DOI 10.1213/ANE.0000000000002560 // Anesth Analg. – 2018. – Vol. 126, N. 6. – P. 1936 – 1945.

53. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines / L. A. Fleisher, K. E. Fleischmann, A. D. Auerbach [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2014.07.944 // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, N. 22. – P. 77 – 137.

54. ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery / L. A. Fleisher, J. A. Beckman, K. A. Brown [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. e13 – 18.

55. Albumin, a marker for post-operative myocardial damage in cardiac surgery / D. van Beek, I. van der Horst, A. Geus [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2018.06.009 // J Crit Care. – 2018. – Vol. 47. – P. 55 – 60.

56. Altman D. G. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC, – DOI 10.2307/2532320. – 1990. – P. 456.

57. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. – DOI 10.1503/cmaj.190221 – CMAJ. – 2019. – Vol. 191. – P. E830 – E837.

58. Association between postoperative mean arterial blood pressure and myocardial injury after noncardiac surgery / F. van Lier, F. H. I. M. Wesdorp, V. G. B. Liem [et al.]. – DOI 10.1016/j.bja.2017.11.002 // Br J Anaesth. – 2018. – Vol. 120, N. 1. – P. 77 – 83.

59. Association between preoperative ambulatory heart rate and postoperative myocardial injury: a retrospective cohort study / K. S. Ladha, W. S. Beattie, G. Tait, D. N. Wijeysundera. – DOI 10.1016/j.bja.2018.06.016 // Br J Anaesth. – 2018. – Vol. 121, N. 4. – P. 722 – 729.

60. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels with Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery / P. J. Devereaux, B. M. Biccard, A. Sigamani [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2017.4360 // JAMA. – 2017. – Vol. 317, N. 16. – P. 1642 – 1651.

61. Association of preoperative glucose concentration with myocardial injury and death after non-cardiac surgery (GlucoVISION): a prospective cohort study / Z. Punthakee, P. P. Iglesias, P. Alonso-Coello [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(18)30205-5 // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6, N. 10. – P. 790 – 797.

62. Associations Between Cardiac Troponin, Mechanism of Myocardial Injury, and Long-Term Mortality After Noncardiac Vascular Surgery / G. W. Reed, S. Horr, L. Young [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.005672 // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, N. 6. – P. e005672.

63. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy / P. Di Napoli, P. Di Giovanni, M. A. Gaeta [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2007.06.033 // Am Heart J. – 2007. – Vol. 154, N. 3. – P. 602.e1-5.

64. Berger, P. Ranolazine and other antianginal therapies in era of the drug-eluting stent / P. Berger. // JAMA. – 2004. – Vol. 291, N. 3. – P. 365 – 367.

65. Bland, M. An Introduction to Medical Statistics. – 3rd. ed. – Oxford: Oxford University Press, 2000. – P. 335 – 347.

66. B-type natriuretic peptide predicts deterioration in functional capacity following lung resection / D. J. Young, P. J. McCall, A. Kirk [et al.]. – DOI 10.1093/icvts/ivz016 // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2019. – Vol. 28, N. 6. – P. 945 – 952.

67. Canadian Cardiovascularet al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery / E. Duceppe, J. Parlow, P. MacDonald [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2016.09.008 // Can J Cardiol. – 2017. – Vol. 33, N. 1. – P. 17 – 32.

68. Cancer Statistics, 2020 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal. – DOI 10.3322/caac.21590 // CA Cancer J Clin. – 2020. – Vol. 70, N. 1. – P. 7 – 30.

69. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer / J. von Knorring, M. Lepäntalo, L. Lindgren, O. Lindfors. – DOI 10.1016/0003-4975(92)90325-x // Ann. Thorac. Surg. – 1992. – Vol. 53, N. 4. – P. 642 – 647.

70. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis / P. E. Hickman, J. M. Potter, C. Aroney [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2009.12.009 // Clin Chim Acta. 2010. – Vol. 411. – P. 318 – 323.

71. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco., P. McCullough, S. Anker [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehp507 // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31. – P. 703 – 711.

72. Cardiovascular risk and undertreatment of dyslipidemia in lung cancer survivors: A nationwide population-based study / I. Y. Cho, K. Han, D. W. Shin [et al.]. – DOI 10.1016/j.currproblcancer.2020.100615 // Curr. Probl. Cancer. – 2021. – Vol. 45, N. 1. – P. 100615.

73. Causes and prevention of postoperative myocardial injury / L. Verbree-Willemsen, R. B. Grobben, J. A. van Waes [et al.]. – DOI

10.1177/2047487318798925 // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2019. – Vol. 26, N. 1. – P. 59 – 67.

74. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non-cardiac surgery: a cohort study / P. J. Devereaux, D. Xavier, J. Pogue [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00003 // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154. – P. 523 – 528.

75. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery / P. J. Devereaux, D. I. Sessler, K. Leslie [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1401106 // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370, N. 16. – P. 1504 – 1513.

76. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery / T. Muley, M. Kurz, C. Männle [et al.] // Clin. Lab. – 2011. – Vol. 57, N. 11-12. – P. 925 – 932.

77. Comparison of the incidence of perioperative cardiovascular risk events among patients with and without a history of neoadjuvant chemotherapy / W. Zhang, K. Xie, S. Fu [et al.]. – DOI 10.23736/S0375-9393.19.13388-3 // Minerva Anestesiol. – 2019. – Vol. 85, N. 8. – P. 822 – 829.

78. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery / E. O. McFalls, H. B. Ward, T. E. Moritz [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa041905 // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2795 – 2804.

79. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial / P. J. Devereaux, E. Duceppe, G. Guyatt [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)30832-8 // Lancet. – 2018. – Vol. 391. – P. 2325 – 2334.

80. Delarue, J. Free fatty acids and insulin resistance / J. Delarue, C. Magnan. // Clin. Nutr. Metab.Care. – 2007. Vol. 10, N. 2. – P. 142-148.

81. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery / T. H. Lee, E. R. Marcantonio, C. M. Mangione [et al.]. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043 // Circulation. – 1999. – Vol. 100, N. 10. – P. 1043 – 1049.

82. Design of a Randomized Placebo-Controlled Trial to Assess Dabigatran and Omeprazole in Patients with Myocardial Injury after Noncardiac Surgery (MANAGE) / E. Duceppe, S. Yusuf, V. Tandon [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2018.01.020 // Can J Cardiol. – 2018. – Vol. 34, N. 3. – P. 295 – 302.

83. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons / K. Y. Bilimoria, Y. Liu, J. L. Paruch [et al.] – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385 // J Am Coll Surg. – 2013. – Vol. 217, N. 5. – P. 833 – 842.

84. Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery / P. K. Gupta, H. Gupta, A. Sundaram [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, N. 4. – P. 381 – 387.

85. Devereaux, P. J. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery / P. J. Devereaux, D. I. Sessler. – DOI 10.1056/NEJMra1502824 // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 2258 – 2269.

86. Di Napoli, P. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy / P. Di Napoli, P. Di Giovanni, M. A. Gaeta. // Am Heart J. – 2007. – Vol. 3. – P. 602.

87. Does the revised cardiac risk index predict cardiac complications following elective lung resection? / R. Wotton, A. Marshall, A. Kerr [et al.] // J Cardiothorac Surg. – 2013. – Vol. 8. – P. 220.

88. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial / P. J. Devereaux, H. Yang, S. Yusuf [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(08)60601-7. 59 // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 1839 – 1847.

89. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.]. –

DOI 10.1093/eurheartj/ehw211 // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 22, N. 3. – P. 105 – 139.

90. Evaluating the ACS-NSQIP risk calculator in primary GI neuroendocrine tumor: Results from the United States neuroendocrine Tumor Study Group / E. A. Armstrong, E. W. Beal, A. G. Lopez-Aguiar [et al.]. – DOI 10.1177/000313481908501225 // Am Surg. – 2019. – Vol. 85. – P. 1334 – 1340.

91. Evaluation of left and right ventricular myocardial function after lung resection using speckle tracking echocardiography / Z. Wang Z, J. Yuan, W. Chu [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000004290 // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, N. 31. – P. 4290.

92. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection / A. Brunelli, S. D. Cassivi, J. Fibla [et al.]. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2011.03.095 // Ann Thorac Surg. – 2011. – Vol. 92, N. 2. – P. 445 – 448.

93. External validation of the Revised Cardiac RiskIndex and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery / J. Fronczek, K. Polok, P. J. Devereaux [et al.]. – DOI 10.1016/j.bja.2019.05.029 // Br J Anaesth. – 2019. – Vol. 123, N. 4. – P. 421 – 429.

94. Factors associated with perioperative complications and long-term results after pulmonary resection for primary carcinoma of the lung / A. J. Ploeg, A. P. Kappetein, R. B. van Tongeren [et al.]. – DOI 10.1016/s1010-7940(02)00655-3 // Eur J Cardiothorac Surg. – 2003. – Vol. 23, N. 1. – P. 26 – 29.

95. Ferguson, M. K. Validation of a modified scoring system for cardiovascular risk associated with major lung resection / M. K. Ferguson, A. D. Celauro, W. T. Vigneswaran. – DOI 10.1093/ejcts/ezr081. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2012. – Vol. 41, N. 3. – P. 598 – 602.

96. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery / O. Schouten, E. Boersma, S. E. Hoeks [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0808207 // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, N. 10. – P. 980 – 989.

97. Ford, M. K. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the revised cardiac risk index / M. K. Ford, W. S. Beattie, D. N. Wijeysundera. – DOI 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00007 // Annals of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 152, N. 1. – P. 26 – 35.

98. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ ehy462 // Eur Heart J. – 2019. – Vol. 40, N. 3. – P. 237 – 269.

99. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countrie / H. Sung, H. Ferlay, R. L. Siegel [et al.]. – DOI 10.3322/caac.21660 // CA Cancer Journal for Clinicians. – 2020. – Vol. 71, N. 3. – P. 209 – 249.

100. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). // Eur J Anaesthesiol. – 2010. – Vol. 27, N. 2. – P. 92 – 137.

101. Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography / T. R. Porter, S. K. Shillcut, M. S. Adams [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2014.09.009 // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, N. 1. – P. 40 – 56.

102. Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) / S. Halvorsen, J. Mehilli, S. Cassese [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac270 // Eur Heart J. – 2022. – P. 1–99.

103. Hanley, C. "Fit for Surgery? What's New in Preoperative Assessment of the High-Risk Patient Undergoing Pulmonary Resection" / C. Hanley, L. Donahoe, P.

Slinger. – DOI 10.1053/j.jvca.2020.11.025 // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021. – Vol. 35, N. 12. – P. 3760 – 3773.

104. High-sensitive cardiac troponin T measurements in prediction of non-cardiac complications after major abdominal surgery / P. G. Noordzij, O van Geffen, I. M. Dijkstra [et al.]. – DOI 10.1093/bja/aev027 // Br J Anaesth. – 2015. – Vol. 114, N. 6. – P. 909 – 918.

105. Horsted, F. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Horsted, J. West, M. J. Grainge. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275 // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, N. 7. e1001275.

106. How do surgical stress and low perioperative serum protein and albumin impact upon short term morbidity and mortality in gastric cancer surgery? / A. Munteanu, D. Munteanu, S. Tigan [et al.]. – DOI 10.15386/cjmed-674 // Clujul Med. – 2017. – Vol. 90, N. 1. – P. 71 – 85.

107. Implication of Major Adverse Postoperative Events and Myocardial Injury on Disability and Survival: A Planned Subanalysis of the ENIGMA-II Trial / W. S. Beattie, D. N. Wijeysundera, M. T. V. Chan [et al.]. – DOI 10.1213/ANE.0000000000003310 // Anesth Analg. – 2018. – Vol. 127, N. 5. – P. 1118 – 126.

108. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis / Ch. Thongprayoon, W. Kaewput, N. Thamcharoen [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8030372 // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, N. 3. – P. 372.

109. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis / K. Ruetzler, H. O. Yilmaz, A. Turan [et al.]. – DOI 10.1097/EJA.0000000000000925 // Eur J Anaesthesiol. – 2019. – Vol. 36, N. 2. – P. 105 – 113.

110. 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 studies / G. Karthikeyan, R. A. Moncur, O. Levine [et al.]. –

DOI 10.1016/j. jacc.2013.08.1630 // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1599 – 1606.

111. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2012г. – Текст электронный // URL: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. (дата обращения 04.04.2022)

112. Khan, J. Myocardial injury after noncardiac surgery / J. Khan, P. Alonso-Coello, P. J. Devereaux // Curr Opin Cardiol. – 2014. – Vol. 29, N. 4. – P. 307 – 311. doi: 10.1097/HCO.0000000000000069.

113. Landesberg, G. ‘Paradox’ of troponin elevations after noncardiac surgery / G. Landesberg, A. S. Jaffe. – DOI 10.1093/bja/aev068 // Br J Anaesth. – 2015. – Vol. 114. – P. 863 – 865.

114. Leichtle, S. W. Anemia and Transfusions in Surgical Patients: Current Concepts and Future Directions / S. W. Leichtle, N. J. Mouawad, J. J. Bander. – Текст электронный // J Hematol Thromb Dis. – 2011. – S1. – URL: https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/anemia-and-transfusions-in-surgical-patients-current-concepts-and-future-directions-2155-9864.S1-002.pdf (дата обращения 20.03.2022).

115. Long-term cardiac prognosis following noncardiac surgery. The study of peri operative ischemia research group / D. T. Mangano, W. S. Browner, M. Hollenberg [et al.]. // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P 233 – 239.

116. Mauermann, E. Myocardial injury after noncardiac surgery: an underappreciated problem and current challenges / E. Mauermann, C. Puelacher, G. Lurati Buse. – DOI 10.1097/ACO.0000000000000336 // Curr Opin Anaesthesiol. – 2016. – Vol. 29, N. 3. – P. 403 – 412.

117. Medical therapy for atherosclerotic cardiovascular disease in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery / J. F. Chen, N. R. Smilowitz, J. T. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2018.12.032 // Int J Cardiol. – 2019. – Vol. 279. – P. 1 – 5.

118. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy / J. Martin, R. J. Ginsberg, A. Abolhoda [et al.]. – DOI 10.1016/s0003- 4975(01)02995-2 // Ann Thorac Surg. – 2001. – Vol. 72, N. 4. – P. 1149 – 1154.

119. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death / T. J. Wang, P. Gona, M. G. Larson [et al.]. – DOI 10.1007/s12170-0090021-z // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2631 – 2639.

120. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery (MINS) in Vascular Surgical Patients: A Prospective Observational Cohort Study / B. M. Biccard, D. A. J. Scott, M. T. V. Chan [et al.]. – DOI 10.1097/SLA.0000000000002290 // Ann Surg. – 2018. – Vol. 268, N. 2. – P. 357 – 363.

121. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality / J. A. van Waes, H. M. Nathoe, J. C. de Graaff [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002128 // Circulation. – 2013. – Vol. 127, N. 23. – P. 2264 – 2271.

122. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes / F. Botto, P. Alonso-Coello, M. T. Chan [et al.]. – DOI 10.1097/ALN.0000000000000113 // Anaesthesiology. – 2014. – Vol. 120, N. 3. – P. 564 – 578.

123. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes / 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. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113 // Anaesthesiology. – 2014. – Vol. 120, N. 3. – P. 564 – 578.

124. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / N. R. Smilowitz, G. Redel-Traub, A. Hausvater [et al.]. – DOI

10.1097/CRD.0000000000000254 // Cardiol Rev. – 2019. – Vol. 27, N. 6. – P. 267 – 273.

125. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study / A. González-Tallada, J. Borrell-Vega, C. Coronado [et al.]. – DOI 10.1053/j.jvca.2019.08.014 // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2020. – Vol. 34, N. 2. – P. 426 – 432.

126. Myocardial injury after noncardiac surgery-incidence and predictors from a prospective observational cohort study at an Indian tertiary care centre / R. George, V. P. Menon, F. Edathadathil [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000010402 // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, N. 19. – P. e0402.

127. Natriuretic peptides after pulmonary resection / K. Tayama, S. Takamori, M. Mitsuoka [et al.]. – DOI 10.1016/s0003-4975(02)03417-3 // Ann Thorac Surg. – 2002. – Vol. 73, N. 5. – P. 1582 – 1586.

128. NT-Pro BNP Predicts Myocardial Injury Post-Vascular Surgery and is Reduced with CoQ10: A Randomized Double-Blind Trial / A. Khan, D. K. Johnson, S. Carlson [et al.]. – DOI 10.1016/j.avsg.2019.09.017 // Ann Vasc Surg. – 2020. – Vol. 64. – P. 292 – 302.

129. Papadopoulou, A. Risk stratification of the cancer patient: a narrative review / A. Papadopoulou, E. Mathers. – Текст электронный // Dig Med Res. – 2020. – Vol. 3, P. 27. – URL: https://dmr.amegroups.com/article/view/6224/html. (дата обращения 04.05.2022).

130. Parsimonious Eurolung risk models to predict cardiopulmonary morbidity and mortality following anatomic lung resections: an updated analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database / A. Brunelli, S. Cicconi, H. Decaluwe [et al.]. – DOI 10.1093/ejcts/ezz272 // Eur J Cardiothorac Surg. – 2020. – Vol. 57, N. 3. – P. 455 – 461.

131. Pathophysiology and Prevention of Perioperative Myocardial Injury: A Prospective Randomized Controlled Trial. – Текст электронный // URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810796. (дата обращения 04.05.2022).

132. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery / N. R. Smilowitz, N. Gupta, Y. Guo [et al.]. – DOI 10.1093/ eurheartj/ehx313 // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38, N. 31. – P. 2409 – 2417.

133. 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 / D. N. Wijeysundera, D. Duncan, C. Nkonde-Price [et al.]; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines – DOI 10.1161/CIR.0000000000000104 // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 2246 – 2264.

134. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients / E. J. Bakker, N. J. C. Ravensbergen, D. Poldermans. // Curr Opin Crit Care. – 2011. – Vol. 17, N. 5. – P. 409 – 415.

135. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk / P. J. Devereaux, L. Goldman, D. J. Cook [et al.]. – DOI 10.1503/cmaj.050011 // CMAJ. – 2005. – Vol. 173, N. 6. – P. 627 – 634.

136. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / A. Fayad, M. T. Ansari, H. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/ ALN.0000000000001132 // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 125. – P. 72 – 91.

137. Perioperative diastolic dysfunction in patients undergoing noncardiac surgery is an independent risk factor for cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. / A. Fayad, M. T. Ansari, H. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/ ALN.0000000000001132 // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 125, N. 1. – P. 72 – 91.

138. Perioperative Levels and Changes of High-Sensitivity Troponin T Are Associated with Cardiovascular Events in Vascular Surgery Patients / H.-J. Gillmann, A. Meinders, A. Grosshennig [et al.]. – DOI 10.1097/ CCM.0000000000000249 // Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 42, N. 6. – P. 1498 – 1506.

139. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events associated with Noncardiac Surgery / N. R. Smilowitz, N. Gupta, H. Ramakrishna [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2016.4792 // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2(2). – P. 181 – 187.

140. Perioperative Myocardial Infarction in Non-Cardiac Surgery Patients: A Prospective Observational Study / A. Ollila, L. Vikatmaa, J. Virolainen [et al.]. – DOI 10.1177/1457496916673585 // Scand J Surg. – 2017. – Vol. 106, N. 2. – P. 180 – 186.

141. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization / C. Puelacher, G. Lurati Buse, D. Seeberger. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114 // Circulation. – 2018. – Vol. 137, N. 12. – P. 1221 – 1232.

142. Perioperative myocardial injury in revascularized coronary patients who undergo noncardiac surgery / S. H. Lee, M. S. Park, Y. B. Song [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0219043 // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, N. 6. – P. e0219043.

143. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / A. Brunelli, A. W. Kim, K. I. Berger, D. J. Addrizzo-Harris. – DOI 10.1378/chest.12-2395 // Chest. – 2013. – Vol. 143(5 Suppl). – P. e166S-e190S.

144. POINT: Operative risk of pneumonectomy - influence of preoperative induction therapy / H. A. Gaissert, D. Y. Keum, C. D. Wright [et al.]. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2008.11.069 // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2009. – Vol. 138, N. 2. – P. 289 – 294.

145. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: Systematic review and individual patient meta-analysis / R. N. Rodseth, B. M. Biccard, R. Chu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2013.08.1630 // Anesthesiology. – 2013. – Vol. 119, N. 2. – P. 270 – 283.7083.

146. Prediction of major cardiovascular events after lung resection using a modified scoring system / M. K. Ferguson, P. Saha-Chaudhuri, J. D. Mitchell [et al.].

– DOI 10.1016/j.athoracsur.2013.12.032 // Ann Thorac Surg. – 2014. – Vol. 97, N. 4. – P. 1135 – 1140.

147. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology / S. De Hert, S. Staender, G. Fritsch [et al.]. – DOI 10.1097/EJA.0000000000000817 // Eur J Anaesthesiol. – 2018. – Vol. 3. – P. 407 – 465.

148. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis / A. D. Ryding, S. Kumar, A. M. Worthington [et al.]. – DOI 10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11 // Anesthesiol. – 2009. – Vol. 111. – P. 311 – 319.

149. Pulmonary hypertension after pneumonectomy for lung cancer / K. Potaris, A. Athanasiou, M. Konstantinou [et al.]. – DOI 10.1177/0218492314527992 // Asian Cardiovasc Thorac Ann. – 2014. – Vol. 22, N. 9. – P. 1072 – 1079.

150. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates / A. Brunelli, G. Varela, M. Salati [et al.]. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2010.03.042 // Ann Thorac Surg. – 2010. – Vol. 90, N. 1. – P. 199 – 203.

151. Relationship between perioperative troponin elevation and other indicators of myocardial injury in vascular surgery patients / C. Snowden, N. D. Edwards, J. Carlisle [et al.]. – DOI 10.1093/bja/aei317 // Br J Anaesth. – 2006. – Vol. 96, N. 3. – P. 303 – 309.

152. Right-Sided Versus Left-Sided Pneumonectomy After Induction Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer / C. J. Yang, S. A. Shah, B. K. Lin [et.al.]. – DOI 10.1016/j.athorac sur.2018.10.009 // Ann Thorac Surg. – 2019. – Vol. 107, N. 4. – P. 1074 – 1081.

153. Risk factors of postoperative myocardial infarction after colorectal surgeries / Z. Moghadamyeghaneh, S. D. Mills, J. C. Carmichael [et al.]. – DOI 10.1177/0003134815081004 25 // Am Surg. – 2015. – Vol. 81, N. 4. – P. 358 – 364.

154. Risk stratification using computed tomography coronary angiography in patients undergoing intermediate-risk noncardiac surgery / J. H. Ahn, J. R. Park, J. H.

Min [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2012.09.060 // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 661 – 668.

155. Role of operative complexity variables in risk adjustment for patients with cancer / J. B. Liu, S. M. Weber, J. R. Berian [et al.]. – DOI 10.1001/jamasurg.2016.2253 // JAMA Surg. – 2016. – Vol. 151. – P. 1084 – 1086.

156. Salati, M. Risk Stratification in Lung Resection / M. Salati, A. Brunelli. – DOI 10.1007/s40137-016-0158-x // Curr Surg Rep. – 2016. – Vol. 4, N. 11. – P. 37.

157. Scalone, G. Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update / G. Scalone, G. Niccoli, F. Crea. – DOI 10.1177/2048872618782414 // Eur Hear J Acute Cardiovasc Care. – 2018. – Vol. 8, N. 1. – P. 54 – 62.

158. Sessler, D. I. Perioperative Troponin Screening / D. I. Sessler, P. J. Devereaux. – DOI 10.1213/ANE.0000000000001450 // Anesth Analg. – 2016. – Vol. 123, N. 2. – P. 359 – 360.

159. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012 / T. G. Weiser, A. B. Haynes, G. Molina [et al.]. – DOI 10.2471/BLT.15.159293 // Bull World Health Organ. – 2016. – Vol. 94, N. 3. – P. 201 – 209.

160. 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 / I. Jammer, N. Wickboldt, M. Sander [et al.]. – DOI 10.1097/EJA.0000000000000118 // Eur J Anaesthesiol. – 2015. – Vol. 32. – P. 88 – 105.

161. Study of Ticagrelor Versus Aspirin Treatment in Patients With Myocardial Injury Post Major Non-cardiac Surgery (INTREPID). – Текст электронный // URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02291419. (дата обращения 04.05.2022)

162. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries / S. Pasupathy, T. Air, R. P. Dreyer[et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201 // Circulation. – 2015. – Vol. 131, N. 10. – P. 861 – 870.

163. The long-term impact of early cardiovascular therapy intensification for postoperative troponin elevation after major vascular surgery / A. Foucrier, R. Rodseth, M. Aissaoui [et al.]. – DOI 10.1213/ANE.0000000000000302 // Anesth Analg. – 2014. – Vol. 119, N. 5. – P. 1053 – 1063.

164. The right ventricular response to lung resection / P. J. McCall, A. Arthur, A. Glass [et al.]. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2019.01.067 // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2019. – Vol. 158, N. 2. – P. 556 – 565.

165. The risk of death due to cardiorespiratory couses increases with time after right pneumonectomy: a propensity score-matched analysis / M. Rodríguez, M. T. Gómez, M. F. Jiménez MF [et al.]. – DOI 10.1093/ejcts/ezs620 // Eur J Cardiothorac Surg. – 2013. – Vol. 44, N. 1. – P. 93 – 97.

166. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery / L. G. Glance, S. J. Lustik, E. L. Hannan [et al.]. – DOI 10.1097/SLA.0b013e31824b45af // Ann Surg. – 2012. – Vol. 255. – P. 696 – 702.

167. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones / A. Clerico, A. Giannoni, S. Vittorini, C. Passino C. – DOI 10.1152/ajpheart.00226.2011 // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2011. – Vol. 301. – 12 – 20.

168. Troponin-I Level After Major Noncardiac Surgery and Its Association With Long-Term Mortality / M. Kim, M. Son, D. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1536/ihj.15-352 // Int Heart J. – 2016. – Vol. 57, N. 3. – P. 278 – 284.

169. Uchoa, R. B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery – a prospective cohort study / R. B. Uchoa, B. Caramelli. – DOI 10.1186/s12871-020-01037-3 // BMC Anesthesiol. – 2020. – Vol. 20, N. 1. – P. 118.

170. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in noncardiac surgery: a single-centre cohort study in 51 701 consecutive patients / W. S. Beattie, K. Karkouti, G. Tait [et al.]. – DOI 10.1007/s12630-012-9782-9 // Can J Anaesth. – 2012. – Vol. 59. – P. 1013 – 1022.

171. Zhang, Y. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis / Y. Zhang, J. Ma, D. Z. Shi. – DOI 10.1371/journal.pone.0137775 // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, N. 9. – P. e0137775.