



Эффективность сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска

И. А. КОЗЛОВ¹, Д. А. СОКОЛОВ^{2,3}, П. А. ЛЮБОШЕВСКИЙ^{2,3}

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, РФ

² Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, РФ

³ Областная клиническая больница, г. Ярославль, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить частоту периоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в интраоперационный период вмешательств на сосудах инфузию сукцинат-содержащего препарата.

Материалы и методы. Обследовали 120 больных с высоким сердечным риском (пересмотренный индекс сердечного риска > 2, риск периоперационного инфаркта миокарда или остановки сердца > 1%), которым выполняли плановые операции на сосудах. Больных рандомизировали на 2 группы. Больные 1-й группы интраоперационно получали инфузию препарата, содержащего сукцинат, в дозе 0,35 [0,26–0,40] мг·кг·мин⁻¹ (по сукцинату). 2-я группа была контрольной. В периоперационный период анализировали частоту периоперационных ССО, содержание в крови N-терминальной части предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и кардиоспецифического тропонина I (сTnI).

Результаты. Периоперационные ССО зарегистрировали у 11 (18,3%) больных 1-й группы и у 11 (18,3%) – 2-й ($p = 1,0$). Уровень NT-proBNP у больных 1-й и 2-й групп составлял 207 [160–300] пг/мл и 229 [150,6–298,9] пг/мл ($p = 0,817$) перед операцией, 234,2 [155,9–356] и 277 [177,7–404] пг/мл ($p = 0,207$) после операции и 240,5 [149,3–306] и 235,5 [133–495,1] пг/мл ($p = 0,979$) перед выпиской из стационара. Повышенный уровень сTnI после операции зарегистрировали у 4 (6,7%) больных 1-й группы и у 1 (1,7%) – 2-й ($p = 0,364$).

Заключение. Интраоперационная инфузия сукцинат-содержащего препарата не влияет на встречаемость ССО при выполнении сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском. Введение сукцинат-содержащего препарата не влияет на периоперационный уровень NT-proBNP и сTnI.

Ключевые слова: кардиопротекция, сукцинат, сердечно-сосудистые осложнения, операции на сосудах, кардиальный риск, некардиальная хирургия, цитофлавин

Для цитирования: Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Эффективность сукцинатной кардиопротекции при операциях на сосудах у больных высокого кардиального риска // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-6-16.

The effectiveness of succinate cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients

I. A. KOZLOV¹, D. A. SOKOLOV^{2,3}, P. A. LYUBOSHEVSKY^{2,3}

¹ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

The objective was to study the occurrence of perioperative cardiovascular complications (CVC) and clinical and laboratory cardioprotection parameters in patients treated with an infusion of a succinate-containing drug during the intraoperative period of vascular surgery.

Materials and methods. The study involved 120 patients with high cardiac risk (revised cardiac risk index > 2, risk of perioperative myocardial infarction or cardiac arrest > 1 %) who underwent elective vascular surgery. Patients were randomly divided into two groups. Patients of group I received intraoperative infusion of succinate-containing drug at a dose of succinate 0.35 [0.26–0.40] mg/kg/min⁻¹. Group II was a control group. In the perioperative period, the occurrence of perioperative CVC, the blood level of the N-terminal segment of natriuretic B-type prohormone (NT-proBNP) and cardiospecific troponin I (cTnI) were analyzed.

Results. Perioperative CVC was registered in 11 (18.3 %) patients of group I and in 11 (18.3 %) patients of group II ($p = 1.0$). The level of NT-proBNP in patients of group I and group II was 207 [160–300] pg/ml and 229 [150.6–298.9] pg/ml ($p = 0.817$) before surgery, 234.2 [155.9–356] and 277 [177.7–404] pg/ml ($p = 0.207$) after surgery and 240.5 [149.3–306] and 235.5 [133–495.1] pg/ml ($p = 0.979$) before discharge from the hospital. An increased level of cTnI after surgery was recorded in 4 (6.7 %) patients of group I and in 1 (1.7 %) patient ($p = 0.364$) of group II.

Conclusion. Intraoperative infusion of succinate-containing drug does not affect the occurrence of CVC in patients with high cardiac risk during vascular surgery. The succinate-containing drug does not affect the preoperative level of NT-proBNP and cTnI.

Key words: cardioprotection, succinate, cardiovascular complications, vascular surgery, cardiac risk, non-cardiac surgery, cytoflavin

For citation: Kozlov I. A., Sokolov D. A., Lyuboshevsky P. A. The effectiveness of succinate cardioprotection during vascular surgery in high cardiac risk patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-6-16.

Для корреспонденции:
Игорь Александрович Козлов
E-mail: iakozlov@mail.ru

Correspondence:
Igor A. Kozlov
E-mail: iakozlov@mail.ru

Введение

Кардиопротекция как комплекс фармакологических и немедикаментозных мер, направленных на предупреждение повреждения миокарда в периперационный период, занимает центральное место в национальных и международных клинических рекомендациях по снижению риска кардиальных осложнений в некардиальной хирургии [6, 22, 25, 27, 29–31, 34, 45]. Вместе с тем, к настоящему моменту целесообразность и реальная эффективность дополнительной лекарственной кардиопротекции начала вызывать определенные сомнения [32, 38]. В качестве препаратов, предоперационное назначение которых может снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных высокого риска, рассматривают только бета-адреноблокаторы и статины [30, 34, 45], причем даже они остаются предметом продолжающихся дискуссий и целенаправленных исследований [35, 44].

Вместе с тем, несмотря на использование клинических рекомендаций, строго базирующихся на принципах доказательной медицины, летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) после сосудистых операций остается на явно неудовлетворительном уровне [26]. Большая вероятность госпитальных и постгоспитальных ССО у больных с высоким кардиальным риском поддерживает интерес исследователей к новым вариантам периперационной кардиопротекции, в том числе за счет модуляции метаболизма миокарда [10, 11, 18, 38, 48]. Например, сообщают о развитии кардиопротективного эффекта у больных с хирургическими заболеваниями сосудов в результате трехдневного предоперационного приема коэнзима Q_{10} (убихинон) [36], обладающего отчетливым влиянием на целый ряд обменных процессов [8]. В отечественных клинических рекомендациях указывают на целесообразность назначения при острой ишемии миокарда во время некардиальных операций важнейшего метаболита биоэнергетики фосфокреатина [6]. Отдельные клиницисты возвращаются к давней идее кардиопротективного использования глюкозо-инсулин-калиевой смеси [47].

Потенциальными кардиопротекторами могут явиться препараты на основе сукцината [4, 41]. Последний считают метаболитом, способным модулировать и уменьшать выраженность митохондриальной дисфункции и нарушений клеточной биоэнергетики [15, 50]. В отечественной клинической практике препараты, содержащие сукцинат, считают показанными при лечении цереброваскулярных и неврологических заболеваний [2, 19], а также для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств [13, 14]. Вместе с тем, описано успешное применение таких лекарственных средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) [7], включая ОИМ [16, 17]. Сообщают также о кардиопротективных эффектах многокомпонентного препарата с сукцинатом в кардиохирургии

[1, 12] и у общехирургических больных с умеренной или значительной степенью операционно-анестезиологического риска (МНОАР II–III) [13]. Исследований эффективности сукцинатной кардиопротекции у больных с высоким кардиальным риском до настоящего времени не выполняли.

Цель исследования – оценить частоту периперационных ССО и клинико-лабораторные показатели кардиопротекции у больных, получивших в интраоперационный период вмешательств на сосудах инфузию сукцинат-содержащего препарата.

Материалы и методы

На базе Ярославской областной клинической больницы (ЯОКБ) выполнили проспективное рандомизированное открытое исследование. Период набора больных: 01.03.2022 г. – 31.09.2023 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» (протокол № 50 от 28.10.2021 г.).

Критерии включения в исследование: возраст 45–85 лет, планируемое открытое оперативное вмешательство на сосудах в условиях общей анестезии, наличие письменного информированного согласия больного на участие в исследовании, повышенные значения индексов кардиального риска (ИКР): пересмотренный ИКР (ПИКР) > 2 баллов и ИКР Американского колледжа хирургов для оценки риска периперационного инфаркта миокарда или остановки сердца (ИКР МІСА) > 1%.

Критерии не включения: клинически значимые пороки сердца, снижение эхокардиографической фракции изгнания левого желудочка до уровня < 40%, индекс массы тела (ИМТ) > 40 кг/м², креатининемия > 130 мкмоль/л.

Критерии исключения: отмена операции, тяжелые хирургические осложнения, повторные оперативные вмешательства во время госпитализации, невозможность лабораторного определения кардиальных биомаркеров по техническим причинам, отказ больного от участия на этапах исследования.

На основе данных о частоте ССО при операциях на сосудах в ЯОКБ рассчитали необходимый объем выборки при уровне значимости (α) 0,05, мощности критерия (1- β) 0,80 и одинаковом числе наблюдений в двух группах [23]. Расчетный объем выборки составил 200 наблюдений (по 100 наблюдений в каждой группе). После набора 120 наблюдений (по 60 наблюдений в группе) исследование было остановлено вследствие тщетности надежды на получение статистически значимых межгрупповых отличий.

Первично были отобраны 124 больных, исключили из исследования четверых: трех больных в связи с выполнением повторных оперативных вмешательств и одного, отказавшегося после операции от дальнейшего обследования. В исследование включили 120 больных (82 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 47 до 85 лет, которым выполнили

Таблица 1. Демографические и клинические показатели обследованных больных**Table 1. Demographic and clinical indicators of the examined patients**

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Мужчин/женщин, n (%)	43/17 (72/28)	39/21 (65/35)	0,556
Возраст, лет	67,0 [62,8–70,0]	67,0 [61,8–70,3]	0,908
ИМТ, кг/м ²	27,1 [25,5–31,5]	27,0 [23,8–29,4]	0,065
Функциональный класс ASA	3,0 [3,0–4,0]	3,0 [3,0–4,0]	0,260
ПИКР, баллы	2,5 [2,0–3,0]	2,0 [2,0–3,0]	0,796
ИКР МІСА, %	1,7 [1,6–2,0]	1,7 [1,6–1,9]	0,540
<i>Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, n (%)</i>			
ИБС	38 (63,3)	30 (50)	0,197
Гипертоническая болезнь	58 (96,7)	57 (95)	1,0
Хроническая сердечная недостаточность	23 (38,3)	14 (23,3)	0,113
ОНМК в анамнезе	20 (33,3)	19 (31,7)	1,0
Сахарный диабет II типа	17 (28,3)	10 (16,7)	0,189
<i>Выполненные оперативные вмешательства, n (%)</i>			
Операции на аорте и крупных сосудах	12 (20)	13 (21,7)	1,0
Операции на сонных артериях	48 (80)	47 (79,3)	1,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ASA – Американская ассоциация анестезиологов; ИКР – индекс кардиального риска; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

сосудистые операции с высоким или средним кардиальным риском [34]. Протезирование аорты выполнили в 8 наблюдениях, аорто-бифеморальное шунтирование – 17 и каротидные эндалтерэктомии – в 95. Методом конвертов больных рандомизировали на группы:

1-я ($n = 60$) – основная, больные которой интраоперационно получали инфузию сукцинат-содержащего препарата (цитофлавин, ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Россия);

2-я ($n = 60$) – контрольная, в которой сукцинат-содержащие препараты не использовали.

Сформированные группы значимо не отличались по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). В 1-й группе возраст больных составлял 51–83 года, во 2-й – 47–85 лет, ИМТ, соответственно, 19,9–40 и 18,5–38 кг/м², ИКР Lee – 2–5 и 2–4 балла, ИКР МІСА – 1,23–4,56 и 1,05–3,7%. Функциональный класс ASA в обеих группах колебался от III до IV. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь и ИБС. Медианные значения ИКР, спектр сопутствующих заболеваний и соотношение операций с высоким и средним кардиальным риском не имели межгрупповых отличий.

Больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии с ИВЛ. Методика анестезии в обеих группах была одинаковой. Для индукции назначали пропофол в дозе 1,3–2,3 (1,8 [1,6–2,0]) мг/кг и фентанил в дозе 0,08–0,14 (0,12 [0,11–0,13]) мкг/кг, для миоплегии рокуроний в дозе 0,4–1,1 (0,64 [0,57–0,71]) мг/кг. Для поддержания анестезии использовали севофлуран в концентрации 0,7–1,1 (0,9 [0,8–1,0]) МАК и фентанил в дозе 0,85–2,1 (1,3 [1,1–1,4]) мкг·кг·ч^{–1}. При необходимости дополнительно вводили рокуроний в дозе 0,1–0,6 (0,27 [0,20–0,34]) мг/кг. Общий расход

фентанила составил 2,1–6,9 (5,2 [4,6–5,4]) мкг/кг, рокурония – 0,4–1,8 (1,2 [0,92–1,31]) мг/кг.

Интраоперационный мониторинг включал регистрацию электрокардиограммы и частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение артериального давления (АД) неинвазивным методом, пульсоксиметрию, определение газового состава вдыхаемой и выдыхаемой дыхательной смеси и контроль концентрации в них севофлурана, термометрию. Контроль жизненно важных функций осуществляли с помощью монитора состояния пациента Mindray ePM12 (фирма Mindray), интраоперационную ИВЛ и ингаляционную анестезию – аппаратами Fabius Plus (фирма Dräger). После окончания операций всех больных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Продленную ИВЛ использовали у 12 (10%) больных.

Методика введения цитофлавина. Дозировку цитофлавина ориентировочно определяли исходя из массы тела больного и ожидаемой длительности оперативного вмешательства. Цитофлавин в объеме 20,0–40,0 мл разводили в 200,0–400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно со скоростью 60–80 мл/ч. Инфузию начинали после индукции общей анестезии и продолжали до наложения кожных швов. Скорость введения препарата по сукцинату колебалась от 0,2 до 0,6 мг·кг·мин^{–1} и составила 0,35 [0,26–0,40] мг·кг·мин^{–1}. Общая доза сукцината находилась в диапазоне 28,0–63,8 мг/кг и составила 37,5 [35,0–41,7] мг/кг.

В периоперационный период регистрировали следующие ССО: кардиальную летальность, нефатальный периоперационный ОИМ, преходящую ишемию миокарда, острую сердечную недостаточность (СН) или декомпенсацию хронической СН, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК),

Таблица 2. Периоперационные показатели у обследованных больных

Table 2. Perioperative parameters in the examined patients

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Длительность анестезии, мин	180,0 [180,0–218,0]	180,0 [180,0–210,0]	0,276
Кровопотеря, мл	50,0 [50,0–50,0]	50,0 [50,0–50,0]	0,458
Инфузия, мл/кг	11,0 [8,7–16,0]	14,0 [9,6–18,4]	0,0823
Продленная ИВЛ, n (%)	6 (10)	6 (10)	1,0
Нахождение в ОРИТ > 1 суток, n (%)	3 (5)	1 (1,7)	0,619
<i>До операции</i>			
Креатинемия, мкмоль/л	87 [79–102]	92 [80–109]	0,679
Гликемия, ммоль/л	5,8 [5,5–7]	6 [5,2–6,4]	0,153
Гемоглобин, г/л	139 [132–150]	140 [130–149]	0,812
<i>1-е сутки после операции</i>			
Креатинемия, мкмоль/л	117 [95–126]	97 [93–109]	0,788
Гликемия, ммоль/л	6,1 [4,8–7]	5,5 [4,7–7,1]	0,749
Гемоглобин, г/л	117 [108–125]	121 [114–130]	0,102

артериальную гипотензию, требующую вазопрес-сорной терапии, артериальную гипертензию, тре-бующую интенсивных мер лечения, клинически значимые нарушения сердечного ритма. Наличие одного или нескольких ССО считали композитной конечной точкой исследования.

До операции, через сутки после оперативного вмешательства и перед выпиской больных (5–7-е сутки после операции) изучали уровень кардиаль-ных биомаркеров. После забора проб венозной кро-ви их подвергали центрифугированию; сыворотку замораживали и хранили при –20 °С. Результаты лабораторного исследования кардиальных биомар-керов анализировали ретроспективно.

Содержание N-терминального отрезка предше-ственника натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с по-мощью набора реагентов «NTrгоBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-БЕСТ», Россия) на иммунофермент-ном анализаторе ЛАЗУРИТ автоматический (Dunex Тес., США). Верхняя граница референсных значений биомаркера при данной методике определения со-ставляла 200 пг/мл.

Уровень кардиоспецифического тропонина I (сТН I) в сыворотке крови количественно опре-деляли с помощью набора реагентов «Тропонин I – ИФА – БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) на иммуноферментном анализаторе ЛАЗУРИТ авто-матический (Dunex Тес., США). Значимым превы-шением верхней границы референсных значений биомаркера по данным лаборатории, выполнявшей анализы, являлся уровень > 0,2 нг/мл.

Изучали демографические показатели, физиче-ский статус по классификации Американской ассо-циации анестезиологов (ASA), наличие сопутству-ющих заболеваний: гипертонической болезни, ИБС, хронической СН, ОНМК в анамнезе и сахарного диабета II типа. Анализировали ПИКР [37] и ИКР МІСА [33], длительность анестезии, объем инфу-зии и операционную кровопотерю, а также уровень

гемоглобина, гликемию и креатинемию, определен-ные до операции и в 1-е послеоперационные сутки стандартными лабораторными методами.

Статистический анализ выполнили с помощью программных пакетов «Microsoft Office Excel» и «MedCalc 15». Характер распределения данных анализировали с помощью критерия Колмогоро-ва – Смирнова. Для описания количественных дан-ных вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах (IQR) между 25-м и 75-м перцентилями. Для описания номинальных данных рассчитыва-ли их относительную частоту (fi). Сравнение ко-личественных данных в 2 несвязанных выборках выполняли с помощью критерия Манна – Уитни, в 3 связанных – с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони и критерия Фридмана. Отличия процентных долей номинальных данных оценивали с помощью точного критерия Фишера. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Каких-либо побочных эффектов, связанных с ин-фузией сукцинат-содержащего препарата, не отмети-ли. Не было межгрупповых различий в длительно-сти анестезии (табл. 2), объемах интраоперационной кровопотери и инфузии. Продолжительность анесте-зии в 1-й группе колебалась от 150 до 480 мин, во 2-й – от 150 до 510 мин. Максимальная кровопотеря в 1-й группе составила 600,0 мл, во 2-й – 1000,0 мл. Продленную ИВЛ в группах использовали одинако-во часто; число больных, находившихся в ОРИТ бо-лее 1 суток, не отличалось. Основные лабораторные показатели до операции и в 1-е послеоперационные сутки не имели межгрупповых отличий. Госпита-льной летальности в обеих группах не было.

Число больных с диагностированными периопе-рационными ССО (композитная конечная точка) в сравниваемых группах не различалось (табл. 3). В обеих группах не было кардиальной летальности, ОИМ, острой СН или декомпенсации хронической

Таблица 3. Периоперационные ССО (n, %) у больных сравниваемых групп

Table 3. Perioperative cardiovascular complications (n, %) in patients of the compared groups

Осложнения	1-я группа	2-я группа	p
Преходящая ишемия миокарда	4 (6,7)	3 (5)	1,0
ТЭЛА	–	1 (1,7)	1,0
ОНМК	1 (1,7)	–	1,0
Артериальная гипотензия, требующая вазопрессорной терапии	4 (6,7)	2 (3,3)	0,680
Артериальная гипертензия, требующая интенсивных мер лечения	3 (5)	5 (8,3)	0,720
Клинически значимые нарушения сердечного ритма	1 (1,7)	1 (1,7)	1,0
Композитная конечная точка	11 (18,3)	11 (18,3)	1,0

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 4. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

Table 4. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups

Показатель	Этап	1-я группа	2-я группа	P
NT-proBNP, пг/мл	1	207,1 [160,0–300,0]	229,2 [150,6–298,9]	0,817
	2	234,2 [155,9–356,0]	277,0 [177,7–404,0]	0,207
	3	240,5 [149,3–306]	235,5 [133,0–495,1]	0,979
сTnI, нг/мл	1	0,02 [0,018–0,037]	0,019 [0,012–0,029]	0,027
	2	0,037 [0,02–0,083]	0,02 [0,011–0,031]	0,0002
	3	0,03 [0,02–0,05]	0,023 [0,014–0,032]	0,0274

Примечание: здесь и далее этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

СН. Встречаемость остальных вариантов ССО не имела межгрупповых отличий. В 1-й группе у 9 (15,0%) больных диагностировали по 1 ССО и у 2 (3,3%) – по 2. Во 2-й группе по 1 ССО зарегистрировали в 10 (16,7%) наблюдениях и в 1 (1,7%) – 2. Встречаемость единичных ССО и их сочетаний в группах не различались ($p = 1,0$).

Предоперационный уровень NT-proBNP в 1-й группе колебался от 82,7 до 2564,3 пг/мл, во 2-й – от 51,0 до 1266,6 пг/мл. Межгрупповых отличий медианных значений показателя в периоперационный период не было (табл. 4). В 1-й группе содержание биомаркера в крови на этапах исследования значительно не изменялось ($p = 0,3–1,0$). Во 2-й группе уровень биомаркера возрастал на II этапе ($p = 0,002$). Других межэтапных отличий не было ($p = 0,29–1,0$). Значения NT-proBNP, превышавшие нормальный уровень, у больных сравниваемых групп в периоперационный период, выявляли одинаково часто (табл. 5).

Медианы содержания сTnI на этапах периоперационного периода в обеих группах находились в пределах референсных значений, вместе с тем на всех этапах у больных, получивших сукцинат-содержащий препарат, уровень его был выше, чем в контроле (см. табл. 4). Уровень показателя при межэтапном сравнении не изменялся как в 1-й группе ($p = 0,33–1,0$), так и во 2-й ($p = 1,0$). Встречаемость гипертропонимии в сравниваемых группах также значительно не отличалась (см. табл. 5).

Таким образом, в проанализированной клинической ситуации интраоперационная инфузия цитофлавина не снижала частоту ССО и не влияла на уровень кардиальных биомаркеров в периоперационный период.

Обсуждение

Приступая к обсуждению полученного отрицательного результата, отметим, что эффективность сукцинатной кардиопротекции во время сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском до настоящего времени не изучали. Основанием для выполнения настоящего исследования послужили сообщения о кардиопротективных эффектах сукцинат-содержащих препаратов в других клинических ситуациях. Опубликованы данные, подтверждающие что введение цитофлавина во время лапароскопических операций сопровождается снижением частоты интраоперационных критических инцидентов, уменьшением вариабельности показателей кровообращения, урежением ЧСС и профилактикой гипердинамических реакций кровообращения [13]. Уменьшение вариабельности ЧСС и АД показано при включении этого препарата в комплексную терапию больных ИБС и гипертонической болезнью сердца [7]. Авторы предположили, что цитофлавин может благоприятно влиять на центральные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальный профиль [7].

Данные, подтверждающие кардиопротективный эффект препарата, были получены при коронарных ангиопластиках по поводу ОИМ. Исследователи сообщили, что однократное введение цитофлавина перед реваскуляризацией снижает выраженность реперфузионного синдрома: уменьшает частоту нарушений сердечного ритма, снижает уровень сTnI и активность креатинфосфокиназы, улучшает эхокардиографические показатели [16, 17]. Кроме того, было продемонстрировано, что в рассматриваемой клинической ситуации назначение препа-

Таблица 5. Встречаемость (*n*, %) патологически повышенных уровней кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп

*Table 5. The incidence (*n*, %) of pathologically elevated levels of cardiac biomarkers in the perioperative period in patients of the compared groups*

Показатель	Этапы	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
NT-proBNP > 200 пг/мл	I	51,7 (31)	56,7 (34)	0,714
	II	60,0 (36)	65,0 (39)	0,706
	III	60,0 (36)	56,7 (34)	0,853
сTnI > 0,2 нг/мл	I	1,7 (1)	1,7 (1)	1,0
	II	6,7 (4)	1,7 (1)	0,364
	III	1,7 (1)	1,7 (1)	1,0

Примечание: здесь и далее этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

Таблица 6. Значения кардиальных биомаркеров в периоперационный период у больных сравниваемых групп с повышенным предоперационным уровнем NT-proBNP

Table 6. Cardiac biomarkers values in the perioperative period in patients of the compared groups with elevated preoperative NT-proBNP level

Показатель	Этапы	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
NT-proBNP, пг/мл	I	302,8 [266,0–349,0]	302,7 [264,1–487,8]	0,522
	II	336,0 [259,45–501,35]	349,6 [247,7–611,6]	0,840
	III	294,4 [212,93–565,2]	260,45 [197,2–452,7]	0,680
сTnI, нг/мл	I	0,020 [0,011–0,030]	0,020 [0,018–0,036]	0,196
	II	0,020 [0,011–0,033]	0,026 [0,015–0,073]	0,308
	III	0,025 [0,012–0,033]	0,028 [0,020–0,060]	0,270

Примечание: здесь и далее этапы исследования: I – перед операцией, II – 1-е сутки после операции, III – 5–7-е сутки после операции.

рата способствует снижению содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов и активизации антиоксидантной системы [16]. Во время кардиохирургических вмешательств введение цитофлавина перед возобновлением коронарного кровотока (снятие зажима с аорты) обеспечило в постперфузионный период улучшение показателей кровообращения и транспорта кислорода при снижении потребности в инотропных препаратах [1, 12]. Ни один из благоприятных эффектов препарата, включая влияние на уровень сTnI, у обследованных больных не подтвердился. Умеренный прирост содержания в крови NT-proBNP после операции в контрольной группе и отсутствие такого прироста у больных, получивших цитофлавин, не является подтверждением сукцинатной кардиопротекции. Значение этого биомаркера в послеоперационный период определяется сложным комплексом факторов и не может трактоваться как однозначный показатель эффективности защиты миокарда [9].

Отрицательный результат исследования мог быть обусловлен не только недостаточно выраженным кардиопротективным эффектом изучаемого препарата, но и гетерогенностью клинических наблюдений вследствие исходных особенностей функционального состояния сердечной мышцы у отдельных больных. Поэтому для дополнительной верификации результатов выполнили post-hoc анализ эффективности кардиопротекции у больных с повышенным до операции уровнем NT-proBNP, указывающим на риск периоперационных ССО (> 220 пг/мл) [21]. Таких наблюдений в 1-й группе было 26 (19 мужчин и 7 женщин), во 2-й – 30 (19 мужчин и 11 женщин). В выделенных подгруппах не различались возраст

(67,5 [64,0–71,0] и 67,5 [63,0–71,0] лет; $p = 0,941$), ИМТ (26,7 [23,4–29,0] и 26,8 [24,7–30,2] кг/м²; $p = 0,353$) и длительность анестезии (180,0 [150,–270,0] и 195,0 [180,0–360,0] мин; $p = 0,156$). Периоперационные ССО диагностировали у 10 (38,5%) больных, получивших цитофлавин, и у 11 (36,7%) контрольной группы ($p = 1,0$). Периоперационный уровень кардиальных биомаркеров в группах не различался (табл. 6).

Таким образом, дополнительный ретроспективный анализ также не выявил каких-либо проявлений кардиопротекции у больных с повышенным риском ССО, которым интраоперационно был назначен сукцинат-содержащий препарат.

Механизм возможной цитофлавиновой кардиопротекции остается в значимой степени гипотетическим. Отдельные исследователи считают, что определенную роль в защите кардиомиоцитов могут играть инозин, рибофлавин и никотинамид, входящие в его состав [3, 17]. Однако подобный механизм действия препарата остается недоказанным. Более часто обсуждают роль сукцината как фактора улучшения клеточной биоэнергетики [15]. Сукцинат является метаболитом (субстратом и продуктом) цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), в котором он образуется из сукцинил-КоА, а затем превращается в фумарат. Окисление сукцината катализируется ферментом сукцинатдегидрогеназой – белковым комплексом (комплекс II), расположенным на внутренней мембране митохондрий. Комплекс II участвует как в цикле Кребса, так и в цепи переноса электронов [5, 20]. Если снижается активность переноса электронов в дыхательной цепи, комплекс II может поддерживать биоэнергетику, обеспечивая

прямой перенос электронов с сукцината на убихинон [20, 49].

Кроме того, сукцинат играет важную роль в ряде других обменных процессов (метаболизм аминокислот, утилизация кетонных тел, синтез гема и др.) и является сигнальной молекулой. Внеклеточный сукцинат взаимодействует с сукцинатными рецепторами, локализованными на мембранах различных органов, в том числе кардиомиоцитов [24, 51]. При связывании сукцината с рецепторами активируются нисходящие сигнальные пути и специфические транскрипционные процессы [51]. Есть основания считать, что сукцинат-зависимые сигнальные пути участвуют в биохимической адаптации миокарда к кратковременной физиологической гипоксии и хронической ишемии [24].

Менее ясна роль сукцината при ишемически-реперфузионном повреждении кардиомиоцитов, характерном для острой ишемии и ОИМ. Опубликованы немногочисленные сообщения о защитной роли сукцината, установленной на различных экспериментальных моделях ишемии-реперфузии. В частности, было показано, что при перфузии изолированных сердец сукцинат-содержащим раствором сократительная функция миокарда после ишемии восстанавливается лучше, чем в контроле [42]. При этом уровень макроэргических фосфатов, в частности аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатина (ФК), к 30-й минуте реперфузии становится значимо выше, чем в отсутствие сукцината. В другом исследовании было установлено, что в культуре кардиомиоцитов добавление высоких концентраций сукцината сопровождается активацией протеинкиназы В – фермента, регулирующего внутриклеточные сигнальные пути, ответственные за развитие некроза и апоптоза при ишемии-реперфузии [46]. Повышение активности этого фермента тормозит повреждение миокарда. В другой публикации в качестве проявления улучшения метаболизма описано возрастание в гомогенатах ишемизированного миокарда под влиянием цитофлавина содержания ФК при неизменном уровне АТФ [3]. Показано, что сукцинат может влиять на биоэнергетику, стимулируя анаплерозис – процесс пополнения субстратов цикла Кребса [43]. Однако роль такого механизма при ишемически-реперфузионном воздействии на миокард не ясна.

Вместе с тем, активно обсуждается внутриклеточное накопление сукцината в процессе ишемии и его возможная неблагоприятная роль на ранних стадиях реперфузии [49]. Считают, что повышенный уровень сукцината при реперфузии может резко активизировать транспорт электронов через комплекс II и усилить образование активных форм кислорода, повреждающих миокард [40, 49]. Обсуждают и другие механизмы влияния сукцината на выраженность реперфузионных изменений в кардиомиоцитах [40].

В настоящее время продолжается изучение как положительных последствий, так и неблагоприятных эффектов повышения содержания сукцината в крови в различных клинических ситуациях [24, 28, 51]. В частности, показано, что у пациентов с тяжелыми травмами такое повышение ассоциируется с летальностью [28]. В свете вышеизложенного не представляется возможным однозначно ответить на вопрос о наличии и механизмах сукцинатной кардиопротекции.

В заключение подчеркнем, что исследование включало только больных, оперируемых на сосудах, что не дает оснований экстраполировать полученный результат на всю популяцию некардиохирургических больных. Вполне вероятно, что необходимы дальнейшие обширные исследования, которые оценят наличие сукцинатной кардиопротекции в различных клинических ситуациях.

Основными ограничениями исследования являются незаслепленность, отсутствие плацебо-контроля и данных о развитии ССО в постгоспитальный период. Кроме того, отсутствовала техническая возможность определять кардиальные биомаркеры в предоперационный период, что ограничивало эффективность оценки степени кардиального риска.

Выводы

1. Интраоперационная инфузия сукцинат-содержащего препарата в дозе 0,35 [0,26–0,40] мг·кг·мин⁻¹ (по сукцинату) не влияет на встречаемость ССО при выполнении сосудистых операций у больных с высоким кардиальным риском.

2. Введение сукцинат-содержащего препарата во время вмешательств на сосудах не влияет на периперационный уровень NT-proBNP и сTnI.

Конфликт интересов: Цитофлавин, назначавшийся больным при выполнении настоящего исследования, входил в партию препарата, безвозмездно переданного ООО НТФФ «ПОЛИСАН» Ярославской областной клинической больнице.

Conflict of interest: Cytoflavin, which was prescribed to patients during this study, was part of a batch of the drug donated by POLISAN Company to the Yaroslavl Regional Clinical Hospital.

ЛИТЕРАТУРА

- Бахарева Ю. А., Надирадзе З. З. Эффективность антиоксидантной защиты при хирургической коррекции врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 61–65.

REFERENCES

- Bakhareva Yu.A., Nadiradze Z.Z. Antioxidant protection in surgical correction of inborn heart disease with the use of artificial circulation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2011, no. 5, pp. 61–65. (In Russ.)

2. Белкин А. А., Лейдерман И. Н., Коваленко А. Л. и др. Цитофлавин как компонент реабилитационного лечения пациентов с ишемическим инсультом, осложненным ПИТ-синдромом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 10. – С. 27–32. DOI: 10.17116/jnevro202012010127.
3. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 4. – С. 20–24.
4. Бульон В. В., Крылова И. Б., Селина Е. Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 13–17. DOI: 10.17816/RCF16213-17.
5. Валеев В. В., Коваленко А. Л., Таликова Е. В. и др. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований) // Антибиотики и Химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 9–10. – С. 33–37.
6. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 3. – С. 5–16. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200315.
7. Иванов А. П., Эльгардт И. А. Место цитофлавина в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 10, № 5. – С. 16–19. DOI: 10.17116/kardio201710516-19.
8. Ключников С. О., Гнетнева Е. С. Убихинон (Коэнзим Q10): теория и клиническая практика // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 103–110.
9. Козлов И. А., Соколов Д. А., Любошевский П. А. Прогностическая и диагностическая значимость кардиального биомаркера NT-proBNP в периоперационный период хирургических вмешательств на сосудах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-6-16.
10. Ломиворотов В. В., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В. и др. Кардиопротективные эффекты фосфокреатина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 74–80. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.
11. Молчан Н. С., Жлоба А. А., Полушин Ю. С. и др. Влияние концентрации пирувата в крови на развитие постперфузионной сердечной недостаточности при операции ревазуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 6. – С. 23–30. DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
12. Надирадзе З. З., Бахарева Ю. А., Каретников И. А. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 28–32. DOI: 10.15360/1813-9779-2006-3-28-32.
13. Овезов А. М., Брагина С. В., Прокошев П. В. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 2. – С. 64–67. PMID: 20552794.
14. Овезов А. М., Пантелеева М. В., Луговой А. В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 10. – С. 28–33. DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.
15. Орлов Ю. П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего дня? // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 7–8. – С. 63–68. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100046.
16. Переверзев Д. И., Доровских В. А., Симонова Н. В. и др. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42–45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45.
17. Переверзев Д. И., Симонова Н. В., Доровских В. А. и др. Влияние цитофлавина на параметры систолической функции левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 1. – С. 14–17. PMID: 29873997.
18. Радовский А. М., Баутин А. Е., Карпова Л. И. и др. Повышение кардиопротективной эффективности дистантного ишемического preconditionирования при кардиохирургических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 40–51. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51.
2. Belkin A.A., Leiderman I.N., Kovalenko A.L. et al. Cytoflavin as a modulator of rehabilitation treatment of patients with ischemic stroke complicated by post-intensive care syndrome. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 2020, vol. 120, no. 10, pp. 27–32. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202012010127.
3. Bizenkova M.N., Chesnokova N.P., Romancov M.G. Pathogenetic basis of the use expediency of cytoflavin at ischemic myocardial damage. *Fundamental research*, 2006, no. 4, pp. 20–24.
4. Bulion V.V., Krylova I.B., Selina E.N. Cardioprotection of ischemic myocardium. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2018, vol. 16, no. 2, pp. 13–17. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16213-17.
5. Valeev V.V., Kovalenko A.L., Talikova E.V. et al. Biological Functions of Succinate (a Review of Foreign Experimental Studies). *Antibiotics and Chemotherapy*, 2015, vol. 60, no. 9–10, pp. 33–37. (In Russ.)
6. Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E. et al. Perioperative management of patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2020, no. 3, pp. 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17116/anesthesiology20200315.
7. Ivanov A.P., Elgardt I.A. Cytoflavin's place in complex therapy for patients with ischemic heart disease with arterial hypertension. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 2017, vol. 10, no. 5, pp. 16–19. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio201710516-19.
8. Klyuchnikov S.O., Gnetneva E.S. Ubiquinon (Co-enzyme Q10): theory and clinical practice. *Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky*, 2008, vol. 87, no. 3, pp. 103–110. (In Russ.)
9. Kozlov I.A., Sokolov D.A., Lyuboshevsky P.A. Prognostic and diagnostic significance of the cardiac biomarker NT-proBNP in the perioperative period of vascular surgery procedures. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 4, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-5-6-16.
10. Lomivorotov V.V., Abubakirov M.N., Fominskiy E.V. et al. Cardioprotective effects of phosphocreatine. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 5, pp. 74–80. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-74-80.
11. Molchan N.S., Zhloba A.A., Polushin Yu.S. et al. Impact of pyruvate concentration in blood on the development of post-perfusion cardiac failure in myocardial revascularization surgery with cardiopulmonary bypass. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2016, vol. 13, no. 6, pp. 23–30. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-6-23-30.
12. Nadiradze Z.Z., Bakhareva Yu.A., Karetnikov I.A. Cytoflavin as an additional method for myocardial salvage during operations under extracorporeal circulation. *General Reanimatology*, 2006, vol. 2, no. 3, pp. 28–32. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2006-3-28-32.
13. Ovezov A.M., Bragina S.V., Prokoshev P.V. Cytoflavin in total intravenous anesthesia. *Grekov's Bulletin of Surgery*, 2010, vol. 169, no. 2, pp. 64–67. PMID: 20552794.
14. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Lugovoy A.V. Intraoperative cerebroprotection in total intravenous anesthesia in children of school age. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*, 2017, vol. 117, no. 10, pp. 28–33. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.
15. Orlov Yu.P. Mitochondrial dysfunction as a problem in critically ill patients. The role of succinates: myth or tomorrow's reality? *Antibiotics and Chemotherapy*, 2019, vol. 64, no. 7–8, pp. 63–68. (In Russ.) DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100046.
16. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V. et al. Effectiveness of cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2016, vol. 9, no. 5, pp. 42–45. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio20169542-45.
17. Pereverzev D.I., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. et al. The effect of cytoflavin on parameters of the left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2017, vol. 80, no. 1, pp. 14–17. (In Russ.) PMID: 29873997.
18. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Karpova L.I. et al. Increase of cardioprotective effectiveness of remote ischemic preconditioning during cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 40–51. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-40-51.

19. Румянцев С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В. и др. Сердечно-сосудистая патология при остром инсульте (некоторые аспекты распространенности, профилактики и терапии) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. – Т. 13, № 4. – С. 47–53. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53.
20. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 42–46.
21. Соколов Д. А., Козлов И. А. Информативность различных предикторов периоперационных сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 6–16. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
22. Сумин А. Н., Дупляков Д. В., Белялов Ф. И. и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 2023 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 5555.
23. Тихова Г. П. Планируем клиническое исследование. Вопрос № 1: как определить необходимый объем выборки // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 57–63.
24. Шемарова И. В., Нестеров В. П. Молекулярная основа кардиопротекции при ишемической болезни сердца // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 155–164. DOI: 10.1134/S004452919030136.
25. Alphonsus C. S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery // S Afr Med J. – 2021. – Vol. 111, № 10b. – P. 13424. PMID: 34949237.
26. Beaulieu R. J., Sutzko D. C., Albright J. et al. Association of high mortality with postoperative myocardial infarction after major vascular surgery despite use of evidence-based therapies // JAMA Surg. – 2020. – Vol. 155, № 2. – P. 131–137. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4908.
27. Bossone E., Cademartiri F., AlSergani H. et al. Preoperative assessment and management of cardiovascular risk in patients undergoing non-cardiac surgery: implementing a systematic stepwise approach during the COVID-19 pandemic era // J Cardiovasc Dev Dis. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 126. DOI: 10.3390/jcdd8100126.
28. D'Alessandro A., Moore H. B., Moore E. E. et al. Plasma succinate is a predictor of mortality in critically injured patients // J Trauma Acute Care Surg. – 2017. – Vol. 83, № 3. – P. 491–495. DOI: 10.1097/TA.0000000000001565.
29. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery // Can J Cardiol. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
30. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 22. – P. e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
31. Ganesh R., Kebede E., Mueller M. et al. Perioperative cardiac risk reduction in noncardiac surgery // Mayo Clin Proc. – 2021. – Vol. 96, № 8. – P. 2260–2276. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.
32. Guarracino F., Bertini P. Cardioprotection: are we fighting the real enemy or are we tilting at the windmills? // Minerva Anestesiol. – 2020. – Vol. 86, № 4. – P. 377–378. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14413-4.
33. Gupta P. K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 4. – P. 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
34. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
35. Hart O., Xue N., Khashram M. The prescribing of cardioprotective medications and the impact on survival for patients with peripheral artery disease that undergo intervention // ANZ J Surg. – 2023. – Vol. 93, № 10. – P. 2376–2381. DOI: 10.1111/ans.18580.
36. Khan A., Johnson D. K., Carlson S. et al. NT-Pro BNP predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ10: a randomized double-blind trial // Ann Vasc Surg. – 2020. – Vol. 64. – P. 292–302. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.
19. Rumjantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. et al. Cardiovascular pathology in acute stroke (issues on prevalence, prevention and treatment). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2014, vol. 13, no. 4, pp. 47–53. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-47-53.
20. Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Succinic acid and its application in medicine. Part I. Succinic acid: metabolite and regulator of metabolism of the human body. *Nefrologiya*, 2014, vol. 18, no. 2, pp. 42–46. (In Russ.)
21. Sokolov D.A., Kozlov I.A. Informativeness of various predictors of perioperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2023, vol. 20, no. 2, pp. 6–16. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-6-16.
22. Sumin A.N., Duplyakov D.V., Belyalov F.I. et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023, vol. 28, no. 8, pp. 5555.
23. Tixova G.P. Planning clinical research. Question #1: How to calculate enough sample volume? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*, 2014, vol. 8, no. 3, pp. 57–63. (In Russ.)
24. Shemarova I.V., Nesterova V.P. Molecular basis of cardioprotection in ischemic heart disease. *J Evolutionary Biochemistry Physiology*, 2019, vol. 55, no. 3, pp. 163–173. (In Russ.) DOI: 10.1134/S004452919030136.
25. Alphonsus C.S., Naidoo N., Motshabi Chakane P. et al. South African cardiovascular risk stratification guideline for non-cardiac surgery. *S Afr Med J*, 2021, vol. 111, no. 10b, pp. 13424. PMID: 34949237.
26. Beaulieu R.J., Sutzko D.C., Albright J. et al. Association of high mortality with postoperative myocardial infarction after major vascular surgery despite use of evidence-based therapies. *JAMA Surg*, 2020, vol. 155, no. 2, pp. 131–137. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.4908.
27. Bossone E., Cademartiri F., AlSergani H. et al. Preoperative assessment and management of cardiovascular risk in patients undergoing non-cardiac surgery: implementing a systematic stepwise approach during the COVID-19 pandemic era. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, vol. 8, no. 10, pp. 126. DOI: 10.3390/jcdd8100126.
28. D'Alessandro A., Moore H.B., Moore E.E. et al. Plasma succinate is a predictor of mortality in critically injured patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, vol. 83, no. 3, pp. 491–495. DOI: 10.1097/TA.0000000000001565.
29. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*, 2017, vol. 33, no. 1, pp. 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.09.008.
30. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. American College of Cardiology; American Heart Association. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, vol. 64, no. 22, pp. e77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
31. Ganesh R., Kebede E., Mueller M. et al. Perioperative cardiac risk reduction in noncardiac surgery. *Mayo Clin Proc*, 2021, vol. 96, no. 8, pp. 2260–2276. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.03.014.
32. Guarracino F., Bertini P. Cardioprotection: are we fighting the real enemy or are we tilting at the windmills? *Minerva Anestesiol*, 2020, vol. 86, no. 4, pp. 377–378. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14413-4.
33. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 4, pp. 381–387. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.
34. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*, 2022, vol. 43, no. 39, pp. 3826–3924. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac270.
35. Hart O., Xue N., Khashram M. The prescribing of cardioprotective medications and the impact on survival for patients with peripheral artery disease that undergo intervention. *ANZ J Surg*, 2023, vol. 93, no. 10, pp. 2376–2381. DOI: 10.1111/ans.18580.
36. Khan A., Johnson D.K., Carlson S. et al. NT-Pro BNP predicts myocardial injury post-vascular surgery and is reduced with CoQ10: a randomized double-blind trial. *Ann Vasc Surg*, 2020, vol. 64, pp. 292–302. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.017.

37. Lee T. H., Marcantonio E. R., Mangione C. M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 10. – P. 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
38. Lionetti V., Barile L. Perioperative cardioprotection: back to bedside // *Minerva Anestesiol.* – 2020. – Vol. 86, № 4. – P. 445–454. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13848-5.
39. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42, № 36. – P. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
40. Milliken A. S., Nadtochiy S. M., Brookes P. S. Inhibiting succinate release worsens cardiac reperfusion injury by enhancing mitochondrial reactive oxygen species generation. // *J Am Heart Assoc*. – 2022. – Vol. 11, № 13. – e026135. DOI: 10.1161/JAHA.122.026135.
41. Pell V. R., Chouchani E. T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury // *Cardiovasc Res*. – 2016. – Vol. 111, № 2. – P. 134–141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
42. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury // *Surg Today*. – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 522–528. DOI: 10.1007/s005950050177.
43. Sant'Anna-Silva A. C. B., Perez-Valencia J. A., Sciacovelli M. et al. succinate anaplerosis has an onco-driving potential in prostate cancer cells // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 1727. DOI: 10.3390/cancers13071727.
44. Shannon A. H., Mehaffey J. H., Cullen J. M. et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization // *J Vasc Surg*. – 2019. – Vol. 69, № 4. – P. 1167–1172.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.077.
45. Smilowitz N. R., Berger J. S. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery. A Review // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 3. – P. 279–290. DOI: 10.1001/jama.2020.7840.
46. Tang X. L., Liu J. X., Li P. et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2013. – Vol. 38, № 21. – P. 3742–3746. PMID: 2449456.
47. Tesoro R., Hagerman A., Molliqaj G. et al. Cardioprotection with glucose insulin potassium (GIK) during non cardiac surgery in a patient with stress induced myocardial ischemia: A case report // *Saudi J Anaesth*. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 364–367. DOI: 10.4103/sja.sja_195_22.
48. Torregroza C., Raupach A., Feige K. et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches // *Anesth Analg*. – 2020. – Vol. 131, № 6. – P. 1765–1780. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005243.
49. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis // *Biochim Biophys Acta*. – 2016. – Vol. 1857, № 8. – P. 1086–1101. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.012.
50. Wang Q., Zuurbier C. J., Huhn R. et al. Pharmacological cardioprotection against ischemia reperfusion injury-the search for a clinical effective therapy // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, № 10. – P. 1432. DOI: 10.3390/cells12101432.
51. Wu K. K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, № 13. – P. 11165. DOI: 10.3390/ijms241311165.
37. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, vol. 100, no. 10, pp. 1043–1049. DOI: 10.1161/01.cir.100.10.1043.
38. Lionetti V., Barile L. Perioperative cardioprotection: back to bedside. *Minerva Anestesiol*, 2020, vol. 86, no. 4, pp. 445–454. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13848-5.
39. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021, vol. 42, no. 36, pp. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
40. Milliken A.S., Nadtochiy S.M., Brookes P.S. Inhibiting succinate release worsens cardiac reperfusion injury by enhancing mitochondrial reactive oxygen species generation. *J Am Heart Assoc*, 2022, vol. 11, no. 13, pp. e026135. DOI: 10.1161/JAHA.122.026135.
41. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza C. et al. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 134–141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
42. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today*, 1998, vol. 28, no. 5, pp. 522–528. DOI: 10.1007/s005950050177.
43. Sant'Anna-Silva A.C.B., Perez-Valencia J.A., Sciacovelli M. et al. succinate anaplerosis has an onco-driving potential in prostate cancer cells. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 7, pp. 1727. DOI: 10.3390/cancers13071727.
44. Shannon A.H., Mehaffey J.H., Cullen J.M. et al. Preoperative beta blockade is associated with increased rates of 30-day major adverse cardiac events in critical limb ischemia patients undergoing infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg*, 2019, vol. 69, no. 4, pp. 1167–1172.e1. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.07.077.
45. Smilowitz N.R., Berger J.S. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery. A review. *JAMA*, 2020, vol. 324, no. 3, pp. 279–290. DOI: 10.1001/jama.2020.7840.
46. Tang X.L., Liu J.X., Li P. et al. Protective effect of succinic acid on primary cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2013, vol. 38, no. 21, pp. 3742–3746. PMID: 2449456.
47. Tesoro R., Hagerman A., Molliqaj G. et al. Cardioprotection with glucose insulin potassium (GIK) during non cardiac surgery in a patient with stress induced myocardial ischemia: A case report. *Saudi J Anaesth*, 2022, vol. 16, no. 3, pp. 364–367. DOI: 10.4103/sja.sja_195_22.
48. Torregroza C., Raupach A., Feige K. et al. Perioperative cardioprotection: general mechanisms and pharmacological approaches. *Anesth Analg*, 2020, vol. 131, no. 6, pp. 1765–1780. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005243.
49. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2016, vol. 1857, no. 8, pp. 1086–1101. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.012.
50. Wang Q., Zuurbier C.J., Huhn R. et al. Pharmacological cardioprotection against ischemia reperfusion injury-the search for a clinical effective therapy. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 10, pp. 1432. DOI: 10.3390/cells12101432.
51. Wu K.K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24, no. 13, pp. 11165. DOI: 10.3390/ijms241311165.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»,
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5.

ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia.

Yaroslavl State Medical University,
5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia.

Regional Clinical Hospital,
7, Yakovlevskaya str., Yaroslavl, 150062, Russia.

Козлов Игорь Александрович

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202

Соколов Дмитрий Александрович

доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Ярославский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Областная клиническая больница.

E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Любошевский Павел Александрович

доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Ярославский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Областная клиническая больница.

E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, AuthorID: 571953

Kozlov Igor A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

E-mail: iakozlov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1910-0207, SPIN: 9019-8498, AuthorID: 646202

Sokolov Dmitrii A.

Associate Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist, Regional Clinical Hospital.

E-mail: d_inc@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8186-8236, SPIN: 9298-7683, AuthorID: 969854

Lyuboshevsky Pavel A.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Yaroslavl State Medical University; Anesthesiologist and Intensivist, Regional Clinical Hospital.

E-mail: pal_ysma@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7460-9519, SPIN: 6991-9946, AuthorID: 571953