

Оценка точности предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в онкохирургии

© Д.А. СОКОЛОВ^{1,2}, П.С. ЖБАННИКОВ¹, А.Н. ГАНЕРТ^{1,2}, С.В. ЛАРИОНОВ¹, П.А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

²ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить информативность потенциальных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов, оперируемых по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости.

Материал и методы. Обследовали 114 пациентов (медиана возраста составила 67 [61–72] лет), которым выполняли плановые онкологические операции. Фиксировали периоперационные ССО. Оценивали прогностическую значимость характеристик пациентов (в том числе расчетных индексов кардиального риска — ИКР) и уровня биомаркеров в отношении ССО.

Результаты. Периоперационные ССО зарегистрированы у 13 (11,4%) пациентов. Предикторами периоперационных ССО при использовании метода логистической регрессии оказались ИКР Хороненко ($p=0,0001$) и ИКР МІСА ($p=0,0023$). Значения площади под кривой (AUC) по результатам ROC-анализа для данных индексов составили 0,774 и 0,798 соответственно. Предоперационный уровень NT-proBNP продемонстрировал прогностическую модель более высокого качества: ОШ 1,0112; 95% ДИ 1,0054—1,0170; $p=0,0001$; AUC 0,91. Уровень биомаркера >257 пг/мл дискриминировал пациентов с периоперационными ССО с чувствительностью 84,62% и специфичностью 86,17%, вполне достаточными для уверенного прогнозирования осложнений.

Заключение. Предоперационный уровень NT-proBNP >257 пг/мл с уровнями чувствительности и специфичности, превышающими 80%, является предиктором периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с абдоминальными онкологическими заболеваниями. Целесообразна оценка уровня данного биомаркера у пациентов промежуточно- и высокого хирургического риска.

Ключевые слова: предикторы осложнений, некардиальная хирургия, сердечно-сосудистые осложнения, кардиальные осложнения, индексы кардиального риска, натрийуретические пептиды, NT-proBNP, тропонин, биомаркеры, онкология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соколов Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8186-8236>

Жбанников П.С. — <https://orcid.org/0000-0002-3868-188X>

Ганерт А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5816-4620>

Ларионов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8603-8637>

Любошевский П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7460-9519>

Автор, ответственный за переписку: Соколов Д.А. — e-mail: d_inc@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Соколов Д.А., Жбанников П.С., Ганерт А.Н., Ларионов С.В., Любошевский П.А. Оценка точности предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;3:37–44. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202303137>

Accuracy of predictors of perioperative cardiovascular complications in onco-surgery

© D.A. SOKOLOV^{1,2}, P.S. ZHBANNIKOV¹, A.N. GANERT^{1,2}, S.V. LARIONOV¹, P.A. LYUBOSHEVSKIY^{1,2}

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess the informative value of predictors of potential perioperative cardiovascular complications (CVC) in oncological abdominal surgery.

Material and methods. We examined 114 patients aged 67 [61–72] years who underwent elective oncological surgery. Perioperative CVCs were recorded. We analyzed prognostic significance of patient characteristics (including calculated cardiac risk indices — CRI) and biomarkers in relation to CVC.

Results. Perioperative CVCs occurred in 13 (11.4%) patients. According to logistic regression, predictors of perioperative CVC were CRI Khoronenko ($p=0.0001$) and CRI MICA ($p=0.0023$). AUC for these indices was 0.774 and 0.798, respectively. Preoperative serum NT-proBNP demonstrated higher quality of predictive model: OR 1.0112; 95% CI 1.0054—1.0170; $p=0.0001$; AUC 0.91. Serum biomarker >257 pg/ml discriminated patients with perioperative CVC with a sensitivity of 84.62% and specificity of 86.17%.

Conclusion. Preoperative serum NT-proBNP >257 pg/mL with sensitivity and specificity >80% is a predictor of perioperative CVC after abdominal oncological surgery. Assessment of this marker is appropriate in patients with high and intermediate cardiac risk.

Keywords: predictors of complications, non-cardiac surgery, perioperative cardiovascular complications, cardiac complications, cardiac risk indices, natriuretic peptides, NT-proBNP, troponin, biomarkers, oncology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sokolov D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8186-8236>
Zhbannikov P.S. — <https://orcid.org/0000-0002-3868-188X>
Ganert A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-5816-4620>
Larionov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8603-8637>
Lyuboshevskiy P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7460-9519>
Corresponding author: Sokolov D.A. — e-mail: d_inc@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sokolov DA, Zhbannikov PS, Ganert AN, Larionov SV, Lyuboshevskiy PA. Accuracy of predictors of perioperative cardiovascular complications in onco-surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2023;3:37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202303137>

Введение

По данным литературы, частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после некардиальных операций может достигать 15% [1, 2]. Для снижения их риска существуют отечественные и зарубежные клинические рекомендации [1–6]. В качестве потенциальных предикторов осложнений предложено ориентироваться на вид оперативного вмешательства, оценивать функциональные резервы организма [6], сопутствующую кардиальную патологию [7], возраст [8], рассчитывать индексы кардиального риска (ИКР) [9–12], гематологические индексы [13, 14], а также оценивать уровень биомаркеров: натрийуретического пептида В-типа, N-терминального отрезка прогормона (NT-proBNP), тропонинов I и T [2, 15–19]. Однако вопрос об оптимальной схеме предоперационного обследования и прогнозирования ССО у пациентов с онкологическими заболеваниями, для которых характерна высокая распространенность сопутствующей патологии [10, 20], остается открытым.

Не все потенциальные предикторы ССО (как ИКР, так и биомаркеры) в достаточной степени валидизированы в отечественной клинической практике. Поэтому поиск информативных и легко реализуемых методик обследования, позволяющих прогнозировать кардиальный риск при онкологических операциях, сохраняет актуальность.

Цель исследования — оценить информативность потенциальных предикторов периоперационных ССО у пациентов, оперируемых по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости.

Материал и методы

С одобрения этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №50 от 28.10.21) выполнили одноцентровое простое проспективное обсервационное исследование. Проанализировали данные обследования пациентов промежуточного и высокого хирургического риска [5, 6] при плановых онкологических операциях.

Критерии включения в исследование: возраст пациента 45–85 лет, наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании, плановая открытая абдоминальная онкологическая операция промежуточного или высокого хирургического риска [5, 6] в условиях общей анестезии.

Критерии невключения: морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) >40 кг/м², уровень креатинина

в плазме >120 мкмоль/л. К критериям невключения также отнесены наличие клинически значимого порока сердца и снижение фракции изгнания левого желудочка до уровня <40% как факторы, потенциально повышающие риск осложнений [5], но не учитываемые при расчете ИКР.

Критерии исключения: отмена операции, тяжелое интраоперационное хирургическое осложнение, необходимость в повторном оперативном вмешательстве в период госпитализации, отказ пациента от участия на этапах исследования.

В соответствии с критериями включения первично отобрали 122 пациента. Исключили 5 пациентов, у которых операция была отменена, 3 пациента отказались от участия в исследовании.

Обследовали 114 пациентов (56 мужчин и 58 женщин) в возрасте от 45 до 83 (67 [61–72]) лет. Пациенты относились к III–IV (3 [3–4]) функциональному классу (ФК) в соответствии с классификацией Американского общества анестезиологов (ASA). ИМТ составлял от 18,7 до 39,9 (25,7 [23,25–28,55]) кг/м²; ИМТ 30 кг/м² и более зарегистрирован в 27 (23,7%) наблюдениях.

Пациентам на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль) проведены следующие онкологические оперативные вмешательства: гемиколэктомия — 89 (78,1%), операции на печени и желчных протоках — 16 (14%), панкреатодуоденальная резекция — 9 (7,9%).

Оперативные вмешательства выполнялись в условиях комбинированной общей анестезии с искусственной вентилицией легких. После стандартной премедикации проводили индукцию пропофолом, на фоне миорелаксации рокуронием выполняли интубацию трахеи, поддержание анестезии осуществляли севофлураном, фентанилом и рокуронием. Интраоперационный мониторинг включал в себя электрокардиографию, измерение уровня артериального давления неинвазивным методом, пульсоксиметрию, капнографию, определение концентрации севофлурана в вдохе и выдохе, термометрию. Продолжительность анестезии составляла от 95 до 480 (220 [180–220]) мин. По окончании операции всех пациентов на 1 сут переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводили инфузионную терапию кристаллоидными растворами с поддержанием нулевого баланса жидкости, системную анальгезию комбинацией наркотических и ненаркотических анальгетиков. Проводили медикаментозную тромбопрофилактику эноксапаринном натрия по 40 мг подкожно с введением первой дозы за 12 ч до оперативного вмешательства, далее — 1 раз в сутки в течение 7 дней. Терапию сопутствующей кардиальной патологии осуществляли в соответствии с рекомендациями [6]: в день операции отменяли прием

ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и диуретиков, прием прочих препаратов рекомендовали продолжать. У пациентов, получавших двойную антитромбоцитарную терапию, за соответствующий период времени до операции отменяли ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ), рецепторов тромбоцитов, прием ацетилсалициловой кислоты продолжался. После операции базовую терапию возобновляли максимально рано.

Анализировали наличие в анамнезе следующих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также сахарного диабета (СД).

Оценивали пересмотренный ИКР Lee в баллах [9], ИКР Хороненко в условных единицах [10] и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска инфаркта миокарда или остановки сердца (MICA) в процентах [11].

На основании общего анализа венозной крови, выполненного стандартным лабораторным методом с помощью гематологического анализатора MEDONIC M20 (Boule Medical AB, Швеция), рассчитывали гематологические индексы — отношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов (ОНЛ, усл. ед.) и отношение абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов (ОТЛ, усл. ед.) [13, 14, 21].

Забор проб крови для определения уровня NT-proBNP выполняли перед началом оперативного вмешательства. Содержание данного биомаркера (пг/мл) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «ЛАЗУРИТ» (Dunex Technologies, Inc., США). Верхняя граница референсных значений биомаркера при данной методике определения составляет 200 пг/мл.

Забор крови для определения уровня тропонина I выполняли перед началом оперативного вмешательства. Содержание биомаркера (нг/мл) в сыворотке крови определяли с помощью набора реагентов А-9106 «Тропонин I-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dunex Technologies, Inc., США). Существенным превышением границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, в которой выполняли анализ, являлся уровень $\geq 0,25$ нг/мл.

Результаты исследований уровня NT-proBNP и тропонина I получали и анализировали ретроспективно, как правило, после выписки пациента из клиники.

В период пребывания пациента в стационаре регистрировали следующие периоперационные сердечно-сосудистые осложнения: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный инфаркт миокарда, переходящую ишемию миокарда, острую сердечную недостаточность или декомпенсацию ХСН, ОНМК, тромбозомболию легочной артерии, артериальную гипотензию, при которой требовалось назначение симпатомиметических вазопрессоров, клинически значимые нарушения сердечного ритма, стойкую артериальную гипертензию с необходимостью осуществления интенсивной терапии.

Для хранения и обработки данных использовали базу данных, сформированную в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Развернутый статистический анализ выполнили с помощью программного пакета MedCalc Statistical Software v. 15.2 (MedCalc Software BVBA, Бельгия). Объем выборки определен в указанном

пакете программ, исходя из частоты кардиальных осложнений 15% (по данным литературы) и необходимой для их уверенного прогнозирования площади под кривой (AUC) 80%. Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Описание данных представляли в виде минимального (min) и максимального (max) значений, медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25—P75). Вычисляли среднюю частоту признаков (P).

С помощью метода логистической регрессии оценивали влияние независимых переменных на зависимые, закодированные бинарно. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (95% ДИ) и значимость влияния p . Для оценки разделительной способности независимых переменных выполняли ROC-анализ, в который включали показатели, влиявшие на зависимую переменную. Анализировали характеристики ROC-кривых с расчетом AUC, 95% ДИ и p . Качество модели при AUC $\geq 0,9$ считали отличным, 0,89—0,80 — очень хорошим, 0,79—0,70 — хорошим, 0,69—0,60 — средним, $< 0,60$ — неудовлетворительным. Пороговое значение (ПЗ) переменной определяли по индексу Юдена (требованию максимальной суммы чувствительности и специфичности), требованию чувствительности теста, приближающейся к 80%, и требованию баланса между чувствительностью и специфичностью (минимальной разности между этими значениями). За ПЗ принимали значение, в наибольшей степени соответствующее всем трем требованиям. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сопутствующие ССЗ перед операцией диагностированы у 98 (85,9%) пациентов: ИБС — у 34 (30%), ГБ — у 87 (76%), ХСН — у 21 (18%), ОНМК в анамнезе — у 8 (7%), СД 2-го типа — у 21 (18%).

У 13 (11,4%) обследованных пациентов зарегистрированы периоперационные ССО, их спектр представлен в **табл. 1**. Летальных исходов среди пациентов в исследовании не было.

Риск периоперационных ССО не зависел от наличия у пациентов сопутствующей патологии (**табл. 2**).

Значения возможных предикторов периоперационных ССО варьировали в широких пределах. В некоторых наблюдениях значение ИКР указывало на максимальный кардиальный риск, а уровень биомаркеров в разы превышал границу референсных значений (**табл. 3**).

Оценка ФК по шкале ASA связана с риском периоперационных ССО, однако, судя по AUC, качество прогностической модели было средним (**табл. 4**). Пол и возраст пациентов не ассоциированы с периоперационными ССО.

ИКР Lee, ИКР Хороненко и ИКР MICA ассоциированы с периоперационными кардиальными осложнениями. Значение AUC указывало на хорошее качество прогностической модели. Гематологические индексы ОНЛ и ОТЛ не являлись предикторами периоперационных ССО.

Независимым и наиболее значимым предиктором периоперационных ССО был уровень NT-proBNP с отличным качеством прогностической модели. Уровень тропонина I не был ассоциирован с периоперационными ССО. Однако у единственного пациента с диагностированным инфарктом миокарда предоперационный уровень тропонина I составил 0,61 нг/мл, т.е. превышал верхнюю границу референсных значений (0,25 нг/мл).

Таблица 1. Периоперационные сердечно-сосудистые осложнения
Table 1. Perioperative CVC

Осложнение	n (%)
Инфаркт миокарда	1 (0,87)
Преходящая ишемия миокарда	3 (2,6)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (0,87)
Гипотензия с необходимостью вазоинотропной поддержки	6 (5,2)
Гипертензия с необходимостью мер интенсивной терапии	2 (1,75)

Для выявленных предикторов периоперационных ССО провели ROC-анализ (табл. 5). При оценке ФК по ASA и ИКР Lee, несмотря на удовлетворительные значения AUC, чувствительность прогноза составила <40%, что свидетельствует о низкой доле истинно положительных результатов. Для ИКР Хороненко пороговое значение, дискриминирующее пациентов с периоперационными ССО, составило >0,08 у.е., для ИКР MICA — >0,98%. Однако показатели чувствительности и специфичности (<80%) были недостаточны для уверенного прогнозирования осложнений. Пороговое значение NT-proBNP >257 пг/мл выделяло пациентов с периоперационными ССО

Таблица 2. Ассоциированность сопутствующих заболеваний и периоперационных сердечно-сосудистых осложнений
Table 2. Association of comorbidities and perioperative CVC

Заболевание	ОШ	95% ДИ	p	AUC
ИБС	0,6677	0,1717—2,5966	0,5600	0,540
ГБ	1,8333	0,3802—8,8403	0,4501	0,548
ХСН	0,7751	0,1585—3,7909	0,7531	0,518
ОНМК в анамнезе	1,1071	0,1252—9,7931	0,9271	0,503
СД 2-го типа	0,9975	0,3413—5,4729	0,6590	0,525

Примечание. AUC — площадь под кривой; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ГБ — гипертоническая болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет.

Таблица 3. Значения возможных предикторов сердечно-сосудистых осложнений
Table 3. Values of possible CVC predictors

Показатель	Min	Max	Me [P25—P75]
Класс по ASA	3	4	3 [3—4]
Пол		мужчин — 56, женщин — 58	
Возраст, годы	45	83	67 [61—72]
ИКР Lee, баллы	1	4	2 [1—2]
ИКР Хороненко, усл. ед.	0,02	0,4	0,04 [0,02—0,14]
ИКР MICA, %	0,14	2,87	0,855 [0,52—1,66]
ОНЛ, усл. ед.	1,01	55,58	3,59 [2,15—14,05]
ОТЛ, усл. ед.	30	591,67	125,49 [100,4—184,92]
NT-proBNP, пг/мл	36	1456	57,65 [43,07—240,2]
Тропонин I, нг/мл	0,01	0,61	0,0285 [0,02—0,06]

Примечание. ИКР — индекс кардиального риска; ОНЛ — отношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов; ОТЛ — отношение абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов.

Таблица 4. Ассоциированность возможных предикторов с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями
Table 4. Association of possible predictors with perioperative CVC

Показатель	ОШ	95% ДИ	p	AUC
Класс по ASA	2,6185	1,0196—6,7248	0,0455	0,655
Пол	0,8921	0,2800—2,8424	0,8469	0,514
Возраст	0,9878	0,9282—1,0512	0,6995	0,533
ИКР Lee	2,2792	1,1851—4,3833	0,0136	0,730
ИКР Хороненко	117E+003	347,3470—39163688,2010	0,0001	0,774
ИКР MICA	6,5859	1,9645—22,0785	0,0023	0,798
ОНЛ	0,9854	0,9038—1,0744	0,7384	0,526
ОТЛ	0,9899	0,9785—1,0014	0,0849	0,675
NT-proBNP	1,0112	1,0054—1,0170	0,0001	0,91
Тропонин I	85,7379	0,2540—28935,9424	0,1340	0,501

Примечание. AUC — площадь под кривой; ИКР — индекс кардиального риска; ОНЛ — отношение абсолютных количеств нейтрофилов и лимфоцитов; ОТЛ — отношение абсолютных количеств тромбоцитов и лимфоцитов.

Таблица 5. ROC-анализ выявленных предикторов с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями

Table 5. ROC-analysis of predictors with perioperative CVC

Показатель	AUC	95% ДИ AUC	<i>p</i>	Критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
Класс по ASA	0,655	0,560—0,742	0,0294	>3	38,46	83,00
ИКР Lee	0,730	0,638—0,809	<0,0001	>2	30,77	80,00
ИКР Хороненко	0,774	0,686—0,847	0,0011	>0,08	69,23	69,00
ИКР MICA	0,798	0,712—0,867	<0,0001	>0,98	76,92	66,00
NT-proBNP	0,91	0,839—0,957	<0,0001	>257	84,62	86,17

Примечание. AUC — площадь под кривой; ИКР — индекс кардиального риска.

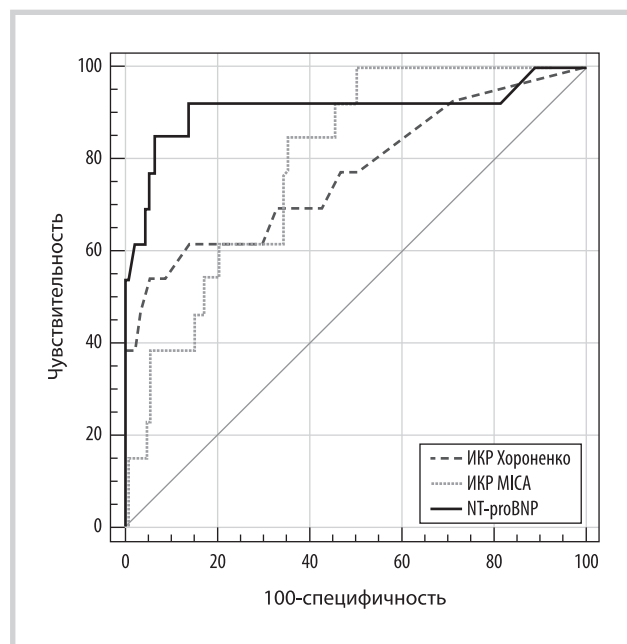
с чувствительностью прогноза 84,62% и специфичностью 86,17% (см. табл. 5, рисунок).

Значения ИКР Хороненко, ИКР MICA и предоперационный уровень NT-proBNP статистически значимо различались у пациентов с зарегистрированными ССО и без них (табл. 6).

При совместном анализе независимых предикторов ССО (табл. 7) значимость подтвердили два: ИКР Хороненко и уровень NT-proBNP. При их совместном использовании отмечено повышение качества прогностической модели и увеличение AUC до 0,932.

Обсуждение

Каждый год во всем мире увеличивается количество оперативных вмешательств у пациентов высокого кардиального риска [2, 6, 22]. Хирургическое лечение пациентов с онкологическими заболеваниями и сопутствующей патологией несет крайне высокий риск возникновения периоперационных ССО [20]. Результаты нашей работы подтвердили данный тезис. Частота выявленных периоперационных ССО составила 11,4% и оказалась несколько выше цифр, полученных в других исследованиях [20, 23]. Вероятно, эти различия связаны с тем, что в настоящее исследование исходно включены пациенты только промежуточного



ROC-кривые значимых предикторов в отношении риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений.

ROC-curves of significant predictors of perioperative CVC.

Таблица 6. Показатели значимых предикторов у пациентов с осложнениями и без осложнений

Table 6. Significant predictors in patients with and without complications

Показатель	С осложнениями (n=13)	Без осложнений (n=101)	<i>p</i>
ИКР Хороненко, усл. ед.	0,27 [0,05—0,33]	0,03 [0,02—0,13]	0,0012
ИКР MICA, %	1,21 [1,01—1,65]	0,82 [0,42—1,13]	0,0005
NT-proBNP, пг/мл	474 [317,4—809,2]	54 [42—126,6]	<0,0001

Примечание. Данные представлены в виде (Me [P25—P75]); ИКР — индекс кардиального риска.

Таблица 7. Ассоциированность значимых предикторов с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями по данным многофакторной регрессии

Table 7. Association of significant predictors with perioperative CVC according to multivariate regression analysis

Показатель	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
ИКР Хороненко	9396,8629	1,4519—60818857,1965	0,0410
ИКР MICA	5,4131	0,7367—39,7722	0,0970
NT-proBNP	1,0097	1,0036—1,0159	0,0019

и высокого хирургического риска, а также с некоторыми отличиями в критериях регистрации осложнений.

Необходимость внедрения в отечественную клиническую практику наиболее валидных, доступных и простых в использовании предикторов кардиальных осложнений не вызывает сомнения.

По данным литературы, одним из факторов риска развития периоперационных ССО является наличие у пациента сопутствующей патологии [6, 22]. В нашей работе частота сопутствующих ССЗ оказалась схожей с данными других исследований [23, 24], однако не продемонстрирована их ассоциированность с периоперационными осложнениями.

В некоторых работах есть указания на пожилой возраст как предиктор риска серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события в некардиальной хирургии (точка MACE, которая включает в себя внутрибольничную смерть, инфаркт миокарда и ишемический инсульт) [8]. Однако в нашем исследовании возраст также не ассоциирован с периоперационными ССО.

Ранее показано, что гематологические индексы ОНЛ и ОТЛ удовлетворительно дискриминировали пациентов с ССО в ангиохирургии [14]. Однако в настоящем исследовании они не продемонстрировали предикторной значимости, что, вероятно, связано с особенностями пациентов и оперативных вмешательств [21].

Наиболее распространенным способом оценки риска развития периоперационных ССО является использование количественных расчетных ИКР. Они входят во многие современные клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов в некардиальной хирургии [2, 6, 22]. Наиболее достоверными в современной клинической практике являются ИКР Lee и ИКР MICA [22, 25, 26], а также предложенный отечественными авторами ИКР Хороненко [10, 12]. Однако в зарубежных [25, 27] и отечественных [12, 28] работах продемонстрированы относительно низкие чувствительность и специфичность общепринятых ИКР, недостаточные для уверенного прогнозирования осложнений. По нашим данным, ИКР Lee, несмотря на ассоциированность с периоперационными ССО, показал низкие чувствительность и сбалансированность чувствительности и специфичности прогноза. ИКР MICA и ИКР Хороненко (который изначально предложен именно для пациентов онкологического профиля) могут быть применены для предсказания развития периоперационных ССО в онкохирургии, однако обладают относительно невысокой точностью прогноза.

Отечественное исследование STOPRISK продемонстрировало важную роль шкалы ASA (по данным ROC-анализа, AUC составила 0,745) в прогнозировании риска ССО после операций на органах брюшной полости [23]. Медиана значений данного предиктора в нашем исследовании была выше (см. табл. 3). Несмотря на ассоциированность ФК по данной шкале с ССО в нашем исследовании, раздельная способность статистически значимо уступала специализированным ИКР. Следует также добавить, что оценка ФК по ASA и разрабатывалась не для прогнозирования периоперационных ССО [29, 30].

По результатам нашего исследования, наиболее значимым предиктором периоперационных ССО является уровень NT-proBNP. Его определение входит во многие клинические рекомендации в качестве рутинного предоперационного обследования пациентов старших возрастных групп [2, 6]. В зарубежных рекомендациях, посвященных риск-снижающей стратегии в некардиальной хирургии,

приведены значения концентрации NT-proBNP, определенные с помощью используемых в соответствующих странах методик и реактивов. При этом верхняя граница референсных значений биомаркера составляет примерно 350 пг/мл [2, 4, 19, 31]. Отечественные специалисты рекомендуют определять уровень натрийуретических пептидов для выявления пациентов с сердечной недостаточностью, но не указывают уровни биомаркеров, при которых пациент относится к группе риска [6]. В нашей предыдущей работе при использовании отечественных реактивов и иммуноферментной методики определения NT-proBNP получено значение 218 пг/мл, которое дискриминировало пациентов с периоперационными ССО [19]. В настоящем исследовании подтверждено более низкое, по сравнению с зарубежными цифрами, пороговое значение этого биомаркера, способное выделить пациентов с высоким риском ССО.

Анализируя уровни NT-proBNP, значения ИКР Хороненко и ИКР MICA, можно с уверенностью говорить о более высоких их величинах у пациентов с зарегистрированными периоперационными ССО.

Одним из наиболее грозных периоперационных ССО является инфаркт миокарда; по данным литературы, частота летальных исходов может достигать 30% [1]. Для выявления инфаркта и ишемического повреждения миокарда у пациентов высокого кардиального риска рекомендуют оценивать уровень тропонина с помощью высокочувствительных методик [6]. Мониторинг концентрации тропонина в периоперационном периоде у пациентов с сопутствующей ГБ говорит о достаточно большой частоте случаев повреждения миокарда и высокой связанной с ним 3-суточной летальности [17, 18]. В недавнем исследовании М. Machado и соавт. продемонстрирован рост 30-суточной летальности в некардиальной хирургии у пациентов с повышением уровня тропонина [16]. В отечественных клиниках ранняя диагностика инфаркта и повреждения миокарда затруднена недостаточным внедрением мониторинга уровня кардиоспецифических тропонинов и плановой послеоперационной электрокардиографии [32]. Как следствие, значительная часть периоперационных инфарктов миокарда своевременно не выявляется, что существенно увеличивает летальность. В нашем исследовании значение предоперационного уровня тропонина не было ассоциировано с периоперационными ССО, однако у 3 пациентов с зарегистрированными осложнениями наблюдалось статистически значимое повышение послеоперационного уровня тропонина I, что может быть связано с ишемическим повреждением миокарда; в 1 случае диагностирован инфаркт миокарда. С нашей точки зрения, это подтверждает целесообразность динамической оценки уровня тропонинов у пациентов высокого кардиального риска. Этот тезис согласуется с рекомендациями [4], согласно которым определение уровня тропонинов в периоперационном периоде (исходно и в течение 48–72 ч после операции) рассматривается как метод своевременного выявления осложнений, но не их прогнозирования.

Завершая обсуждение, следует отметить, что существующие ИКР способны прогнозировать периоперационные ССО, однако достаточно громоздки и не все обладают приемлемой точностью прогноза. В связи с этим интересными представляются рекомендации, сформулированные С. Alphonsus и соавт. [4]: отказаться от неинвазивных методов тестирования и рутинно определять уровень натрийуретических пептидов у всех пациентов старше 45 лет с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

Периоперационные ССО в исследовании выявлены у 11,4% пациентов. Предикторами данных осложнений были определенные значения ИКРХ Хороненко, МІСА и предоперационный уровень NT-проBNP. Последний с наибольшей чувствительностью и специфичностью дискриминировал пациентов с осложнениями. Поэтому необходимо внедрять предоперационное определение уровня NT-проBNP в рутинную клиническую практику у пациентов промежуточного и высокого хирургического риска. Необходимы дальнейшие исследования для определения пороговых значений этого биомаркера для прогнозирования периоперационных ССО.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Соколов Д.А., Жбанников П.С., Ларионов С.В., Ганерт А.Н., Любошевский П.А.

Сбор и обработка материала — Соколов Д.А.

Статистическая обработка — Соколов Д.А.

Написание текста — Соколов Д.А.

Редактирование — Соколов Д.А., Жбанников П.С., Ларионов С.В., Ганерт А.Н., Любошевский П.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Hoefl A, Huber K, Iung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *European Heart Journal*. 2014;35(35):2383-2431. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
- Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, Graham M, Tandon V, Styles K, Bessissow A, Sessler DI, Bryson G, Devereaux PJ. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Non-cardiac Surgery. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(1):17-32. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.008>
- Yurttas T, Hidvegi R, Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):351. <https://doi.org/10.3390/jcm9020351>
- Alphonsus CS, Naidoo N, Motshabi Chakane P, Cassimjee I, Firfiray L, Louwrens H, Van der Westhuizen J, Malan A, Spijkerman S, Kluyts H, Cloete NJ, Kisten T, Neijhardt NB, Biccard BM. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery. *South African Medical Journal*. 2021;111(10b):13424.
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann UR, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara TS, Ristić A, Sade LE, Schirmer H, Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826-3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грищан А.И., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Субботин В.В. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;3:5-18. Zabolotskikh IB, Potievskaya VI, Bautin AE, Grigoryev EV, Grigoryev SV, Gritsan AI, Kirov MYu, Lebedinskii KM, Subbotin VV. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2020;3:5-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200315>
- Lee LKK, Tsai PNW, Ip KY, Irwin MG. Pre-operative cardiac optimisation: a directed review. *Anaesthesia*. 2019;74(Suppl 1):67-79. <https://doi.org/10.1111/anae.14511>
- Banco D, Dodson JA, Berger JS, Smilowitz NR. Perioperative cardiovascular outcomes among older adults undergoing in-hospital noncardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021;69(10):2821-2830. <https://doi.org/10.1111/jgs.17320>
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, Sugarbaker DJ, Donaldson MC, Poss R, Ho KK, Ludwig LE, Pedan A, Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999;100(10):1043-1049. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.10.1043>
- Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Лагутин М.Б., Шеметова М.М. Диагностика и прогнозирование степени риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у гериатрических пациентов в онкохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 2009;(4):22-27. Khoronenko VE, Osipova NA, Lagutin MB, Shemetova MM. Diagnosis and prediction of the risk of perioperative cardiovascular complications in geriatric patients in oncology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2009;(4):22-27. (In Russ.).
- Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, Esterbrooks DJ, Hunter CB, Pipinos II, Johanning JM, Lynch TG, Forse RA, Mohiuddin SM, Mooss AN. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011;124(4):381-387. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701>
- Соколов Д.А., Любошевский П.А., Староверов И.Н., Козлов И.А. Постгоспитальные сердечно-сосудистые осложнения у больных, перенесших некардиохирургические операции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):62-72. Sokolov DA, Lyuboshevsky PA, Staroverov IN, Kozlov IA. Posthospital Cardiovascular Complications in Patients after Non-Cardiac Surgery. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021;18(4):62-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-62-72>
- Ackland GL, Abbott TEF, Cain D, Edwards MR, Sultan P, Karmali SN, Fowler AJ, Whittle JR, MacDonald NJ, Reyes A, Paredes LG, Stephens RCM, Del Arroyo AG, Woldman S, Archbold RA, Wrang A, Kam E, Ahmad T, Khan AW, Niebrzegowska E, Pearce RM. Preoperative systemic inflammation and perioperative myocardial injury: prospective observational multicentre cohort study of patients undergoing non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;122(2):180-187. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.002>
- Соколов Д.А., Каграманян М.А., Козлов И.А. Расчетные гематологические индексы как предикторы сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии (пилотное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):14-22. Sokolov DD, Kagramanyan MA, Kozlov IA. Calculated Hematological Indices as Predictors of Cardiovascular Complications in Noncardiac Surgery (Pilot Study). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022;19(2):14-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-14-22>
- Драпкина О.М., Джиоева О.Н. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2558. Drapkina OM, Dzhoieva ON. Predictive value of brain natriuretic peptide for cardiovascular risk assessment in non-cardiac surgery. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(5):2558. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2558>
- Machado MN, Rodrigues FB, Nakazone MA, Martin DF, Sabbag ATR, Grigolo I H, Silva-Júnior OL, Maia LN, Jaffe AS. Prediction of Death after Noncardiac Surgery: Potential Advantage of Using High-Sensitivity Troponin T as a Continuous Variable. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(6):e018008. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018008>

17. Ключевский В.В., Комаров А.С., Соколов Д.А., Ганерт А.Н. Высокочувствительный тропонин в диагностике повреждения миокарда у больных гипертонической болезнью при травме бедра. *Политравма*. 2021;(1):67-73. Klyuchevskiy VV, Komarov AS, Sokolov DA, Ganert AN. High-sensitive troponin in diagnostics of myocardial injury in hypertensive patients with femoral fractures. *Polytrauma*. 2021;(1):67-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/1819-1495-2020-10008>
18. Комаров А.С., Соколов Д.А., Ганерт А.Н., Любошевский П.А. Миокардиальное повреждение у пациентов с гипертонической болезнью при остеосинтезе бедра и спинальной анестезии. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2022;16(1):79-86. Komarov AS, Sokolov DA, Ganert AN, Lyuboshevskiy PA. Myocardial injury in patients with hypertensive disease at osteosynthesis of the hip and spinal anesthesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroj boli*. 2022;16(1):79-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-1-79-86>
19. Козлов И.А., Соколов Д.А. Оценка биомаркера напряжения миокарда NT-проBNP в реальной клинической практике. *Общая реаниматология*. 2023;19(1):4-12. Kozlov IA, Sokolov DA. Assessment of the stress biomker NT-proBNP in real clinical practice. *Obshchaya reanimatologiya*. 2023;19(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10/15360/1813-9779-2023-1-2272>
20. Чайка А.В., Хомяков В.М., Хороненко В.Э., Уткина А.Б., Колобаев И.В., Соболев Д.Д., Рябов А.Б. Хирургическое лечение больных раком желудка в пожилом возрасте. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(1):4-12. Chaika AV, Khomyakov VM, Khoronenko VE, Utkina AB, Kolobaev IV, Sobolev DD, Ryabov AB. Surgical treatment in elderly patients with gastric cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2019;8(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog201980114>
21. Соколов Д.А., Козлов И.А. Информативность расчетных гематологических индексов в оценке кардиального риска при онкологических операциях. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(5):6-13. Sokolov DA, Kozlov IA. Information Value of Calculated Hematological Indices in the Assessment of Cardiac Risk in Oncological Surgery. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2022;19(5):6-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-5-6-13>
22. Сумин А.Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(5):749-758. Sumin AN. Actual Issues of the Cardiac Complications Risk Assessment and Correction in Non-Cardiac Surgery. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2020;16(5):749-758. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-10-08>
23. Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Магомедов М.А., Краснов В.Г., Черниенко Л.Ю., Шевырев С.Н., Попов А.С., Тютюнова Е.В., Ватутин С.Н., Малышев Ю.П., Попов Е.А., Смолин А.А., Китиашвили И.З., Дмитриев А.А., Григорьев Е.В., Каменева Е.А., Фишер В.В., Волков Е.В., Левит Д.А., Шарипов А.М., Хороненко В.Э., Шеметова М.М., Кохно В.Н., Половников Е.В., Спасова А.П., Миронов А.В., Давыдова В.Р., Шаповалов К.Г., Грицан А.И., Лебединский К.М., Дунц П.В., Руднов В.А., Стадлер В.В., Баялиева А.Ж., Пригородов М.В., Ворошин Д.Г., Овезов А.М., Мартынов Д.В., Замятин М.Н., Восканян С.Э., Астахов А.А., Хотеев А.Ж., Проценко Д.Н. Возможности предоперационной оценки риска неблагоприятного исхода абдоминальных операций: предварительные результаты многоцентрового исследования STOPRISK. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;(4):12-27. Zabolotskikh IB, Trembach NV, Magomedov MA, Krasnov VG, Chernienko LYu, Shevyrev SN, Popov AS, Tyutyunova EV, Vatutin SN, Malyshev YuP, Popov EA, Smolin AA, Kitishvili IZ, Dmitriev AA, Grigoryev EV, Kameneva EA, Fisher VV, Volkov EV, Levit DA, Sharipov AM, Khoronenko VE, Shemetova MM, Kokhno VN, Polovnikov EV, Spasova AP, Mironov AV, Davydova VR, Shapovalov KG, Gritsan AI, Lebedinskii KM, Dunts PV, Rudnov VA, Stadler VV, Bayaliev AZh, Prigorodov MV, Voroshin DG, Ovezov AM, Martynov DV, Zamyatin MN, Voskanyan SE, Astakhov AA, Khoteev AZh, Protsenko DN. Possibilities of preoperative assessment of the risk of an adverse outcome after abdominal surgery: preliminary results of the multicenter STOPRISK study. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020;4:12-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-4-12-27>
24. Ларин В.Ф., Жихарев В.А., Бушуев А.С., Порханов В.А., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хиновкер В.В. Изменение уровня NT-проBNP и среднего давления в легочной артерии после бронхопластических лобэктомий и пневмонэктомий как маркер дисфункции правого желудочка. *Инновационная медицина Кубани*. 2021;(1):6-13. Larin VF, Zhikharev VA, Bushuev AS, Porkhanov VA, Koryachkin VA, Spasova AP, Khinovker VV. Changes in the level of Nt-proBNP and mean pulmonary artery pressure following bronchoplastic lobectomy or pneumonectomy as markers of right ventricular dysfunction. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2021;(1):6-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-21-1-6-13>
25. Mureddu GF. Current multivariate risk scores in patients undergoing non-cardiac surgery. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2017;87(2):848. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2017.848>
26. Эзугбая Б.С., Шолин И.Ю., Аветисян В.А., Корячкин В.А., Батурин Д.А. Периперационная оценка кардиологического риска при некардиохирургических оперативных вмешательствах. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;17(1):61-65. Ezugbaya BS, Sholin IY, Avetisyan VA, Koryachkin VA, Baturin DA. Perioperative assessment of cardiological risk in non-cardiac surgical interventions. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2020;17(1):61-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-17-1-61-65>
27. Fronczek J, Polok K, Devereaux PJ, Górka J, Archbold RA, Biccard B, Duceppe E, Le Manach Y, Sessler DI, Duchinińska M, Szczeklik W. External validation of the Revised Cardiac Risk Index and National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Infarction and Cardiac Arrest calculator in noncardiac vascular surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(4):421-429. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.05.029>
28. Мороз В.В., Добрушина О.Р., Стрельникова Е.П. Предикторы кардиальных осложнений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста. *Общая реаниматология*. 2011;7(5):26-31. Moroz VV, Dobrushina OR, Strelnikova EP. Predictors of Cardiac Complications of Abdominal and Small Pelvic Surgery in Elderly and Senile Patients. *Obshchaya reanimatologiya*. 2011;7(5):26-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-26>
29. Cohen MM, Duncan PG. Physical status score and trends in anesthetic complications. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1988;41(1):83-90. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90012-1](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90012-1)
30. Meyer AC, Eklund H, Hedström M, Modig K. The ASA score predicts infections, cardiovascular complications, and hospital readmissions after hip fracture — A nationwide cohort study. *Osteoporosis International*. 2021;32(11):2185-2192. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05956-w>
31. Козлов И.А., Харламова И.Е. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009;5(1):89-97. Kozlov IA, Kharlamova IE. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical implication. *Obshchaya reanimatologiya*. 2009;5(1):89-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>
32. Lomivorotov VV, Kozlov IA. Diagnosis of Myocardial Infarction after Non-cardiac Surgery: Results of a National Survey In Russia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020;35(6):1897-1898. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.099>

Поступила 07.02.2023

Received 07.02.2023

Принята к печати 17.03.2023

Accepted 17.03.2023