



Circulation

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery

A Scientific Statement From the American Heart Association

Kurt Ruetzler, MD, PhD, FAHA, Chair*; Nathaniel R. Smilowitz, MD, MS, Vice Chair*; Jeffrey S. Berger, MD, MS; P.J. Devereaux, MD, PhD; Bradley A. Maron, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS; Vinicio de Jesus Perez, MD; Daniel I. Sessler, MD; Duminda N. Wijeyesundera MD, PhD, FAHA; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia

Диагностика и ведение пациентов с повреждением миокарда после внесердечных операций

Научное заявление Американской кардиологической ассоциации

Перевод А.А. Науменко

г. Южно-Сахалинск

2021 год



АБСТРАКТ: Повреждение миокарда после внесердечной хирургии определяется повышенными послеоперационными концентрациями сердечного тропонина, которые превышают 99-й перцентиль верхнего референтного предела и обусловлены предполагаемым ишемическим механизмом, с сопутствующими симптомами или признаками, или без них. Повреждение миокарда после внесердечной хирургии происходит у $\approx 20\%$ пациентов, перенесших серьезное хирургическое вмешательство в стационаре, и большинство из них протекает бессимптомно. Повреждение миокарда после внесердечного хирургического вмешательства независимо и прочно связано как с краткосрочной, так и с долгосрочной смертностью, даже при отсутствии клинических симптомов, электрокардиографических изменений или данных визуализации ишемии миокарда, соответствующих инфаркту миокарда. Следовательно, наблюдение за повреждением миокарда после внесердечной хирургии оправдано у пациентов с высоким риском периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Это научное заявление содержит диагностические критерии и рассматривает эпидемиологию, патофизиологию и прогноз повреждения миокарда после внесердечной хирургии. В этом научном заявлении также представлены стратегии наблюдения и подходы к лечению.

Периоперационная смертность после внесердечных операций составляет от $\approx 1-2\%$ среди стационарных пациентов в возрасте ≥ 45 лет. [1] Примерно половина этих смертей связана с сердечно-сосудистыми осложнениями хирургических вмешательств. [2] Были предприняты значительные усилия для изучения причин, патофизиологии и последствий сердечно-сосудистых осложнений у послеоперационных пациентов.

Сердечные биомаркеры, указывающие на повреждение миокарда, такие как сердечный тропонин, часто повышаются после внесердечных операций. Исторически эти отклонения биомаркеров игнорировались, поскольку связанные с ними клинические симптомы, такие как боль в груди и одышка, редко встречались в послеоперационном периоде. Однако даже клинически незаметное повышение сердечных биомаркеров после внесердечных операций связано со смертностью и серьезными сосудистыми осложнениями. [3–5] На основании прогностической важности послеоперационных кардиальных биомаркеров был установлен новый клинический диагноз - **повреждение миокарда после внесердечной хирургии (MINS)**. MINS включает инфаркт миокарда и ишемическое повреждение миокарда, которые не соответствуют универсальному определению инфаркта миокарда (повреждение миокарда с повышением или падением сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхнего референтного предела и по крайней мере одного из следующего:

- ишемические симптомы,
- новые ишемические электрокардиографические изменения,



- развитие новых патологических зубцов Q на ЭКГ,
- визуальные доказательства ишемии миокарда
- ангиографические или аутопсийные доказательства коронарного тромба). [6]

Это научное заявление Американской кардиологической ассоциации предлагает клиническую перспективу MINS, включая обзор его определения, эпидемиологии, патофизиологии, прогнозирования, наблюдения, профилактики, прогноза и лечения. Этот документ также дает направления для будущего исследования MINS.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

MINS определяется как минимум одной послеоперационной концентрацией сердечного тропонина, который превышает верхний референсный предел 99-го перцентиля в результате предполагаемого ишемического механизма (т. е. несоответствия доставки и потребления кислорода миокардом или атеротромбоза) при отсутствии явных не ишемических причин (например, легочная эмболия; таблица 1). Такое повышение сердечного тропонина должно быть выявлено в течение первых 30-ти дней после операции, но почти всегда происходит в течение первых 2-х послеоперационных дней. Клинические симптомы и электрокардиографические изменения не требуются для постановки диагноза MINS, который включает инфаркт миокарда и ишемическое повреждение миокарда.

Таблица 1. Диагностические критерии MINS

Повышенный послеоперационный уровень сердечного тропонина с измерением более одного анализа выше 99-го перцентиля верхнего предела, с паттерном роста/падения, указывающим на острое повреждение миокарда ^{1,2}
Возникает в первые 30 дней (и обычно в течение 72 часов) после операции
Повреждение миокарда связано с предполагаемым ишемическим механизмом (например, несоответствие доставки и потребления кислорода миокардом или атеротромбоз) при отсутствии явной провоцирующей не ишемической причины (например, ТЭЛА)
Клинические симптомы могут быть замаскированы седацией или обезболиванием в периоперационном периоде, поэтому наличие симптомов (например, ишемические симптомы, электрокардиографические изменения) не требуется

MINS=повреждение миокарда после внесердечных операций.

¹ Среди пациентов с аномальными исходными значениями тропонина повреждение миокарда считается острым, если наблюдается повышение сердечного тропонина I или сердечного тропонина T на $\geq 20\%$ после внесердечного хирургического вмешательства, абсолютное увеличение тропонина T высокой чувствительности на ≥ 14 нг/л по сравнению с предоперационными значениями или увеличение высокочувствительного тропонина T на ≥ 5 нг/л по сравнению с предыдущей концентрацией, либо при пиковом высокочувствительном тропонине T > 20 нг/л.

² Следует рассматривать прогностически важные пороги вместо 99-го перцентиля верхнего предела для конкретных анализов сердечных тропонинов: невысокочувствительный тропонин четвертого поколения T ≥ 30 нг/л (анализ Elecsys Tn T четвертого поколения Roche), высокочувствительный тропонин T от 20 до < 65 нг/л с абсолютным изменением ≥ 5 нг/л или высокочувствительной тропонин T ≥ 65 нг/л (высокочувствительный анализ тропонина T Roche Elecsys).



Последовательные концентрации сердечного тропонина необходимы, чтобы отличить острое повреждение миокарда от хронического, а предоперационные концентрации тропонина позволяют интерпретировать послеоперационные измерения. Для пациентов с высоким клиническим риском сердечно-сосудистых событий, таких как взрослые ≥ 65 лет или взрослые ≥ 45 лет с установленным коронарным или периферическим атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, мы рекомендуем выполнить предоперационное базовое измерение сердечного тропонина, а затем повторить измерение в пределах от 48 до 72 часов после операции, если результаты тестирования повлияют на клиническое ведение. [4,7] Когда послеоперационная концентрация тропонина повышена, но недавнее предварительное измерение (предоперационное или послеоперационное) не доступно, следует провести второе измерение, чтобы определить, присутствует ли картина роста или падения, указывающая на острое повреждение миокарда. Среди пациентов с предоперационным или начальным послеоперационным значением тропонина, превышающим 99-й перцентиль, повреждение миокарда считается острым, когда наблюдается повышение или понижение последующей концентрации тропонина $>20\%$. [6] Этот порог $>20\%$ был первоначально предложен в Универсальном определении Инфаркт миокарда для выявления изменения тропонина, превышающего ожидаемую аналитическую вариабельность теста при оценке повторного инфаркта в когортах без хирургического вмешательства. [8] Хотя это согласуется с рекомендациями для других подтипов инфаркта миокарда, пороговое значение $>20\%$ основано на консенсусе экспертов и не было подтверждено в условиях хирургического вмешательства. [6]

При использовании серийных высокочувствительных измерений тропонина T абсолютное увеличение на ≥ 5 нг/л по сравнению с предыдущим значением было независимо связано с повышенным риском 30-ти дневной смертности в крупном международном исследовании. [9] Это исследование также продемонстрировало, что послеоперационный пик высокочувствительного тропонина T >20 нг/л был связан со смертностью $>3,0\%$ через 30 дней. Следовательно, абсолютное изменение >5 нг/л между двумя послеоперационными концентрациями высокочувствительного тропонина T с пиковым значением >20 нг/л указывает на пациентов с повышенным риском послеоперационной смертности. Пик послеоперационного высокочувствительного тропонина T >65 нг/л также был связан с 30-ти дневной смертностью, независимо от абсолютного изменения уровня тропонина T. В отдельном одноцентровом проспективном исследовании, в котором MINS был определен априори как абсолютное изменение высокочувствительного тропонина T >14 нг/л, диагноз MINS был связан с повышенной 30-ти дневной смертно-



стью. [10] В этом исследовании даже абсолютное увеличение >5 нг/л, по-видимому, связано с почти линейным увеличением 30-ти дневной смертности в нескорректированных анализах. [10] Хотя данные для высокочувствительных анализов тропонина I отсутствуют, экстраполяция может предполагать, что использование аналогичного диагностического порога (т. е. абсолютное увеличение >99 -го перцентиля референсного предела) может быть разумным для высокочувствительного тропонина I. Пороговое значение тропонина T четвертого поколения ≥ 30 нг/л также было связано с неблагоприятным прогнозом в большом проспективном исследовании. [4] Когда эти специфические высокочувствительные и традиционные анализы тропонина используются для выявления повреждения миокарда, пороговые значения, полученные из крупных проспективных когортных исследований MINS, обеспечивают руководство для интерпретации клинической значимости и прогностических последствий повышения уровней тропонина (Таблица 2). Однако такие данные еще не существуют для всех анализов тропонина.

Таблица 2. Прогностические пороги для MINS

Пороговые значения для анализа тропонина для диагностики MINS, которые связаны с неблагоприятным прогнозом, независимо от наличия клинических признаков и симптомов ишемии	
Тропонин четвертого поколения	≥ 30 нг/л
Высокочувствительный тропонин T	$\geq 20 - < 65$ нг/л с абсолютным изменением ≥ 5 нг/л или любым повышением ≥ 65 нг/л или любым абсолютным изменением ≥ 14 нг/л

Периоперационное повреждение миокарда, имеющее документально подтвержденную не ишемическую причину, не следует классифицировать как MINS. Повреждение миокарда в периоперационном периоде может быть связано с не ишемическими причинами, такими как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, сепсис и ТЭЛА. В крупных проспективных когортных исследованиях репрезентативных пациентов, перенесших не кардиальную операцию, у которых систематически после операции измеряли уровень тропонина, от 11% до 14% повышенных показателей тропонина после операции были признаны повреждением миокарда в результате не ишемической или экстракардиальной причины, такой как сепсис или ТЭЛА, хроническое не ишемическое повышение тропонина или не атеротромботический механизм несоответствия доставки и потребления кислорода миокардом, такой как тахиформа фибрилляции предсердий или тяжелая анемия. [9,10] Тем не менее, оставшиеся от 86% до 89% периоперационных подъемов высокочувствительного тропонина T относятся к ишемическому механизму и классифицируются как MINS.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Повреждение миокарда после внесердечных операций является обычным явлением. В международном многоцентровом исследовании *VISION* с участием 21 842 пациентов в возрасте ≥ 45 лет, перенесших стационарную некардиальную операцию и у которых проводились систематические измерения высокочувствительного тропонина Т, у 18% развился MINS. [9] При использовании обычного анализа тропонина Т четвертого поколения частота MINS составила 8%. [11] В одноцентровом исследовании 2018 пациентов в возрасте ≥ 65 лет или ≥ 45 лет с анамнезом сосудистых заболеваний у 16% больных был выявлен MINS. [10] В целом, в недавнем систематическом обзоре 169 опубликованных исследований, сообщающих об исходах 530 867 операций, совокупная частота MINS составила 18% (95% ДИ, 16–20%). [12] В анализе, ограниченном большими проспективными сериями с систематическим измерением сердечного тропонина, 20% операций были осложнены MINS (95% ДИ, 18–21%). [4,9,10,12]

Несколько факторов влияют на зарегистрированную заболеваемость MINS. Во-первых, определение MINS варьировалось в разных исследованиях. Некоторые исследования, оценивающие MINS, исключали пациентов с предполагаемыми не ишемическими причинами послеоперационного повреждения миокарда, тогда как другие включали всех пациентов с повреждением миокарда. Во-вторых, частота MINS также зависит от того, проводится ли систематическое послеоперационный мониторинг сердечного тропонина, потому что от 84% до 93% пациентов с MINS не имеют идентифицируемых ишемических симптомов. [9,11] В исследованиях с систематическим мониторингом и без него сообщалось о частоте MINS 20% и 10%, соответственно. [12] Время наблюдения также влияет на частоту MINS. По данным исследования *VISION*, 78% диагнозов MINS были установлены в день операции или в первый послеоперационный день, а 94% - на второй послеоперационный день. Только 0,6% MINS были диагностированы после третьего послеоперационного дня. [9] В-третьих, тип используемого анализа сердечного тропонина влияет на частоту MINS, при этом более высокая частота связана с высокочувствительным тропонином по сравнению с традиционными анализами. В системном обзоре исследований, в которых применялся рутинный послеоперационный мониторинг сердечного тропонина, частота MINS составила 25% при использовании высокочувствительных тропонинов Т, 20% с традиционными анализами тропонина I (третьего или четвертого поколения) и 17% с традиционными анализами тропонина Т. [12] Хирургическая популяция больных также влияет на заболеваемость MINS, которая может варьироваться в зависимости от возраста, пола, функции почек и срочности операции. [11]



ОСОБЫЕ ПРИЧИНЫ

По определению MINS имеет ишемическое происхождение (например, несоответствие поступления и потребности миокарда в кислороде или атеротромбоз). Многие факторы могут способствовать повышению сердечного тропонина после внесердечных операций (рис. 1). [13] Анестезия и хирургическая травма могут привести к выработке катехоламинов, кортизола и воспалительных цитокинов. Периоперационные колебания гемодинамики могут приводить к ишемическому дисбалансу поступления и потребности миокарда в кислороде, что приводит к повреждению миокарда. Тахикардия сокращает продолжительность диастолы, увеличивает напряжение стенки миокарда и потребность в кислороде. Эпизоды гипертонии увеличивают постнагрузку левого желудочка и повышают потребность миокарда в кислороде. Повышение перенапряжения коронарной артерии может дестабилизировать ранее существовавшие коронарные атеросклеротические поражения и спровоцировать разрушение бляшки (эрозию или разрыв). [14,15] Снижение коронарной перфузии из-за гипотензии или брадикардии в условиях фиксированного стабильного коронарного стеноза также может приводить к серьезному несоответствию поступления и потребности миокарда в кислороде. Повышенная активация тромбоцитов и гиперкоагуляция способствуют возникновению тромботической среды. Воспаление сосудов, эндотелиальная дисфункция и ишемическая микрососудистая болезнь также могут способствовать повреждению миокарда.



Рисунок 1. Возможные механизмы повреждения миокарда после внесердечных операций.

CH=сердечная недостаточность



В совокупности эти существенные патофизиологические изменения способствуют повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний в периоперационном периоде.

В большинстве случаев MINS связано с ИБС. MINS может быть вызвано разрушением бляшки с тромбозом или без него, приводящим к инфаркту или повреждению миокарда 1 типа, или дисбалансом между коронарной перфузией и потребностью миокарда в кислороде в отсутствие нестабильной бляшки, вызывая инфаркт миокарда 2 типа или повреждение. [6] Повреждение миокарда может произойти в условиях стабильной обструктивной ИБС или необструктивной бляшки, с или без эндотелиальной дисфункции и ишемического микрососудистого поражения. В исследовании пациентов, которым была проведена коронарная компьютерная томография перед некардиальной операцией, обструктивная ИБС присутствовала у 72% пациентов (51 из 71) с послеоперационным инфарктом миокарда, и только 4% из этих пациентов не имели ИБС. [16] Среди пациентов, перенесших коронарную ангиографию по поводу периоперационного инфаркта миокарда или MINS после внесердечной хирургии, обструктивная ИБС была выявлена в 77–94% случаев. [17,18] Другие ангиографические серии также предполагают, что MINS часто связано с ранее существовавшей обструктивной ИБС или нестабильными коронарными бляшками. [17,19–21] В серии аутопсий у 46% пациентов со смертельным послеоперационным инфарктом миокарда после внесердечных операций были доказательства разрыва бляшки коронарной артерии. [22]

Некоторые другие сердечно-сосудистые факторы риска, преобладающие в хирургических когортах с MINS, могут вносить вклад в патогенез периоперационного повышения сердечного тропонина. [23] Пациенты с синдромом обструктивного апноэ во сне предрасположены к сердечно-сосудистым заболеваниям, возможно, опосредованным эндотелиальной дисфункцией, системной гипертензией, повышенными концентрациями в крови эффекторных гормонов сосудов и эпизодической гипоксемией. [24] Среди 1218 пациентов с риском обструктивного апноэ во сне, проспективно наблюдаемых в течение 30-ти дней после серьезной некардиальной хирургии, тяжелое обструктивное апноэ во сне было связано с MINS (скорректированное отношение рисков [HR], 1,80 [95% ДИ, 1,17–2,77]). [25] Другие факторы риска, связанные с MINS, включают диабет, застойную сердечную недостаточность и установленное атеросклеротическое заболевание сердца. [11] Анемия также может играть роль в несоответствии доставки и потребности миокарда в кислороде. [26–28] Почечная недостаточность является независимым фактором риска для MINS, и существует ступенчатая связь между предоперационной оценкой скорости клубочковой фильтрации и инцидентами, оцениваемыми с помощью обычного анализа, не связанного с высокочувствительным тропонином Т. По сравнению с пациентами с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², пациенты с рСКФ от 45 до 59, от 30 до 44 и < 30 мл/мин/1,73



м² были связаны с повышением риска MINS на 1,7 (95% ДИ, 1,4–2,0), 2,4 (95% ДИ, 2,0–2,9) и 7,9 (95% ДИ, 6,7–9,3) соответственно. [11] Точный механизм, с помощью которого функция почек модулирует повреждение миокарда, неизвестен, хотя интерпретация биомаркеров у пациентов с заболеванием почек может быть сложной задачей из-за хронического повышения тропонина в этой группе. [29] Как и в других клинических ситуациях, серийные измерения помогают установить острое повреждение миокарда у пациентов с хроническим заболеванием почек.

Ряд условий может затруднить диагностику MINS из-за не ишемического повреждения миокарда. Сепсис может напрямую опосредовать повреждение миокарда и кардиомиопатию в периоперационном периоде, и в целом MINS не следует диагностировать у пациентов с сепсисом. [30] Кроме того, повреждение миокарда правого желудочка может происходить в условиях, когда постнагрузка возрастает внезапно, как у пациентов с острой ТЭЛА. [31] Повреждение миокарда также часто встречается у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью. [32]

ОЦЕНКА РИСКОВ

Предоперационная оценка сердечно-сосудистого риска может выявить пациентов с повышенной вероятностью развития MINS. Оценка периоперационного риска может служить ориентиром для периоперационного ведения и предоставлять данные для использования при информированном согласии на операцию и анестезию. Пациентам с повышенным риском MINS может потребоваться модификация интраоперационной помощи, включая инвазивный мониторинг артериального давления, стратегии предотвращения гипотензии и систематическое предоперационный и послеоперационный мониторинг сердечного тропонина.

Некоторые факторы риска MINS (таблица 3) были выявлены в предыдущих когортных исследованиях с систематическим послеоперационным тестированием сердечного тропонина, многомерным регрессионным анализом и достаточно большими размерами выборки (например, ≥ 500 хирургических пациентов, ≥ 50 событий MINS). [11,21,25,27,33–45] Эти факторы риска относятся к нескольким широким областям: демография, функциональные возможности, атеросклеротическое сосудистое заболевание, другие сердечные заболевания, не кардиоваскулярные сопутствующие заболевания, результаты предоперационного тестирования и операционные характеристики (таблица 3). И мужской пол, и пожилой возраст (особенно ≥ 75 лет) независимо связаны с риском MINS. [11,25,33–37] Повышенный риск в отдельных группах населения можно частично объяснить возрастными и половыми различиями в верхних контрольных пределах концентраций высокочувствительного тропонина Т. [46] В исследовании *VISION* не было



выявлено взаимодействия между пороговыми значениями высокочувствительного тропонина Т с 30-ти дневной смертностью и полом; взаимодействие с возрастом не исследовалось. [9] Этот вывод предполагает, что, когда у мужчин и женщин развивается MINS, связь с последующей смертностью аналогична, но у мужчин вероятность развития MINS выше, чем у женщин. [11]

Таблица 3. Предоперационные факторы риска развития MINS

Демографические
Пожилой возраст [11,25,33–37]
Мужской пол [11]
Функциональные возможности
Индекс статуса активности Дюка [38,39]
Сопутствующие заболевания, связанные с атеросклерозом
Гипертоническая болезнь [11]
Сахарный диабет [11,35,40,41]
ИБС [11,34,41]
Заболевания периферических артерий [11,25,34,40]
Цереброваскулярные заболевания [11]
Другие кардиоваскулярные заболевания
Сердечная недостаточность [11]
Фибрилляция предсердий [11]
Другие сопутствующие заболевания
ХПН (pСКФ <60 мл/мин/1,73 м ²) [11,25,35,36,40]
Тяжелое обструктивное апноэ во сне без лечения [25]
Составные индексы риска
Повышенный балл по пересмотренному индексу сердечного риска [33,37,42]
Высокий риск по шкале <i>STOP-Bang risk</i> [25]
Предоперационное тестирование
Повышенная концентрация натрийуретического пептида [33,38,42]
Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов >4 [37]
Повышенная повседневная концентрация глюкозы в крови [43]
Повышенная концентрация ретикулоцитов [36]
Реверсивность при исследовании перфузии миокарда [40,44]
Нарушение восстановления ЧСС после физической нагрузки [21,45]
Тип хирургии
Неотложная хирургия [11,36]
Тип хирургического вмешательства [11,35–37,44,45]

MINS=повреждение миокарда после внесердечной операции; **STOP-Bang**=шкала, включающая храп, усталость, наблюдаемое апноэ, гипертония, индекс массы тела, возраст, окружность шеи и мужской пол.



При субъективной оценке анестезиологами во время предоперационного осмотра предполагаемая функциональная способность добавляет минимальную дополнительную информацию помимо обычных клинических факторов для прогнозирования MINS. [47] Аналогичным образом, максимальная переносимость физической нагрузки по стандартизированным тестам с физической нагрузкой не связана с послеоперационным риском MINS. [39] Тем не менее, стандартизированный опросник Duke Activity Status Index по самооценке связан с MINS. [39] Хотя необходимы дальнейшие валидационные исследования, показатели Duke Activity Status Index ≤ 34 , по-видимому, позволяют идентифицировать хирургических пациентов с повышенным риском MINS. [38]

Известные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания или заболевания периферических артерий, а также связанные с ними факторы риска (например, гипертония, диабет) являются сильными предикторами MINS. [11,34,35,40,41,48] Некоторые другие сердечно-сосудистые (сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) [4] и не кардиоваскулярные (не леченное тяжелое обструктивное апноэ во сне, нарушение предоперационной функции почек) [11,35,36,40,48] сопутствующие заболевания также являются независимыми предикторами MINS.

Учитывая прогностическую важность отдельных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, неудивительно, что составные прогностические индексы, включающие эти же сопутствующие заболевания, также позволяют прогнозировать MINS. Например, пересмотренный индекс сердечного риска, который включает ИБС, сердечную недостаточность, цереброваскулярные заболевания, диабет и нарушение функции почек, независимо связан с MINS. [37,42,49] Примечательно, что классификация высокого риска, основанная на храпе, усталости, наблюдаемом апноэ, гипертонии, индексе массы тела, возрасте, окружности шеи по шкале STOP-BANG и шкале риска мужского пола, [50] которая первоначально была разработана для скрининга для не диагностированного обструктивного апноэ во сне и включает некоторые индивидуальные предикторы MINS (например, пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия), также был независимо связан с MINS в большом проспективном когортном исследовании. [48]

Помимо клинических особенностей, которые можно легко идентифицировать во время предоперационного осмотра, предоперационное лабораторное тестирование может помочь в оценке риска развития MINS. Биомаркеры с наиболее убедительными доказательствами для прогнозирования MINS - это натрийуретические пептиды, либо BNP, либо NT-proBNP. [33,38] В большом проспективном когортном исследовании, измеряющем предоперационный NT-proBNP у 10 402 пациентов, перенесших не кардиальную



операцию, 378 имели MINS. [42] Многопараметрический анализ показал, что по сравнению с предоперационным уровнем NT-proBNP <100 нг/л (контрольная группа, частота MINS 5%), пациенты с более высокими уровнями NT-proBNP имели больший риск MINS: NT-proBNP от 100 до <200 нг/л, частота MINS 12% (скорректированный HR, 2,29 [95% ДИ, 1,91–2,73]); от 200 до <1500 нг/л, частота MINS 20% (скорректированный HR, 3,63 [95% ДИ, 3,12–4,21]); и ≥ 1500 нг/л, частота MINS 36% (скорректированный HR, 5,70 [95% ДИ, 4,69–6,92]). [42] Кроме того, систематический обзор данных отдельных пациентов из 8 исследований с 619 хирургическими пациентами с предоперационным измерением BNP показал, что BNP <92 нг/л ассоциировался с низким периоперационным риском, тогда как пациенты с более высокими значениями BNP имели повышенный риск периоперационной смерти и нефатального инфаркта миокарда. [33]

Несколько других лабораторных тестов предсказывали MINS в отдельных крупных когортных исследованиях, включая повышенный уровень глюкозы в крови, [43] повышенную концентрацию ретикулоцитов (маркер обмена тромбоцитов) [36] и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов >4 (маркер системного воспаления). [37] Среди пациентов, перенесших сосудистую операцию, обратимые дефекты, выявленные при стрессовой визуализации перфузии миокарда, также были связаны с MINS. [40,44] Кроме того, среди пациентов, прошедших предоперационное тестирование с физической нагрузкой, нарушение восстановления частоты сердечных сокращений (снижение ≤ 12 ударов в минуту) в течение первой минуты после физической нагрузки, маркер парасимпатической дисфункции, также было связано с повышенным риском MINS. [45]

Помимо факторов риска, специфичных для пациента, важными детерминантами риска MINS являются как срочность, так и тип планируемой хирургической процедуры. У пациентов, подвергающихся экстренным или неотложным операциям, скорректированный шанс MINS в 2–3 раза выше. [11,36] Несколько типов хирургических вмешательств также связаны с более высоким риском MINS, включая сосудистые (особенно открытая аортальная или инфраингвинальная хирургия) [35,36,51] и интраабдоминальные общие хирургические операции. [36] В исследовании *VISION* наибольшая частота повреждений миокарда наблюдалась после сосудистых (19%), ортопедических (12%), торакальных (9%) и абдоминальных (9%) операций. [4]



ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия для профилактики повреждения миокарда

Несмотря на 3 крупных рандомизированных исследования, в которых оценивали 4 предоперационных вмешательства (β -адреноблокаторы, α -2 агонисты, аспирин и оксид азота) для снижения сердечно-сосудистого риска, в настоящее время нет известных безопасных и эффективных методов предотвращения периоперационного инфаркта миокарда. [52–54] Критерии включения в эти исследования были схожими и включали пациентов в возрасте ≥ 45 лет с известными или подозреваемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым было назначено стационарное не кардиальное хирургическое вмешательство. В каждом исследовании инфаркт миокарда, определенный Третьим универсальным определением инфаркта миокарда, был основным компонентом первичной сердечно-сосудистой композитной 30-ти дневной конечной точки. [8] Повреждение миокарда - более новая концепция, и на сегодняшний день ни одно опубликованное крупное многоцентровое рандомизированное исследование не использовало MINS в качестве первичной конечной точки. Тем не менее, крупные продолжающиеся периоперационные исследования включают MINS в качестве первичного результата. Хотя MINS включает инфаркт миокарда, влияние вмешательств на инфаркт миокарда может не влиять на общий результат MINS.

Исследование *POISE* рандомизировало 8351 пациента, получавшего метопролол в дозе 100 мг с пролонгированным высвобождением или плацебо за 2–4 часа до внесердечной операции. [52] Периоперационные β -адреноблокаторы снижали риск нефатального инфаркта миокарда на 30% (3,6% против 5,1%; $P=0,0008$), но также удваивали риск инсульта (1,0% против 0,5%; $P=0,0053$) и повышали смертность от всех причин (3,1% против 2,3%; $P=0,03$). Результаты исследования *POISE* согласуются с систематическими обзорами, в которые вошли все соответствующие рандомизированные исследования периоперационной β -адреноблокады. [55,56] По-прежнему возможно, что β -адреноблокаторы могут безопасно предотвратить инфаркт миокарда с использованием различных протоколов введения (препарат, доза, режим титрования), но эти предположения остаются спекулятивными и требуют формального тестирования. Таким образом, современные данные показывают, что β -адреноблокаторы не следует назначать *de novo* для предотвращения периоперационного инфаркта миокарда. Тем не менее, пациенты, принимающие β -адреноблокаторы в течение длительного времени, должны продолжить терапию или возобновить терапию после операции после стабилизации гемодинамики [57] с оговоркой, что для снижения риска послеоперационной гипотензии может потребоваться титрование дозы. Рандомизированных исследований β -адреноблокаторов для предотвращения



MINS не проводилось, но совокупный эффект, полученный в соответствующих обсервационных исследованиях, не свидетельствует о клинической пользе. [12]

В исследовании *POISE-2* было рандомизировано 10 010 пациентов, получавших аспирин или плацебо и одновременно агонист α -2 (клонидин) или плацебо по факторному плану 2×2 . [53,54] Ни аспирин, ни клонидин не снижали частоту инфаркта миокарда и смерти. Однако клонидин спровоцировал брадикардию и гипотензию, а аспирин увеличил частоту кровотечений. Результаты исследования *POISE-2* также согласуются с систематическими обзорами, [58,59] которые включали все релевантные рандомизированные исследования периоперационного использования агонистов α -2 и аспирина, а также ограниченную литературу по аспирину для предотвращения MINS. [60] Следовательно, ни один препарат не должен назначаться *de novo* для снижения риска развития периоперационного инфаркта миокарда. Однако только у 5% пациентов, включенных в исследование *POISE-2*, были коронарные стенты, и в анализе, сосредоточенном на этой подгруппе, аспирин был связан с более низкой частотой комбинированной смерти или инфаркта миокарда (6,0% против 11,5%; HR, 0,50 [95% ДИ 0,26–0,95]). [61] Таким образом, следует продолжить прием аспирина у пациентов с ранее установленными коронарными стентами.

В исследовании *ENIGMA II* 7112 пациентов рандомизировали в группы оксида азота или азота во время общей анестезии. [62] Оксид азота не оказывал ни положительного, ни значительного вредного воздействия в отношении нескольких конечных точек сердечно-сосудистой системы, включая послеоперационный инфаркт миокарда. [62] Что касается профилактики MINS, в нескольких исследованиях также сравнивали внутривенную общую анестезию (например, пропофол) с анестезией севофлураном и не выявили четких доказательств эффективности. [63–65]

Что касается других вмешательств для предотвращения MINS, имеется ограниченное количество данных, касающихся статинов и иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II. [66] Данные наблюдений показывают, что гиполипидемическая терапия может снизить периоперационный сердечно-сосудистый риск. В подобранном по склонности субанализе исследования *VISION* предоперационное использование статинов было связано с более низким риском MINS (относительный риск 0,86 [95% ДИ 0,73–0,98]; $P=0,02$). [67] Тем не менее, в пилотном исследовании по снижению риска хирургических осложнений с использованием нагрузочной дозы аторвастатина с участием 648 не принимавших статины пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска, которым случайным образом назначали высокие дозы аторвастатина или плацебо



в течение 18 часов до внесердечного хирургического вмешательства, проводимая терапия статинами, не снижала частоту MINS (13,2% против 16,5%; HR 0,79 [95% ДИ 0,53–1,19]; $P=0,26$). [68] Таким образом, польза терапии статинами для предотвращения MINS неясна. Временное прекращение приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы перед операцией также может снизить частоту развития MINS, но имеющиеся доказательства ограничены данными обсервационных исследований. [66]

Предоперационное ишемическое прекондиционирование, короткие циклы транзиторной ишемии нижней конечности или предплечья путем наложения манжеты для измерения артериального давления, надутой выше систолического давления, были изучены как потенциальная стратегия для снижения частоты MINS. В исследовании 82 пациентов, перенесших сосудистую операцию, рандомизированных в группу ишемического прекондиционирования по сравнению с обычным лечением, снижение частоты MINS наблюдалось при ишемическом прекондиционировании (отношение шансов 0,22 [95% ДИ 0,07–0,6]). [69] Напротив, в более крупном, фиктивно контролируемом исследовании *CRIPES* предварительное ишемическое кондиционирование не снизило частоту MINS (22,2% против 24,7%; $P=0,67$). [70] Таким образом, текущие данные не подтверждают преимущества предварительного ишемического прекондиционирования в предотвращении MINS.

Интраоперационная гипотензия

Учитывая, насколько центральный гемодинамический контроль важен для анестезиологического обеспечения, примечательно, насколько мало известно о соответствующих гемодинамических целях и порогах вреда во время операции. Остается мало надежных исследований по оценке интраоперационного контроля гемодинамики. Недавний анализ больших наборов электронных данных показывает, что даже короткие периоды интраоперационной гипотензии, пороговые значения которых до недавнего времени считались приемлемыми, связаны с повреждением миокарда, острым повреждением почек и смертностью. [71–73]

В одном исследовании абсолютное среднее артериальное давление ≤ 65 мм рт. ст. и относительное снижение на $\approx 30\%$ от исходного уровня были связаны с повреждением миокарда (рис. 2). [73] Пороговые значения были аналогичными для острого повреждения почек. [73] Тяжесть и продолжительность гипотонии были ключевыми факторами, определяющими сердечное повреждение и смертность. Например, после того, как среднее артериальное давление снизилось до 55 мм рт. ст., продолжительность гипотонии



всего в течение нескольких минут была связана с увеличением смертности. [73] Систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление были аналогичными прогностическими факторами для MINS. [75]

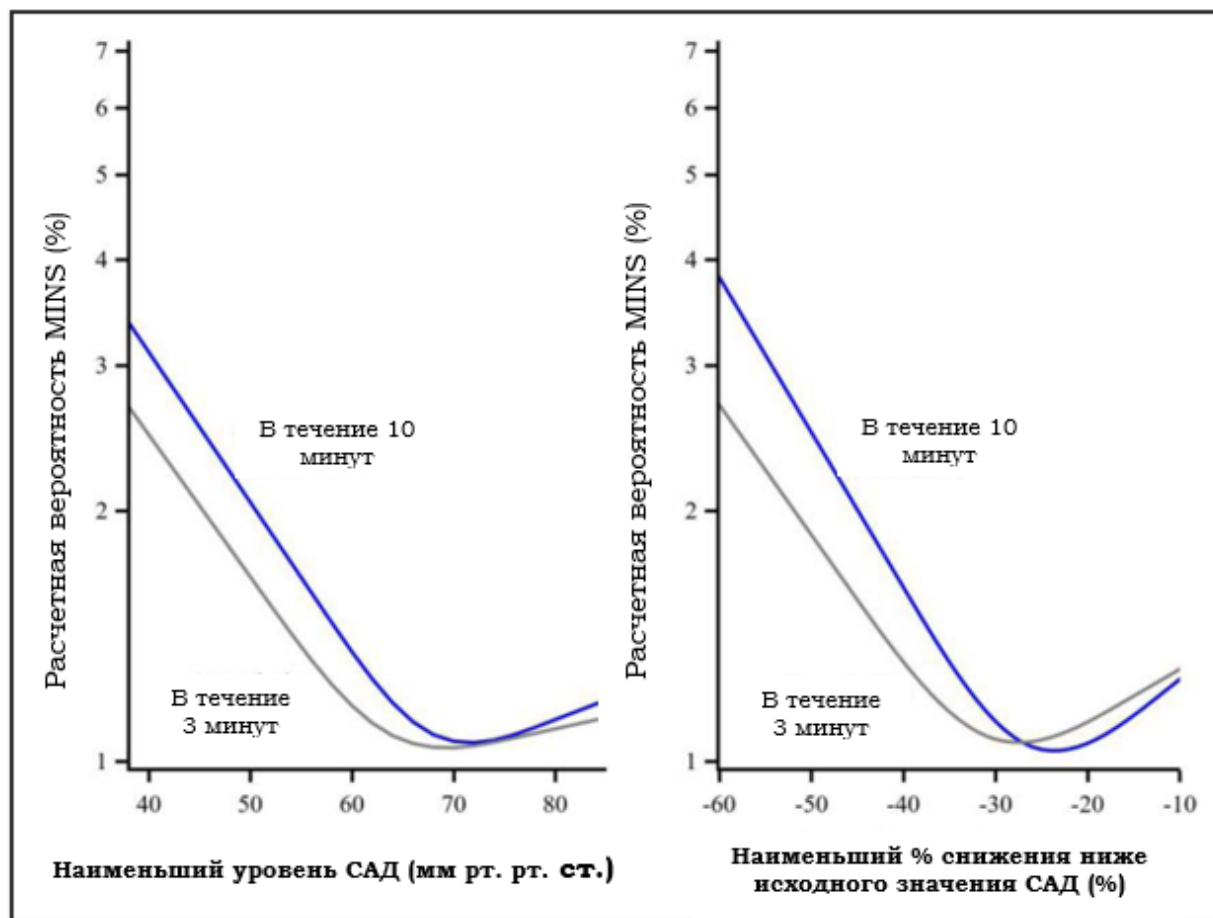


Рисунок 2. Самые низкие пороговые значения среднего артериального давления (САД) для повреждения миокарда после внесердечной хирургии (MINS).

Слева: соотношение между самым низким совокупным абсолютным САД, поддерживаемым в течение 3 и 10 минут, и MINS.

Справа: соотношение между наименьшим совокупным относительным снижением САД, сохраняемым в течение 3 и 10 минут, и MINS. Оба графика представляют собой многомерную логистическую регрессию. Адаптировано из *Salmasi et al* [73] с разрешения.

Авторское право © 2016 Американское общество анестезиологов, Inc.

Периоперационное повреждение миокарда не происходит случайно; оно в основном происходит у пациентов с ранее существовавшим риском сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, исходные факторы риска являются более сильными предикторами сердечно-сосудистых исходов, чем интраоперационная гипотензия. [73] Тем не менее, связь между гипотонией и MINS важна, потому что, в отличие от исходных характеристик пациента, артериальное давление в значительной степени можно контролиро-



вать. Например, около одной трети всех случаев гипотонии возникает в результате использования анестетиков до начала оперативного вмешательства. [76] Непрерывный интраоперационный мониторинг (включая использование артериальных линий) снижает частоту и тяжесть эпизодов гипотонии. В двух рандомизированных исследованиях непрерывный мониторинг артериального давления выявил большую частоту гипотоний и позволил клиницистам вмешаться раньше, тем самым уменьшив количество эпизодов гипотонии и общее воздействие гипотонии. [77,78] Различные неинвазивные системы непрерывно надежно оценивают артериальное давление и, следовательно, могут считаться ценными альтернативами инвазивному мониторингу артериального давления. [79]

Несмотря на сильную взаимосвязь между интраоперационной гипотензией и MINS, необходимы рандомизированные исследования вмешательств по снижению частоты развития гипотензии, чтобы подтвердить причинную связь между гипотензией и неблагоприятными исходами. Например, некоторые периоперационные вмешательства, которые обычно вызывают гипотензию (например, эпидуральная анестезия), не показали увеличения периоперационного сердечного риска. [80] Кроме того, лечение интраоперационной гипотензии не всегда бывает простым. Остается неопределенность в отношении оптимального подхода к снижению частоты развития артериальной гипотензии в клинической практике, в том числе в выборе или объеме инфузионной терапии, использовании или выборе вазопрессоров и управлении глубиной анестезии.

В настоящее время нет данных рандомизированных исследований о влиянии стратегий управления артериальным давлением на повреждение или инфаркт миокарда. В рандомизированном исследовании сравнивали жесткий интраоперационный контроль артериального давления и минимальный контроль у 298 хирургических пациентов из группы высокого риска. [81] Первичный результат - совокупность синдрома системного воспалительного ответа или по крайней мере одной органной недостаточности, был снижен на 25% в группе, случайным образом распределенной для жесткого интраоперационного контроля артериального давления. Эти результаты были подтверждены рандомизированным исследованием 450 пациентов, в котором сравнивали обычную клиническую помощь с алгоритмом управления гемодинамикой, состоящим из минимального целевого среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. и управляемой инфузионной терапии. [82] Алгоритм управления гемодинамикой привел к снижению относительного риска на 48% для сочетания умеренных и тяжелых сердечных и внесердечных осложнений, но не сообщалось об интраоперационном артериальном давлении, и произошел только 1 инфаркт миокарда, что не позволяет делать выводы о влиянии алгоритма на MINS.



Интраоперационная тахикардия

Тахикардия, определяемая как частота сердечных сокращений ≥ 100 ударов в минуту, увеличивает потребность миокарда в кислороде, ограничивает время диастолической коронарной перфузии и может способствовать повреждению миокарда. [83] Учитывая вклад тахикардии в нехирургические инфаркты миокарда, клиницисты могут обоснованно предположить, что интраоперационная тахикардия вносит свой вклад в развитие MINS, что также считается в значительной степени следствием несоответствия потребности миокарда в кислороде. [19] В соответствии с этой теорией, некоторые исследования сообщили о связи между предоперационной тахикардией и послеоперационной MINS. [84,85] В ходе вторичного анализа исследования *VISION* повреждение миокарда было связано с тахикардией, причем вред был наиболее очевиден, когда частота сердечных сокращений превышала 100 ударов в минуту в течение длительного периода времени. [86] Однако в отдельном исследовании с включением почти 3000 пациентов, перенесших внесердечную операцию, частота сердечных сокращений >90 и >100 ударов в минуту не была связана с повреждением миокарда (рис. 3). [83]

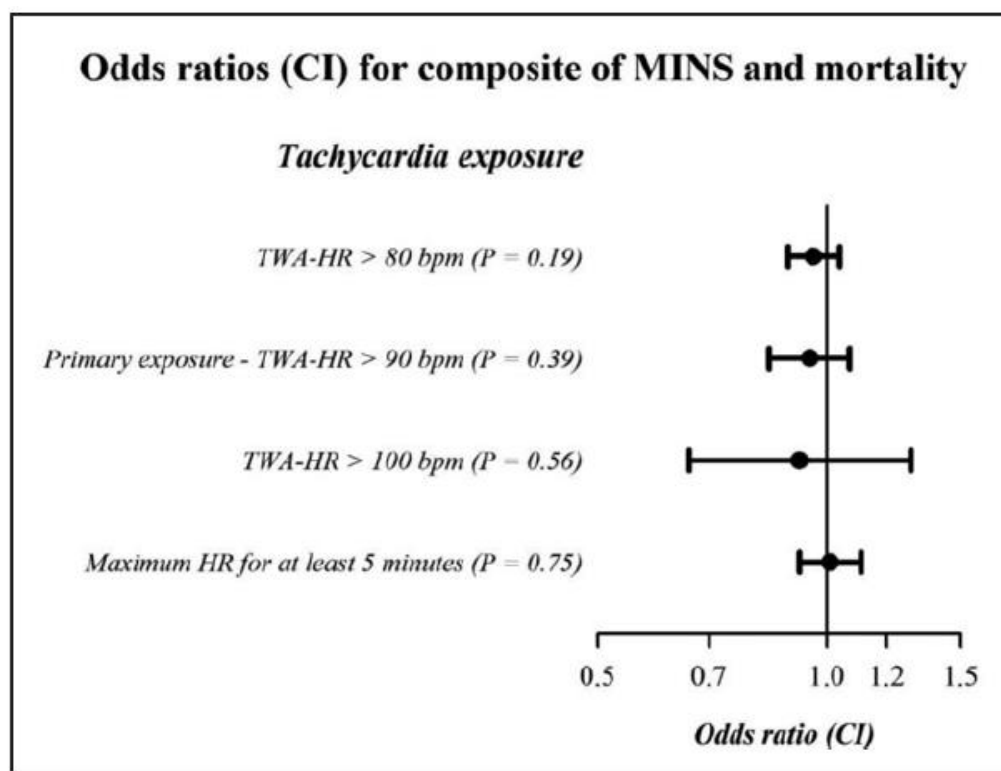


Рисунок 3. Отношения шансов (ДИ) для связи между воздействием тахикардии и сочетанием повреждения миокарда (повреждение миокарда после внесердечной хирургии [MINS]) и внутрибольничной смертностью.

Скорректированные отношения шансов для увеличения средневзвешенной по времени ЧСС (TWA-HR) на 1 уд/мин выше пороговых значений или увеличения максимальной ЧСС на 5 уд/мин. Адаптировано из *Ruetzler et al* [83] с разрешения.

Авторские права © 2018 Европейское общество анестезиологов.



ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациенты с инфарктом миокарда в нехирургических условиях обычно имеют ишемические симптомы, которые соответствуют ключевому диагностическому критерию. [6] Однако периоперационная седация или анальгезия могут маскировать клинические симптомы ишемии, такие как боль в груди, ограничивая возможности врачей диагностировать прогностически важный инфаркт миокарда после операции. [87] В одноцентровом проспективном исследовании 2018 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, перенесших внесердечную операцию, только 6% пациентов с послеоперационным повышением сердечного тропонина имели типичную боль в груди и только 18% имели какие-либо симптомы ишемии. [10] Аналогичным образом, в большом многоцентровом исследовании *VISION* только 7% хирургических пациентов с повреждением миокарда имели ишемические симптомы, и только 25% имели характерные ишемические изменения на ЭКГ. [9] Послеоперационные инверсии зубца Т (17%) и депрессия сегмента ST (10%) были наиболее частыми электрокардиографическими находками среди пациентов с MINS, в то время как подъем сегмента ST (1,5%) и вновь возникающая блокада левой ножки пучка Гиса (0,4%) были редкостью. [9] Таким образом, 22% пациентов с MINS соответствовали критериям Универсального определения инфаркта миокарда при использовании анализа высокочувствительного тропонина. [9]

При систематическом наблюдении с использованием обычного анализа сердечного тропонина четвертого поколения (невысокой чувствительности) 42% пациентов с MINS соответствовали критериям универсального определения инфаркта миокарда. [11] В исследовании *CHASE*, которое включало 1627 не кардиологических хирургических пациентов среднего или высокого риска с оценкой сердечных тропонинов, MINS было выявлено у 315 пациентов, но только 10 пациентов (3,2%) имели типичную боль в груди и только у 30 пациентов (9,5%) были признаки ишемии на послеоперационной ЭКГ. [6,88,89] Поскольку в периоперационном периоде клинические симптомы часто отсутствуют, а электрокардиографические отклонения обычно преходящи, измерение сердечных тропонинов необходимо для надежной идентификации послеоперационного повреждения миокарда.

В последнее время существует широкий консенсус в отношении того, что скрининг тропонина показан пациентам из группы высокого риска. [6,7,90–92] Остается неясным, какие пациенты с более низким риском требуют наблюдения. В целом, контрольные тесты следует рассматривать, когда состояние является важным с медицинской точки зрения (и обычно распространенным) и имеет важные клинические последствия, а доступные методы лечения или модификации управления могут повлиять на результаты. [93]



Кроме того, скрининговые тесты должны иметь приемлемую чувствительность и специфичность; быть доступными, эффективными и приемлемыми по цене; и постепенно добавляться к стандартной оценке. [93]

Наблюдение за MINS с тестированием сердечных тропонинов после внесердечных операций удовлетворяет многим из этих принципов. Ежегодно выполняется более 300 миллионов не кардиальных операций, [94] из которых MINS являются обычным явлением, происходящим у $\approx 20\%$ хирургических пациентов, в зависимости от используемых диагностических критериев и характеристик изучаемой популяции. [11] MINS имеет важное медицинское значение со значительными ассоциациями с неблагоприятными исходами в крупных проспективных когортных исследованиях. [9–11] Анализы сердечного тропонина обладают превосходной чувствительностью и специфичностью в отношении повреждения миокарда. Пороговые значения, которые оптимизируют прогностическую оценку, были определены для некоторых анализов сердечных тропонинов, [9,11] и они полезны при рассмотрении рекомендаций по скринингу. В настоящее время не существует четко доказанных безопасных и эффективных вмешательств для предотвращения MINS, и только в одном надежном рандомизированном исследовании были протестированы методы лечения для улучшения результатов после MINS. [95]

Учитывая, что подавляющее большинство прогностически важных MINS остаются незамеченными без мониторинга сердечного тропонина, мы рекомендуем серийные измерения сердечного тропонина в течение первых 2–3 дней после не кардиальной стационарной операции у отдельных пациентов с повышенным риском. Для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий также целесообразно выполнить предоперационное базовое измерение сердечного тропонина. Согласно канадскому исследованию *VISION*, затраты, связанные с программой мониторинга тропонина T для выявления MINS у пациентов из группы риска, определенных возрастом ≥ 65 лет или имеющими в анамнезе атеросклеротическое заболевание, были незначительными. [96] Финансовые последствия для системы здравоохранения США еще предстоит определить. Более того, польза от установления диагноза MINS может быть наибольшей среди людей, у которых диагноз MINS привел бы к началу терапии, которая в противном случае могла бы быть приостановлена. В настоящее время многие пациенты с сосудистыми заболеваниями или MINS не получают лекарств для вторичной профилактики. [10,97]

Текущие рекомендации Канадского общества кардиологов от 2017 года содержат строгие рекомендации по ежедневному послеоперационному измерению сердечного тропонина в течение 48-72 часов после внесердечной операции у пациентов с повышенным риском на основе доказательств среднего качества. [7] В этих рекомендациях пациенты



с повышенным риском определяются как пациенты с повышенными предоперационными уровнями BNP, пересмотренным индексом сердечного риска ≥ 1 , возрастом ≥ 65 лет или возрастом от 45 до 64 лет со значительными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014 г. указано, что оценка сердечного тропонина через 48–72 часа после серьезной операции может рассматриваться у пациентов из группы высокого риска. [91] Текущие рекомендации Европейского общества анестезиологов предлагают рассмотреть возможность оценки сердечного тропонина у пациентов с высоким риском как до, так и через 48–72 часов после серьезной операции. [92] Напротив, в рекомендациях по клинической практике Американской кардиологической ассоциации 2014 г. рекомендуется измерение сердечного тропонина при наличии признаков или симптомов ишемии, но не рекомендуется рутинный послеоперационный мониторинг сердечного тропонина у неотобранных пациентов. [90] В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации 2014 г. указано, что польза от послеоперационного измерения сердечного тропонина у пациентов с высоким риском является сомнительной. Однако эти рекомендации предшествовали ряду ключевых исследований, посвященных изучению лечения и исходов MINS.

ПРОГНОЗ

Как обсуждалось ранее, MINS тесно связано с неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом. В систематическом обзоре 1784 исследований и 5 проспективных исследований сообщено о прогностической значимости MINS, определяемого как повышенный уровень послеоперационного сердечного тропонина, оцененный как результат ишемии миокарда (т. е. отсутствие доказательств не ишемического происхождения) во время или в течение 30-ти дней после внесердечной операции и без ишемических проявлений (например, симптомы ишемии, обнаруженные на ЭКГ признаки ишемии [9–11,95,98]). Каждое исследование показало, что MINS было связано с плохими краткосрочными, средними и долгосрочными прогнозами. Некоторые из этих исследований также продемонстрировали прогностическую значимость периоперационного инфаркта миокарда. Например, в исследовании *VISION* пиковая послеоперационная концентрация высокочувствительного тропонина T была связана с 30-ти дневной смертностью (рис. 4). [9] Примечательно, что MINS, которое не соответствовало универсальному определению инфаркта миокарда (скорректированный HR, 3,20 [95%, ДИ, 2,37–4,32]) и периоперационный инфаркт миокарда (скорректированный HR, 5,04 [95% ДИ, 3,56–7,12]), были независимо связаны с 30-ти дневной смертностью после поправки на предоперационные и



хирургические коварианты. Не было взаимодействия между уровнем высокочувствительного тропонина Т, оцененной скоростью клубочковой фильтрации и 30-ти дневной смертностью.

Швейцарское исследование 2018 года последовательных пациентов, перенесших внесердечную операцию, в возрасте ≥ 65 или ≥ 45 лет с сосудистыми заболеваниями (ИБС, заболевание периферических артерий или перенесенный инсульт), перенесших не кардиохирургическое вмешательство с систематическими предоперационными и послеоперационными измерениями высокочувствительного тропонина Т, выявило 397 пациентов с повреждением миокарда. [10] Из них 86% были признаны имеющими ишемическое происхождение, соответствующее MINS. Среди пациентов с MINS летальность составила 6,1% через 30 дней (против 1,6% у пациентов без повреждения миокарда), и 60% смертей были признаны сердечными по своей природе. Смертность была одинаковой среди пациентов с и без симптомов, которые можно было бы квалифицировать как инфаркт миокарда. После поправки на возраст, невыборную операцию, пересмотренный индекс сердечного риска и сепсис, инсульт или пневмонию во время пребывания в больнице, MINS независимо ассоциировалось с повышенным риском 30-ти дневной (скорректированный HR, 2,28 [95% ДИ, 1,19– 4.36]) и годичной (скорректированный HR, 1,48 [95% ДИ, 1,07–2,06]) смертности. [10]

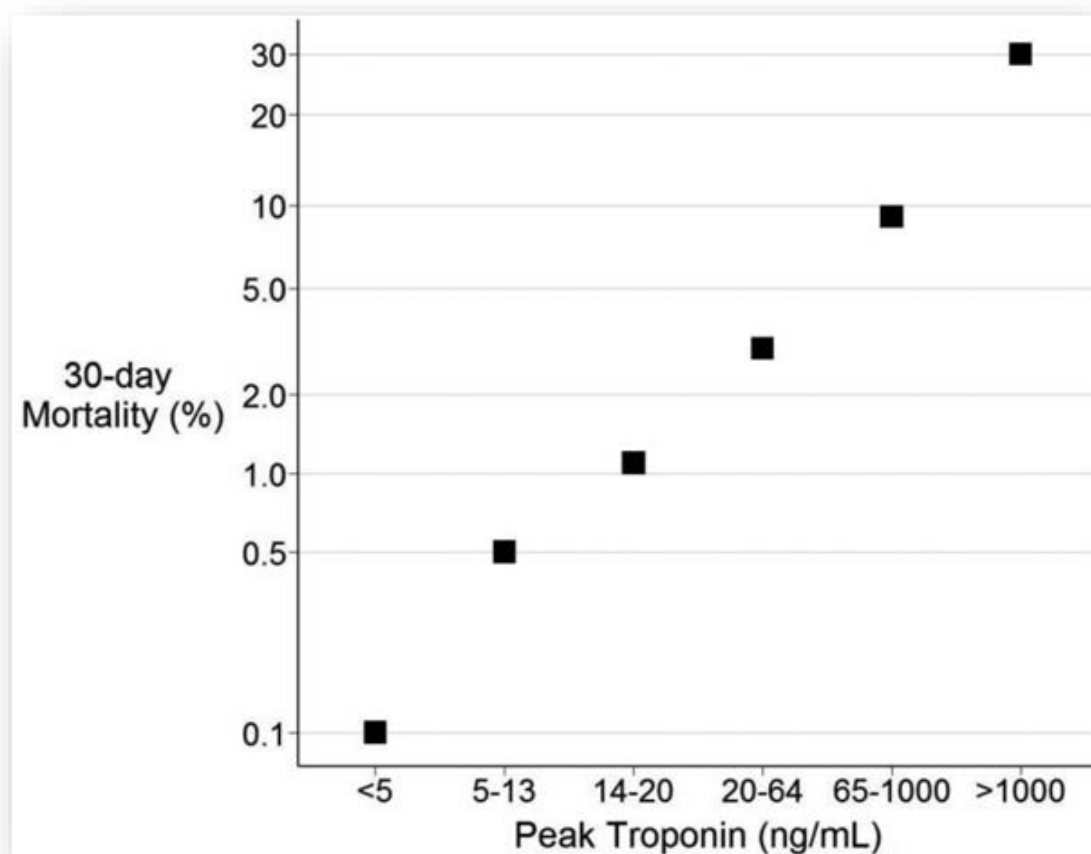




Рисунок 4. 30-ти дневная смертность в зависимости от послеоперационного пика высокочувствительного тропонина Т.

Смертность заметно увеличивается с 0,1% при концентрации тропонина Т <5 нг/л до 30%, когда тропонин Т превышает 1000 нг/л.

Адаптировано из исследования *VISION* [9] с разрешения исследователей.

Авторское право © 2012 Американская медицинская ассоциация.

Широко признано, что пациенты, перенесшие ранее инфаркт миокарда, требуют тщательного наблюдения после выписки из больницы. Пациенты, у которых развивается MINS, также имеют высокий риск повторных серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности в течение первых двух лет после операции. [95,100] Фактически, пациенты с MINS, которые были включены в большое рандомизированное исследование, имели худшие результаты, чем стабильные нехирургические пациенты с ИБС, заболеванием периферических артерий или и тем, и другим (91% с ИБС, 63% с инфарктом миокарда в анамнезе) в исследовании *COMPASS*, Таблица 4). [95,100] Это сравнение подчеркивает важность тщательного наблюдения за пациентами с MINS после выписки из больницы для обеспечения оптимальной стратификации риска и оптимизации вторичных профилактических мер.

Таблица 4. Сосудистые исходы в контрольных группах исследований *COMPASS* [100] и *MANAGE* [95] *

Исход	Контрольная группа исследования <i>COMPASS</i> (n=9126), n (%)	Контрольная группа исследования <i>MANAGE</i> (n=877), n (%)
Смертность от всех причин	378 (4)	110 (13)
Сердечно-сосудистая смерть	203 (2)	64 (7)
Инфаркт миокарда	205 (2)	43 (5)
Не геморрагический инсульт	132 (1)	10 (1)
Тромбоз периферических артерий †	40 (<1)	4 (<1)
Ампутация	31 (<1)	26 (3)
Венозная тромбоэмболия ‡	41 (<1)	17 (2)

* В исследовании *COMPASS* средний период наблюдения составил 23 месяца; в исследовании *MANAGE* средний период наблюдения составил 16 месяцев.

† В исследовании *COMPASS* результатом была острая ишемия конечностей, но определение было аналогично определению тромбоза периферических артерий в исследовании *MANAGE*.

‡ В исследовании *MANAGE* венозная тромбоэмболия ограничивалась симптоматической венозной тромбоэмболией.



ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ MINS

Послеоперационное ведение MINS остается областью активных исследований. Хотя краткосрочные и долгосрочные риски MINS хорошо известны, лишь в нескольких исследованиях проспективно оценивались стратегии лечения в этой когорте высокого риска. Таким образом, оптимальное ведение пациентов с MINS окружено значительной неопределенностью.

Ведение пациентов с MINS должно быть адаптировано к предполагаемой причине повреждения миокарда. Хотя повреждение миокарда в большинстве случаев связано с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, необходимо учитывать альтернативные причины повреждения миокарда. Повреждение миокарда, связанное с ТЭЛА, пороком клапанов сердца и острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, не следует рассматривать как MINS, поскольку эти диагнозы существенно изменят подход к лечению. Жизненно важные признаки, физикальное обследование сердечно-сосудистой системы на наличие шумов, вздутие яремных вен и отек нижних конечностей должны быть интегрированы с клиническими факторами риска, чтобы определить вероятность не ишемических причин MINS. Если есть сомнения относительно механизма, может потребоваться дополнительное сердечно-сосудистое обследование для дальнейшей оценки. Например, при подозрении на диагноз тромбоза глубоких вен или ТЭЛА можно рассматривать трансторакальную эхокардиографию для выявления дисфункции правого желудочка, дуплексное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и компьютерную томографию грудной клетки с внутривенным контрастированием или вентиляционное перфузионное сканирование.

Медикаментозная терапия после MINS остается областью неопределенности, но антитромботическая терапия, по-видимому, приносит пользу. В ретроспективном анализе 415 пациентов, включенных в исследование *POISE*, у которых развился периоперационный инфаркт миокарда, аспирин, назначенный при выписке из больницы, был независимо связан со снижением риска 30-дневной смертности (скорректированное отношение шансов, 0,54 [95% ДИ, 0,29–0,99]). [101] Эти данные согласуются с хорошо известными преимуществами аспирина для вторичной профилактики после спонтанного ИМ. [102]

Пероральные антикоагулянты в послеоперационном периоде были исследованы у пациентов с MINS. В исследовании *MANAGE* (дабигатран у пациентов с повреждением миокарда после внесердечных хирургических вмешательств) 1754 пациента в возрасте ≥ 45 лет с MINS предполагаемого ишемического происхождения были случайным образом распределены в течение 35 дней после события для приема 110 мг дабигатрана перорально два раза в день по сравнению с плацебо. [95] Все участники имели повышенный



уровень сердечного тропонина после операции и соответствовали универсальному определению инфаркта миокарда или имели изолированное повышение сердечного тропонина без альтернативного объяснения, такого как сепсис, фибрилляция предсердий, ТЭЛА или хроническое повышение сердечного тропонина. [6] Прием аспирина и других антиагрегантов были продолжены по усмотрению лечащего врача; в обеих группах примерно две трети пациентов получали аспирин в дополнение к исследуемому препарату.

При среднем 16-ти месячном периоде наблюдения первичная конечная точка - совокупность основных сосудистых событий, включая сосудистую смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз периферических артерий, ампутацию и симптоматическую венозную тромбоэмболию, была ниже у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с группой плацебо (11% против 15%; $P=0,012$; HR, 0,72 [95% ДИ, 0,55–0,93]; рис. 5). [95]

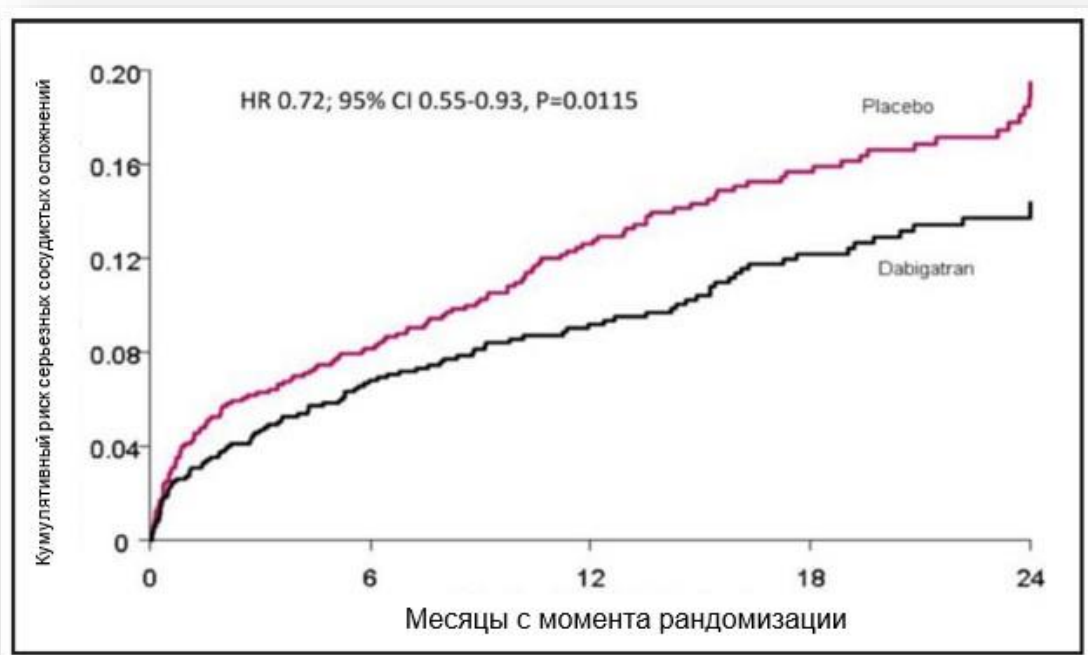


Рисунок 5. Отдаленные результаты среди пациентов, рандомизированных в группу дабигатрана по сравнению с плацебо, после повреждения миокарда после внесердечной хирургии.

HR=отношение рисков. Перепечатано из *The Lancet, Devereaux et al* [95] с разрешения.

Авторские права © 2018 Elsevier.

Не было различий в сосудистой смертности или нефатального инфаркта миокарда, хотя исследование не имело достаточной мощности для этих конечных точек. Хотя со-



вокупность опасных для жизни кровотечений существенно не различалась между группами (HR 0,92 [95% ДИ 0,55–1,53]), дабигатран увеличивал риск незначительных кровотечений и уменьшал частоту желудочно-кишечных кровотечений. Исследование *MANAGE* предоставляет доказательства того, что интенсификация антитромботической терапии после MINS может снизить частоту долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий без значительного увеличения частоты кровотечения. Несмотря на обнадеживающие данные, исследование *MANAGE* имело важные ограничения, в том числе высокую частоту прекращения лечения. Наконец, дабигатран в дозе 110 мг два раза в день одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США только для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии после операции по замене тазобедренного сустава.

Рандомизированных исследований статинов в условиях MINS не проводилось. Таким образом, рекомендации основаны на данных наблюдений и единодушном мнении. В ретроспективном анализе пациентов с периоперационным инфарктом миокарда в исследовании *POISE* использование статинов при выписке было связано с более низкими шансами 30-ти дневной смертности (скорректированное отношение шансов, 0,26 [95% ДИ, 0,13–0,54]). [101] Кроме того, статины доказали свою пользу для вторичной профилактики у нехирургических групп пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, включая спонтанный инфаркт миокарда. [103,104] Учитывая высокую распространенность атеросклеротического заболевания сосудов у пациентов с MINS и периоперационным инфарктом миокарда [17,19,105] и известную пользу статинов у пациентов с высоким риском сосудистых заболеваний, кажется вероятным, что статины будут полезны для пациентов с MINS, даже если величина выгоды остается неопределенной. [103]

К сожалению, медикаментозная терапия атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания у пациентов с MINS используется недостаточно. В одноцентровом ретроспективном обсервационном исследовании только 48% из 236 пациентов с MINS были выписаны на комбинацию аспирина и статина. [97] В проспективном одноцентровом исследовании только половина пациентов с MINS была осмотрена кардиологами-консультантами, у немногих было проведено дополнительное кардиологическое обследование, и только у 29% была усилена рекомендованная руководящими принципами медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний. [10] Необходимы усилия по повышению осведомленности врачей о рекомендациях по лечению первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом и о долгосрочных рисках, связанных с MINS. В отсутствие дополнительных проспективных данных об оптималь-



ном медицинском лечении MINS, следует серьезно рассмотреть вопрос о начале или усилении терапии по профилактике сердечно-сосудистого риска при предполагаемом атеросклеротическом заболевании. В ретроспективном обсервационном исследовании 66 пациентов с MINS усиление сердечно-сосудистой терапии, определяемое как начало или повышение дозы антитромбоцитарных препаратов, статинов, β -блокаторов или иАПФ при выписке из больницы, произошло у 43 пациентов. Пациенты с MINS, которые получали усиленную медикаментозную терапию, имели выживаемость в течение 1 года без серьезного сердечного приступа, что было аналогично выживаемости среди согласованных хирургических пациентов без MINS. Напротив, 23 пациента с MINS, которые не получали усиление сердечно-сосудистой терапии, имели повышенный риск смерти или сердечно-сосудистых событий (HR 1,77 [95% CI, 1,13–2,42]) по сравнению с хирургическими пациентами без MINS. [106]

Пациентам с MINS, которые соответствуют критериям Универсального определения инфаркта миокарда, следует назначать медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями для пациентов со спонтанным инфарктом миокарда в соответствии с текущими руководящими принципами клинической практики при условии, что преимущества терапии перевешивают хирургические риски (кровотечения, инфекции и т. д.). [103] Кроме того, следует учитывать, что β -блокаторы и иАПФ хорошо переносятся пациентами с MINS и периоперационным инфарктом миокарда.

Роль сердечно-сосудистых тестов на ИБС у пациентов с MINS остается неопределенной. Пациентов с MINS следует направлять на консультацию к кардиологу, а решения о проведении сердечно-сосудистых исследований должны приниматься индивидуально. Эхокардиография должна быть рассмотрена для оценки структуры и функции сердца, измерения фракции выброса левого желудочка, выявления аномалий движения региональных стенок и исключения наличия значительного порока клапанов сердца. [6] При отсутствии альтернативного объяснения послеоперационного повышения сердечного тропонина пациенты с MINS могут потребовать дополнительной инвазивной или неинвазивной ишемической оценки для стратификации сердечно-сосудистого риска и для выявления кандидатов, которым может помочь коронарная реваскуляризация. Неинвазивные методы визуализации сердца включают функциональное тестирование с физической нагрузкой или фармакологической стресс-эхокардиографией, ядерную томографию с однофотонной эмиссионной КТ или позитронно-эмиссионной томографией или стресс-магнитно-резонансную томографию. Неинвазивная коронарная КТ-ангиография также может быть рассмотрена для определения степени и тяжести ИБС у пациентов с MINS. [103]



Послеоперационная инвазивная коронарная ангиография может быть рассмотрена для пациентов с MINS с признаками высокого риска, включая заметно повышенные уровни сердечного тропонина, или у пациентов, которые соответствуют Универсальному определению инфаркта миокарда с ишемическими симптомами, стойкими электрокардиографическими изменениями или новыми аномалиями движения стенок, потому что у этих пациентов есть значительный риск смерти и повторной госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. [107] В одноцентровом 10-ти летнем ретроспективном наблюдательном исследовании 1093 пациентов, которым была выполнена инвазивная коронарная ангиография по поводу периоперационного инфаркта миокарда после некардиальной хирургии, у 589 (54%) не было коронарного стеноза, ограничивающего кровотока, 281 (26%) подверглись ЧКВ и 73 (7%) были направлены на аортокоронарное шунтирование. [105] В подобранной по склонности когорте из 34 650 пациентов с периоперационным инфарктом миокарда в США инвазивное лечение периоперационного инфаркта миокарда было связано с более низкой внутрибольничной смертностью по сравнению с консервативным лечением (отношение шансов 0,44 [95% ДИ 0,41–0,47]), хотя в этом ретроспективном исследовании нельзя исключить остаточное искажение. [87] Рутинное инвазивное тестирование у пациентов с MINS вряд ли принесет пользу, но для пациентов с высоким риском может потребоваться инвазивная ангиография. Оптимальное время коронарной ангиографии после MINS не определено и может быть адаптировано на основе клинического контекста, пикового повышения сердечного тропонина, наличия продолжающейся ишемии и риска кровотечений при инвазивной ангиографии после операции. К сожалению, стратегии сердечно-сосудистого тестирования пациентов с MINS не были проспективно оценены в клинических исследованиях.

Хотя нет никаких доказательств, специфичных для пациентов с MINS, разумно рекомендовать бросить курить; консультировать по диете и питанию; способствовать снижению стресса, кардиологической реабилитации и физической активности средней интенсивности; и оптимизировать управление факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию и диабет. [108] Это соответствует руководящим принципам современной клинической практики по ведению нехирургических пациентов с инфарктом миокарда. [103] Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных подходов к вторичной профилактике у пациентов с MINS. Концептуальный алгоритм предлагаемого управления MINS показан на рисунке 6.



Рисунок 6. Тактика при повреждении миокарда после внесердечной хирургии (MINS).

¹ Включает инфаркт миокарда 2 типа или повреждение миокарда на фоне стабильной ишемической болезни сердца.

² Только данные РКИ, подтверждающие тактику, представляют собой единичное исследование терапии дабигатраном у пациентов с MINS.

БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

MINS, впервые описанное в 2014 г., является относительно новым клиническим диагнозом. [11] Остается ответить на многие клинически значимые вопросы о патофизиологии MINS, предоперационной стратификации риска и послеоперационном ведении. Трансляционные исследования необходимы для определения механизмов MINS. Профили транскрипции, связанные с MINS, могут дать представление о механистических путях, а новые сигнатуры биомаркеров, связанные с MINS, могут быть использованы для идентификации пациентов с риском послеоперационных ишемических событий. Взаимосвязь между активностью тромбоцитов, гиперкоагуляцией, эндотелиальной дисфункцией и развитием MINS также требует дальнейшего изучения. Таким образом, надежные трансляционные исследования с междисциплинарным сотрудничеством будут иметь решающее значение для улучшения нашего понимания патофизиологии MINS.



Планируемые или проводимые в настоящее время рандомизированные контролируемые исследования дадут новое представление о профилактике MINS. Например, исследование *POISE-3* (NCT03505723) представляет собой факторное РКИ 2×2 , разработанное для изучения влияния стратегии предотвращения периоперационной гипотензии по сравнению со стратегиями управления артериальным давлением, а также использования транексамовой кислоты по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события (включая MINS) и кровотечение. Исследование *POISE-3* планирует охватить 10 000 взрослых в возрасте ≥ 45 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска, перенесших серьезные не кардиальные хирургические вмешательства, требующие госпитализации в ночное время. Исследование *COP-AF* (*Колхицин для профилактики периоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся торакальной хирургии*; NCT03310125) и *COPMAN* (*Пилотное исследование колхицина для предотвращения повреждения миокарда после несердечной хирургии*; NCT04139655) - это исследования, в которых проверяются потенциальные преимущества противовоспалительного лечения с помощью колхицина у пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство. Первичным исходом для исследования *COP-AF* является фибрилляция предсердий, при этом MINS является предварительно определенной вторичной конечной точкой. Исследование *COPMAN* - пилотное исследование с первичной конечной точкой выполнимости набора и вторичной конечной точкой MINS. В исследовании *PROTECT* (*Периоперационная гипотермия и повреждение миокарда после внесердечной хирургии*; NCT03111875) оценивается влияние периоперационного контроля температуры на частоту MINS у 5052 взрослых, случайным образом отнесенных в группу легкой гипертермии ($>35,5^{\circ}\text{C}$) или агрессивного согревания (37°C – $37,5^{\circ}\text{C}$).

Проспективные наблюдательные исследования для определения механизмов MINS также продолжаются. В текущих исследованиях (*Myocardial Injury Following Non-Cardiac Surgery* [NCT03317561], *Direct Evaluation of Postoperative Myocardial Injury Using Coronary Computed Tomography Angiography After Non-Cardiac Surgery* [NCT02682966]) будет проводиться систематическая коронарная КТ-ангиография у пациентов с MINS для определения распространенности значимого стеноза коронарной артерии ($>50\%$) и других симптомов, таких как скрытая тромбоэмболия легочной артерии. Тем не менее, необходимы другие клинические исследования для разработки эффективных и безопасных стратегий профилактики и лечения. Также необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить оптимальные способы определения того, является ли повышенный уровень тропонина после не кардиальной хирургии результатом основного коронарного заболевания и несоответствия доставки и потребления кислорода миокардом или тромбоза, и установить диагноз MINS.



ВЫВОДЫ

MINS - важный клинический диагноз, определяемый повышением сердечного тропонина после внесердечного хирургического вмешательства, с ишемическими симптомами или электрокардиографическими аномалиями, или без них, после исключения альтернативных не ишемических причин повышения сердечного тропонина. Предложенное здесь определение MINS следует использовать для стандартизации оценки и составления отчетов об ишемических событиях в клинической практике и будущих клинических исследованиях. Для разработки целевых методов лечения необходимо дополнительное исследование для определения конкретных механизмов MINS. Лицам из группы высокого риска, перенесшим внесердечную операцию, следует проводить серийные измерения сердечного тропонина в течение первых 48–72 часов после операции во время госпитализации. Наблюдение за тропонином позволяет избежать пропущенных MINS и дает возможность начать вторичные профилактические меры и проводить соответствующее последующее наблюдение. В настоящее время целесообразно интенсифицировать терапию по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диагнозом MINS, особенно для пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или у тех, которые соответствуют существующим клиническим рекомендациям по терапии. Попытки улучшить распознавание и понимание MINS в конечном итоге улучшат послеоперационные результаты после внесердечных операций.

Литературные источники доступны в англоязычной версии статьи по ссылке: **Circulation. 2021;144:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001024**