

Применение экзогенного фосфокреатина при хирургической коррекции клапанных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование

Для корреспонденции: Владимир Александрович Бобошко,
v_boboshko@meshalkin.ru

Поступила в редакцию 19 ноября 2024 г. Исправлена 20 февраля 2025 г. Принята к печати 24 февраля 2025 г.

Цитировать: Бобошко В.А., Перовский П.П., Ломиворотов В.Н., Шилова А.Н., Залесов А.С., Непомнящих В.А., Мартыненко В.Я., Чернявский А.М. Применение экзогенного фосфокреатина при хирургической коррекции клапанных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2025;29(1):31-46. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-31-46>

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы:
В.А. Бобошко, В.Н. Ломиворотов
Сбор и анализ данных: В.А. Бобошко, А.Н. Шилова, А.С. Залесов
Статистическая обработка данных:
П.П. Перовский
Написание статьи: В.А. Бобошко, В.А. Непомнящих, П.П. Перовский
Исправление статьи:
В.Я. Мартыненко, А.М. Чернявский
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

В.А. Бобошко, <https://orcid.org/0000-0001-5420-2263>
П.П. Перовский, <https://orcid.org/0009-0002-8886-0285>

В.А. Бобошко¹, П.П. Перовский¹, В.Н. Ломиворотов¹, А.Н. Шилова¹,
А.С. Залесов¹, В.А. Непомнящих¹, В.Я. Мартыненко¹, А.М. Чернявский^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Повреждение миокарда вследствие ишемии и оглушения при кардиохирургических вмешательствах — распространенное осложнение периоперационного периода, достоверно влияющее на основные клинические исходы, особенно у больных высокого кардиохирургического риска. В экспериментах и клинических исследованиях показано, что введение экзогенного фосфокреатина приводит к снижению летальности у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и после операций на сердце.

Цель. Оценить эффективность и безопасность интраоперационного использования экзогенного фосфокреатина у пациентов, которым запланирована многоклапанная коррекция в условиях искусственного кровообращения.

Методы. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование включили 139 пациентов с запланированными кардиохирургическими операциями (пластика/протезирование 2 или 3 клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения). В исследуемой группе (n = 67) назначали фосфокреатин по схеме: 2 г внутривенно после индукции анестезии, 2,5 г в составе кардиоплегии, 2 г после восстановления ритма сердца и 4 г при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии. Контрольная группа (n = 72) получала эквивалентную дозу физиологического раствора. Первичная конечная точка — концентрация тропонина I на 1-е послеоперационные сутки. Вторичные конечные точки: гемодинамические данные (сердечный индекс, давление в легочной артерии, давление заклинивания легочных капилляров), количество пациентов, нуждавшихся в вазопрессорной/инотропной поддержке, вазоинотропный индекс, длительность искусственной вентиляции легких, частота острого повреждения почек, частота фибрилляции предсердий, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, госпитализации, 30-дневная смертность и отдаленная выживаемость (3 года).

Результаты. Значения тропонина I на 1-е сут. после операции не имели статистически значимых различий между группами и составили 9 768,3 (6 350,6–16 486,6) пг/мл в группе плацебо и 12 156,3 (6 696,8–20 976,7) пг/мл в группе фосфокреатина, p = 0,292. Не выявили статистически значимых различий в гемодинамических данных на всех этапах исследования. Количество пациентов, нуждавшихся в инотропной и вазопрессорной поддержке, составило 64 (88,9 %) в группе плацебо и 59 (88,1 %) в группе фосфокреатина, p = 0,695. Сердечный индекс 1,26 л/(мин·м²) являлся предиктором потребности в заместительной почечной терапии с чувствительностью 100 % и специфичностью 93 % (площадь под

В.Н. Ломиворотов, <https://orcid.org/0009-0002-9594-3062>

А.Н. Шилова, <https://orcid.org/0000-0003-4263-7774>

А.С. Залесов, <https://orcid.org/0000-0002-3928-7374>

В.А. Непомнящих, <https://orcid.org/0009-0002-5023-8714>

В.Я. Мартыненко, <https://orcid.org/0009-0004-5627-9087>

А.М. Чернявский, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© Бобшко В.А., Перовский П.П., Ломиворотов В.Н., Шилова А.Н., Залесов А.С., Непомнящих В.А., Мартыненко В.Я., Чернявский А.М., 2025



кривой 0,96, $p = 0,005$). Среднее давление в легочной артерии 24 мм рт. ст. было предиктором почечной дисфункции с чувствительностью 92 % и специфичностью 52 % (площадь под кривой 0,78, $p = 0,002$). При однофакторном регрессионном анализе независимое влияние на потребность в инотропной поддержке в раннем послеоперационном периоде оказывали: длительность искусственного кровообращения (на каждые 10 мин отношение шансов 1,57, 95% доверительный интервал 1,11–2,44, $p = 0,007$) и уровень тропонина I через 6 ч искусственного кровообращения (на каждые 5 000 пг/мл отношение шансов 1,33, 95% доверительный интервал 1,05–1,86, $p = 0,016$). Отдаленная выживаемость в течение 3 лет после операции была сопоставима между группами (отношение рисков 1,10, 95% доверительный интервал 0,35–3,40, $p = 0,873$).

Заключение. Введение экзогенного фосфокреатина пациентам при операциях на 2 или 3 клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения безопасно, но не обладает дополнительным кардиопротективным эффектом. Экзогенный фосфокреатин не оказывает положительного влияния на клинические исходы и отдаленную выживаемость (3 года) у данной категории больных.

Ключевые слова: защита миокарда; искусственное кровообращение; кардиоплегия; тропонин; фосфокреатин

The use of exogenous phosphocreatine in surgical correction of valvular heart defects under cardiopulmonary bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study

Corresponding author: Vladimir A. Boboshko, v_boboshko@meshalkin.ru

Received 19 November 2024. Revised 20 February 2025. Accepted 24 February 2025.

How to cite: Boboshko V.A., Perovskiy P.P., Lomivorotov V.N., Shilova A.N., Zalesov A.S., Nepomnyashchikh V.A., Martynenkov V.Ya., Chernyavskiy A.M. The use of exogenous phosphocreatine in surgical correction of valvular heart defects under cardiopulmonary bypass: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2025;29(1):31-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2025-1-31-46>

Funding

The study did not have sponsorship.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: V.A. Boboshko, V.N. Lomivorotov
Data collection and analysis: V.A. Boboshko, A.N. Shilova, A.S. Zalesov

Vladimir A. Boboshko¹, Petr P. Perovskiy¹, Vladimir N. Lomivorotov¹, Anna N. Shilova¹, Anton S. Zalesov¹, Valerii A. Nepomnyashchikh¹, Viktor Ya. Martynenkov¹, Aleksandr M. Chernyavskiy^{1,2}

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Introduction: Myocardial ischemia and stunning during cardiac surgery remain a common and serious complication of the perioperative period with a significant negative impact on patient outcomes, especially in high-risk patients. Experimental and clinical studies have demonstrated that the administration of exogenous phosphocreatine can reduce mortality in patients with coronary artery disease, chronic heart failure, and after heart surgery.

Objective: The study aimed to evaluate the efficacy and safety of using exogenous phosphocreatine in patients scheduled for multivalvular correction under cardiopulmonary bypass.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study enrolled 139 patients scheduled for cardiac surgery, namely plastic/prosthetic replacement of 2 or 3 heart valves under cardiopulmonary bypass. The study group ($n = 67$) received phosphocreatine according to a specific regimen: 2 grams intravenously after induction of anesthesia, 2.5 grams as part of the cardioplegia solution, 2 grams after restoration of heart rhythm, and 4 grams upon admission to the intensive care unit (ICU). The control group ($n = 72$) received an equal volume of saline. The primary outcome measure was the concentration of troponin I on the first postoperative day. Secondary endpoints

Statistical analysis: P.P. Perovskiy
Drafting the article: V.A. Boboshko,
V.A. Nepomnyashchikh, P.P. Perovskiy
Critical revision of the article:
V.Ya. Martynenkov, A.M. Chernyavskiy
Final approval of the version to be
published: V.A. Boboshko, P.P. Perovskiy,
V.N. Lomivorotov, A.N. Shilova,
A.S. Zalesov, V.A. Nepomnyashchikh,
V.Ya. Martynenkov, A.M. Chernyavskiy

ORCID

V.A. Boboshko, <https://orcid.org/0000-0001-5420-2263>
P.P. Perovskiy, <https://orcid.org/0009-0002-8886-0285>
V.N. Lomivorotov, <https://orcid.org/0009-0002-9594-3062>
A.N. Shilova, <https://orcid.org/0000-0003-4263-7774>
A.S. Zalesov, <https://orcid.org/0000-0002-3928-7374>
V.A. Nepomnyashchikh, <https://orcid.org/0009-0002-5023-8714>
V.Ya. Martynenkov, <https://orcid.org/0009-0004-5627-9087>
A.M. Chernyavskiy, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© 2025 Boboshko et al.



Введение

Повреждение миокарда вследствие ишемии и оглушения при кардиохирургических вмешательствах — распространенное осложнение периоперационного периода, которое достоверно влияет на основные клинические исходы [1–3]. Адекватная защита миокарда является краеугольным камнем в ведении пациентов, перенесших кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения (ИК). В ряде исследований изучается использование фармакологических адъювантов в периоперационном периоде, в том числе в составе кардиopleгии. Известно, что при ишемии в миокардиоцитах нарушаются все этапы синтеза, транспорта и использования энергии [4–6]. В связи с этим к потенциальным кардиопротективным адъювантам можно отнести экзогенный фосфокреатин (ФКр). Несмотря на то что главным энергетическим соединением, используемым для сокращения миокардиоцитов, является аденозинтрифосфат, основным средством для переноса энергии служит ФКр [7], который выступает в роли «челночной» мо-

лекулы между местом синтеза и утилизации аденозинтрифосфата [8]. По данным экспериментальных работ, компоненты фосфокреатиновой системы могут снижать риск ишемических/реперфузионных повреждений миокарда [9; 10]. Кроме того, нарушение работы данной системы негативно сказывается на функциональном восстановлении миокарда после ишемии сердца [11; 12].

Results: Troponin I levels on the first postoperative day did not differ significantly between the groups and amounted to 9768.3 (6350.6–16486.6) pg/ml in the placebo group and 12156.3 (6696.8–20976.7) pg/ml in the study group, $p = 0.292$. There were also no significant differences in hemodynamic data throughout the study. The number of patients who required inotropic and vasopressor support was similar between the two groups: 64 (88.9%) patients in the placebo group and 59 (88.1%) patients in the study group, $p = 0.695$. Cardiac index $1.26 \text{ L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ was a predictor of the need for renal replacement therapy with a sensitivity of 100% and specificity of 93% (an AUC of 0.96 ($p = 0.005$)). The mean pulmonary artery pressure value of 24 mmHg was a predictor for the development of renal dysfunction, with a sensitivity of 92% and specificity of 52% (AUC = 0.78; $p = 0.002$). In univariate regression analysis, several factors independently influenced the need for inotropic support in the early postoperative period: CPB (cardiopulmonary bypass) duration (for 10 min OR = 1.57; 95% CI 1.11–2.44, $p = 0.007$) and troponin I levels in 6 h after CPB (for 5000 pg/ml OR = 1.33; 95% CI 1.05–1.86, $p = 0.016$). Long-term survival over 3 years after surgery was similar between the study groups (HR 1.10; 95% CI 0.35–3.40, $p = 0.873$).

Conclusion: Administration of exogenous phosphocreatine to patients undergoing operations on 2 or 3 heart valves under cardiopulmonary bypass is safe, but does not have an additional cardioprotective effect. Exogenous phosphocreatine does not have a positive effect on clinical outcomes and long-term survival (3 years) in this category of patients

Keywords: Cardioplegia; Cardiopulmonary Bypass; Myocardial Protection; Phosphocreatine; Valve Cardiac Surgery; Troponin

лекулы между местом синтеза и утилизации аденозинтрифосфата [8]. По данным экспериментальных работ, компоненты фосфокреатиновой системы могут снижать риск ишемических/реперфузионных повреждений миокарда [9; 10]. Кроме того, нарушение работы данной системы негативно сказывается на функциональном восстановлении миокарда после ишемии сердца [11; 12].

Показано, что применение экзогенного ФКр обладает дополнительным кардиопротективным эффектом у пациентов, перенесших вмешательства на клапанах сердца [13], улучшает клиническое течение после аортокоронарного шунтирования [14], в том числе у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка при операциях в условиях ИК [15]. Наряду с клиническим эффектом имеются данные об экономической эффективности использования ФКр в периоперационном периоде при кардиохирургических вмешательствах с ИК по сравнению со стандартной терапией [16]. По данным метаанализа рандомизированных исследований, выполненного G. Landoni и соавт., применение

ФКр связано с улучшением выживаемости, уменьшением частоты интраоперационной инотропной поддержки и аритмий, увеличением частоты спонтанного восстановления сердечного ритма после окклюзии аорты [17]. В другом метаанализе F. Mingxing и соавт. показали, что терапия ФКр может способствовать снижению высвобождения тропонина у кардиохирургических пациентов [18].

С одной стороны, имеются интересные экспериментальные данные о существенной роли системы ФКр в энергетическом метаболизме миокарда, с другой стороны, существующие клинические исследования включают гетерогенную популяцию пациентов с высоким риском систематической ошибки, что не позволяет сделать вывод о достоверном улучшении клинических показателей при использовании экзогенного ФКр и его аналогов у кардиохирургических больных.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности интраоперационного использования экзогенного ФКр у пациентов, которым запланирована многоклапанная коррекция в условиях искусственного кровообращения.

Методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина. Перед включением от всех пациентов получено письменное информированное согласие. В исследование включили 139 пациентов в возрасте 18 лет и более, которым запланировали пластику или протезирование 2 или 3 клапанов в условиях ИК. Критерии исключения: экстренное хирургическое вмешательство, операция на аорте или аортокоронарное шунтирование, миоэктомия выходного отдела левого желудочка, хроническая болезнь почек, известная аллергия на ФКр, беременность, участие в другом рандомизированном контролируемом исследовании за последние 30 дней, введение ФКр в течение предыдущих 30 дней. Учитывая отсутствие работ о влиянии экзогенного ФКр на уровни тропонина I у данной категории пациентов, исследование планировали как пилотное, без расчета размера выборки. Анализ результатов проводили в соответствии с принципом намерения к лечению (англ. intention to treat). Впрочем, поскольку все пациенты получили лечение согласно рандомизации, анализ по этому принципу совпадал с анализом по фактическому лечению (англ. as treated) и анализом по протоколу (англ. per protocol).

Пациентов разделили на 2 группы: группу ФКр и группу плацебо. В группе ФКр назначали внутри-

венное введение 2 г ФКр после индукции анестезии; 2,5 г ФКр на каждый литр кардиopleгического раствора (концентрация 10 ммоль/л); внутривенное введение 2 г ФКр сразу после восстановления ритма сердца после снятия зажима с аорты; 4 г ФКр при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В группе плацебо больные получали эквивалентную дозу физиологического раствора. Введение исследуемого препарата или плацебо осуществлял независимый исследователь, не принимавший участия в лечении рандомизированных пациентов.

Первичной конечной точкой являлась концентрация тропонина I на 1-е сут. (через 24 ч) после операции. Вторичными конечными точками были: гемодинамические данные (сердечный индекс (СИ), среднее давление в легочной артерии (срДЛА), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК)), количество пациентов, получавших вазопрессорную/инотропную поддержку, вазоинотропный индекс (ВИИ) в конце операции [19] и на 1-е (24 ч), 2-е (48 ч), 3-е (72 ч) сут. послеоперационного периода, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), необходимость в дефибрилляции после снятия зажима с аорты, частота острого повреждения почек (ОПП) в соответствии с критериями KDIGO (англ. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Инициатива по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек) [20], частота фибрилляции предсердий (ФП), неврологические осложнения I (инсульт, кома) и II типов (нарушение памяти, агитация, делирий, судороги), продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность госпитализации, 30-дневная смертность и отдаленная выживаемость (3 года). За всеми пациентами осуществляли наблюдение в отдаленном периоде путем телефонного контакта.

Концентрацию тропонина I определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа с помощью реагента ARCHITECT STAT (высокочувствительный тропонин I) в системе ARCHITECT i2000SR (Abbott, Эбботт-Парк, США). Референсный диапазон значений тропонина I (99-й перцентиль и 90% доверительный интервал (ДИ)) для данной системы в здоровой популяции составляет: у мужчин 34,2 (28,9–39,2) пг/мл, у женщин 15,6 (13,8–17,5) пг/мл. Забор крови для биохимических исследований проводили до операции, после поступления в ОРИТ, на 1-е, 2-е и 3-е послеоперационные сутки.

Соккрытие распределения поддерживали с использованием последовательно пронумерованных запечатанных непрозрачных конвертов с информа-

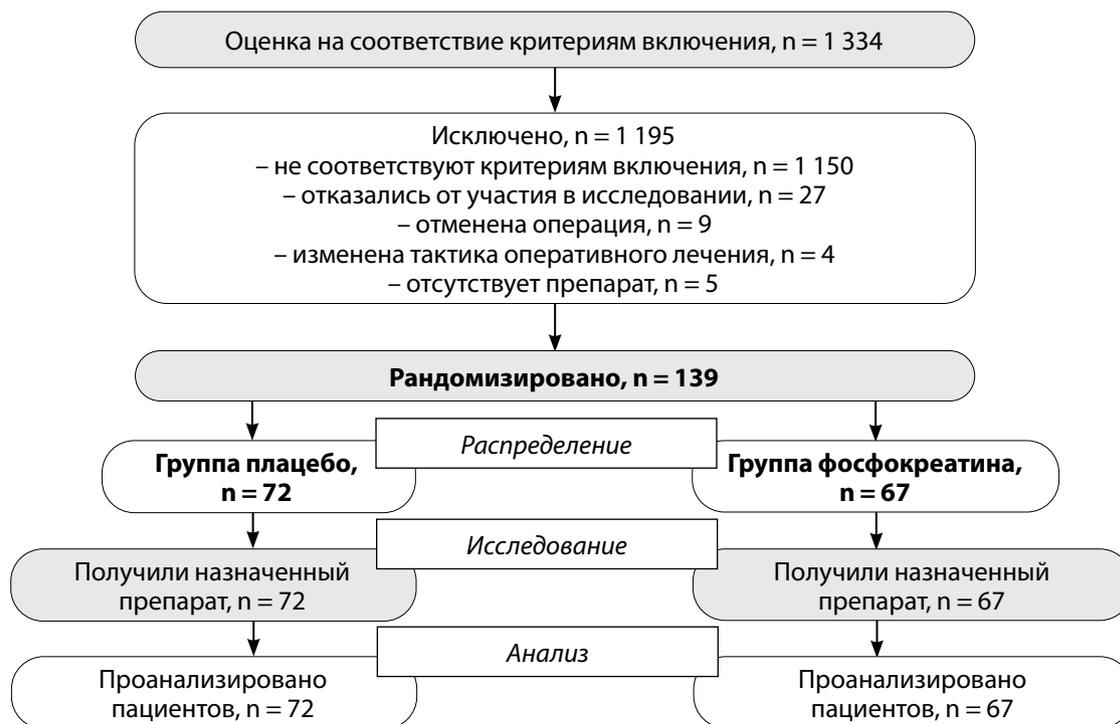


Рис. 1. Блок-схема рандомизации и набора пациентов

цией о группе, в которую был рандомизирован пациент. Рандомизацию проводили утром в день операции. Пациенты, анестезиологи-реаниматологи и лечащие врачи, принимавшие участие в ведении больных, не имели информации о результатах рандомизации.

Анестезиологическое обеспечение

Хирургическое вмешательство у всех пациентов выполняли с применением стандартного анестезиологического протокола. Проводили вводную анестезию пропофолом, фентанилом и рокурония бромидом. В периоперационном периоде ИВЛ осуществляли с контролем по объему (6–8 мл/кг), фракцией вдыхаемого кислорода 0,5, частотой дыхания 12–14 вдохов/мин и положительным давлением в конце выдоха 5 см водн. ст. Поддержание анестезии до и после ИК осуществляли ингаляцией севофлурана 1–2 об. % и болюсными введениями фентанила 2–3 мкг/(кг·ч). Во время ИК проводили инфузию пропофола 2–5 мг/кг/ч и фентанила. Все операции выполняли в условиях нормотермического ИК с объемной скоростью перфузии 2,4–2,8 л/(мин·м²). Перед подключением к экстракорпоральному контуру пациентам вводили гепарин натрия в дозе 3 мг/кг с целью поддержания времени активированного свертывания > 480 с. Первичное заполне-

ние контура аппарата ИК было стандартным у всех больных (1 000 мл сбалансированного кристаллоидного раствора, 200 мл 15% маннитола и 150 мл 5% гидрокарбоната натрия). Для защиты миокарда антеградно вводили 2 000 мл (1-кратная доза) ледяного (4–6 °С) кардиopleгического раствора (Кустодиол). При прекращении ИК гепарин нейтрализовали с помощью протамина сульфата в соотношении 1:1.

Для инвазивного мониторинга артериального давления проводили катетеризацию лучевой артерии с помощью катетера 20G. Катетер Свана – Ганца (7,5 Fr, 5-просветный) и 3-просветный центральный венозный катетер устанавливали через правую яремную вену. Изучение параметров гемодинамики основано на методике препульмональной термодилуции с использованием катетера Свана – Ганца 7 Fr (B.Braun, Бетлехем, США). Параметры центральной гемодинамики фиксировали на следующих этапах: в начале исследования, через 5 мин после окончания ИК, через 6 ч после поступления в ОРИТ, в 1-е послеоперационные сутки. Потребность в инотропной поддержке (эпинефрин, добутамин) определяли по гемодинамическим данным (СИ < 2,0 л/(мин·м²) при ДЗЛК > 15 мм рт. ст.), также назначали вазопрессорную поддержку (норэпинефрин при среднем артериальном давлении < 65 мм рт. ст. и СИ > 2,2 л/(мин·м²)).

Табл. 1. Предоперационная характеристика пациентов

Показатель	Плацебо, n = 72	Фосфокреатин, n = 67	p
Возраст, лет	55 (46–55)	56 (48–56)	0,501
Фракция выброса левого желудочка, %	62 (57–67)	62 (55–69)	0,907
EuroSCORE II	2,3 (1,4–3,6)	1,8 (1,3–2,7)	0,144
Мужчины, n (%)	21 (29,2)	45 (67,2)	< 0,001
Повторная операция на сердце, n (%)	10 (13,9)	5 (7,5)	0,222
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	0 (0)	1 (1,5)	0,482
Гипертония, n (%)	23 (31,9)	26 (38,8)	0,398
Мерцательная аритмия, n (%)	34 (47,2)	31 (46,3)	0,910
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (5,6)	7 (10,4)	0,286
Стеноз сонных артерий, n (%)	2 (2,8)	5 (7,5)	0,262
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	3 (4,2)	5 (7,5)	0,482
Сахарный диабет, n (%)	5 (6,9)	3 (4,5)	0,720
Курение, n (%)	4 (5,6)	10 (14,9)	0,071
Катетеризация сердца < 48 ч после операции, n (%)	11 (15,3)	18 (26,9)	0,101
Принимаемые препараты, n (%):			
диуретики	45 (62,5)	37 (55,2)	0,329
бета-блокаторы	35 (48,6)	35 (52,2)	0,730
ингибиторы АПФ	15 (20,8)	20 (29,9)	0,219
антикоагулянты	16 (22,2)	13 (19,4)	0,652
статины	5 (6,9)	8 (11,9)	0,325
дигоксин	10 (13,9)	8 (11,9)	0,709
ингибиторы тромбоцитов	3 (4,2)	5 (7,5)	0,484
блокаторы рецепторов ангиотензина II	7 (9,7)	4 (6,0)	0,399
блокаторы кальциевых каналов	4 (5,6)	4 (6,0)	> 0,999
ивабрадин	2 (2,8)	0 (0)	0,497
ФК ХСН по NYHA, n (%):			
I	4 (5,6)	0 (0)	
II	19 (26,4)	22 (32,8)	0,219
III	45 (62,5)	42 (62,7)	
IV	4 (5,6)	2 (3,0)	

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; EuroSCORE (англ. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) — Европейская система оценки предоперационного риска; ФК ХСН по NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (англ. New York Heart Association). Данные представлены как медиана (25-й–75-й процентиля) или количество (доли в процентах). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Статистический анализ

Для оценки нормальности распределения количественных признаков применяли критерий Колмогорова – Смирнова. ненормальные количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала, показатели с нормальным распределением — как среднее значение и стандартное отклонение. Сравнительный анализ количественных признаков проводили с помощью критерия Уилкоксона (Манна – Уитни) или t-критерия Стьюдента, если данные были нормально распределены. Категориальные данные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. Сравнение групп по качественным признакам выполняли с применением критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для всех статисти-

ческих критериев ошибку первого рода устанавливали равной 0,05.

Для выявления зависимости между периоперационными данными и риском послеоперационных осложнений использовали модель логистической регрессии. Для многофакторных моделей отбирали те переменные, про которые известно, что они связаны или могут быть связаны с исходом. Результаты представлены как отношение шансов, 95% ДИ, значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. При проведении ROC-анализа использовали индекс Юдена для определения оптимального значения с максимальной оптимизацией чувствительности и специфичности. Площадь под кривой (англ. Area under the curve, AUC) рассчитывали как показатель прогностической точности теста.

Табл. 2. Спектр оперативных вмешательств

Показатель	Плацебо, n = 72	Фосфокреатин, n = 67	p
Операция на митральном клапане: пластика, n (%)	16 (22,2)	21 (31,3)	0,212
протезирование, n (%)	56 (77,8)	45 (67,2)	
Операция на аортальном клапане: пластика, n (%)	3 (4,2)	5 (7,5)	0,542
протезирование, n (%)	29 (40,3)	22 (32,8)	
Операция на трикуспидальном клапане: пластика, n (%)	52 (72,2)	47 (70,1)	0,777
протезирование, n (%)	4 (5,6)	6 (9,0)	
Криоабляция/радиочастотная абляция, n (%)	17 (23,6)	21 (31,3)	0,307
Другие дополнительные операции, n (%)	22 (30,6)	27 (40,3)	0,230
Время искусственного кровообращения, мин	112 (93,8–137,5)	112 (95,0–129,5)	0,695
Время окклюзии аорты, мин	81,5 (66,8–103,3)	83 (68,5–100,0)	0,817

Примечание. Данные представлены как медиана (25-й–75-й процентиля) или количество (доли в процентах). Уровни р-значимости для оперативных вмешательств на клапанах вычислены с учетом пластики, протезирования и отсутствия вмешательства.

Анализ выживаемости выполнили с помощью логрангового критерия и модели пропорциональных рисков Кокса.

Статистический анализ проводили с использованием R Statistical Software (версия 4.3.1; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и RStudio (версия 2023.06.1 Build 524).

Результаты

С сентября 2016 г. по апрель 2021 г. в исследование включили 139 пациентов (67 в группу ФКр, 72 в группу плацебо), которым планировали пластику/протезирование 2 или 3 клапанов (рис. 1). Ни один из больных после подписания информированного согласия не отказался от участия в исследовании. Всем рандомизированным пациентам выполнено оперативное вмешательство.

Предоперационные (табл. 1) и интраоперационные характеристики пациентов (табл. 2) не имели статистически значимых межгрупповых различий. Медиана возраста больных в группах составила 55 лет с медианой балла по EuroSCORE II 2,0. Медианы продолжительности ИК и окклюзии аорты составили 112 и 82 мин соответственно. В спектре выполненных операций превалировали протезирование митрального клапана (72,7 %) и пластика трикуспидального клапана (71,2 %).

Концентрация тропонина I на 1-е сут. после вмешательства (первичная конечная точка) в послеоперационном периоде не имела статистически значимых различий в группах и составила 9 768,3 (6 350,6–16 486,6) пг/мл в группе плацебо и 12 156,3 (6 696,8–20 976,7) пг/мл в группе ФКр, $p = 0,292$. Также не выявили статистически значимой разницы на других этапах исследования (табл. 3).

Табл. 3. Концентрация тропонина I в периоперационном периоде

Тропонин I, пг/мл	Плацебо, n = 72	Фосфокреатин, n = 67	Различие (95% доверительный интервал)	p
Исходно	7,6 (4,7–16,5)	6,5 (4,3–14,5)	1,1 (-1,6–2,5)	0,674
Через 6 ч после поступления в ОРИТ	13 452,9 (7 562,5–26 213,3)	12 890,4 (7 023,1–27 328,0)	562,5 (-3 451,4–3 314,3)	0,960
1-е сут. после операции	9 768,3 (6 350,6–16 486,6)	12 156,3 (6 696,8–20 976,7)	-2 388 (-4 122,4–1 028,6)	0,292
2-е сут. после операции	6 117,5 (3 815,4–10 598,9)	6 552,2 (3 845,9–11 489,2)	-434,7 (-1 623,1–1 266,0)	0,875
3-е сут. после операции	3 523,6 (2 357,5–5 512,1)	3 176,5 (2 073,7–5 863,3)	347,1 (-685,1–1 042,9)	0,552

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии. Данные представлены как медиана (25-й–75-й процентиля). Различия представлены в виде разности медиан с 95% доверительным интервалом Ходжеса – Лемана для непрерывных переменных.

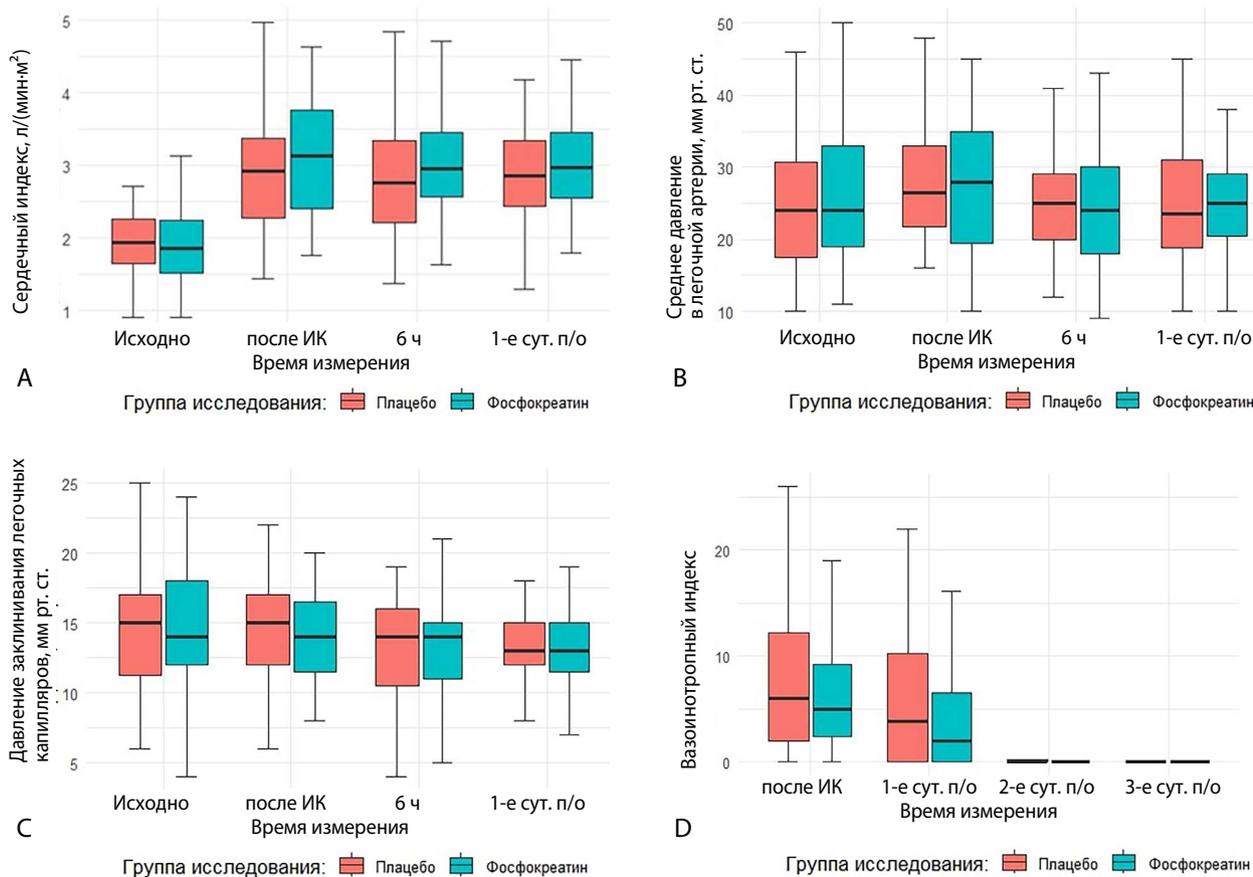


Рис. 2. Динамика гемодинамических показателей (сердечного индекса (А), среднего давления в легочной артерии (В), давления заклинивания легочных капилляров (С) и вазоинотропного индекса (D))

Примечание. ИК — искусственное кровообращение; п/о — после операции. Усы диаграммы размаха ограничены 1,5 длины соответствующей части межквартильного интервала.

Значения СИ на 1-е сут. после операции не имели статистически значимых межгрупповых различий и составили 2,87 (2,45–3,34) л/(мин·м²) в группе ФКр и 2,97 (2,56–3,46) л/(мин·м²) в группе плацебо, $p = 0,236$. На всех остальных этапах исследования (в начале операции, через 5 мин после окончания ИК, через 6 ч после поступления в ОРИТ) значения СИ также не имели значимых различий в группах (рис. 2).

При оценке других параметров гемодинамики, таких как срдЛА и ДЗЛК, также не выявили значимых межгрупповых различий на всех этапах исследования. Количество пациентов, нуждавшихся в инотропной и вазопрессорной поддержке, составило 64 (88,9 %) в группе плацебо и 59 (88,1 %) в группе ФКр, $p = 0,695$. При оценке ВИИ после окончания ИК, на 1-е, 2-е и 3-е сут. после операции не обнаружили статистически значимой разницы между группами ФКр и плацебо (рис. 2).

Потребность в дефибриляции после снятия зажима с аорты, нарушения ритма сердца (предсердные/желудочковые), а также потребность в инотропных и вазопрессорных препаратах не имели значимых различий между группами (табл. 4).

Данные по остальным вторичным конечным точкам представлены в табл. 4. Длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и сроки госпитализации не имели статистически значимых различий между группами. Летальный исход в течение 30 дней после операции развился у 2 пациентов в группе фосфокреатина.

При проведении логистического регрессионного анализа вероятным предиктором потребности в инотропных и вазопрессорных препаратах являлась продолжительность ИК (рис. 3). Также наблюдалась статистически значимая связь между повышением уровня тропонина через 6 ч после ИК и потребностью в вазопрессорной и инотропной поддержке.

Табл. 4. Характеристика периоперационного периода

Показатель	Плацебо, n = 72	Фосфокреатин, n = 67	Различие (95% доверительный р интервал)	р
Потребность в дефибрилляции после снятия зажима с аорты, n (%)	24 (33,3)	29 (43,3)	-10,0 (-27,5–7,6)	0,227
Фибрилляция желудочков, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0–0)	> 0,999
Желудочковая тахикардия, n (%)	0 (0)	1 (1,5)	-1,5 (-5,8–2,9)	0,482
Вазоинотропный индекс в конце операции	6 (2,0–12,3)	5 (2,4–9,3)	1 (-1,0–2,5)	0,517
Потребность в вазопрессорных/инотропных препаратах, n (%)	64 (88,9)	59 (88,1)	0,8 (-11,2–12,9)	0,692
Продленная инотропная/вазопрессорная поддержка (> 3 сут.), n (%)	6 (8,3)	6 (9,0)	-0,6 (-11,4–10,2)	0,916
Креатинин исходно, мкмоль/л	92 (80,0–102,3)	95 (86–100)	-3 (-8–1)	0,132
Креатинин на 1-е сут. п/о, мкмоль/л	93,5 (81,3–113,5)	101 (88–116)	-7,5 (-15–1)	0,065
Креатинин на 2-е сут. п/о, мкмоль/л	87 (72–102)	95 (84–111)	-8 (-18,0–0,3)	0,065
Острое повреждение почек, n (%)	8 (11,1)	11 (16,4)	-5,3 (-18,2–7,6)	0,363
Заместительная почечная терапия, n (%)	0 (0)	2 (3,0)	-3 (-8,5–2,5)	0,231
Искусственная вентиляция легких, ч	7 (5,0–12,3)	6 (4–11)	1 (-1–2)	0,352
Впервые возникшая фибрилляция предсердий, n (%)	26 (36,1)	22 (32,8)	3,3 (-14,0–20,5)	0,685
Продолжительность пребывания в ОРИТ, ч	17 (16–20)	18 (16–20)	-1 (-1,5–1,0)	0,601
Продолжительность госпитализации, дни	14 (11–16)	13 (11–15)	1 (-1–3)	0,602
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (4,2)	1 (1,5)	2,7 (-4,2–9,6)	0,621
Неврологическое осложнение I типа, n (%)	0 (0)	1 (1,5)	-1,5 (-5,8–2,9)	0,482
Неврологическое осложнение II типа, n (%)	6 (8,3)	10 (14,9)	-6,6 (-18,7–5,5)	0,224
30-дневная смертность, n (%)	0 (0)	2 (3)	-3 (-8,5–2,5)	0,231

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; п/о — после операции. Данные представлены как медиана (25-й–75-й процентиля) или количество (доли в процентах). Различия представлены в виде разности медиан с 95% доверительным интервалом Ходжеса – Лемана для непрерывных переменных или как разница рисков с 95% доверительным интервалом для бинарных исходов.

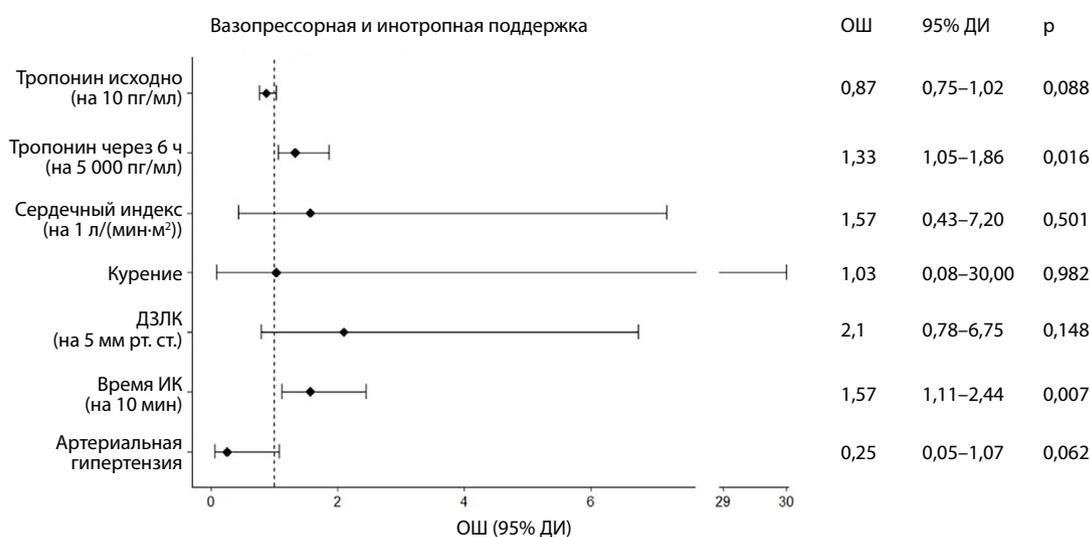


Рис. 3. Предикторы потребности в инотропных и вазопрессорных препаратах по результатам многофакторной логистической регрессии

Примечание. ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ДИ — доверительный интервал; ИК — искусственное кровообращение; ОШ — отношение шансов.

Обнаружили корреляцию между повышенным уровнем тропонина на 2-е сут. после вмешательства и развитием ОПП, а также длительной послеоперационной госпитализацией. Выявили статистически значимую связь между ВИИ и такими осложнениями, как ОПП (ВИИ после ИК), послеоперационная ФП (ВИИ на 1-е и 2-е послеоперационные сутки). Индекс массы тела являлся предиктором ОПП, потребности в продленной ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ. Фактором риска послеоперационной ФП была низкая предоперационная фракция выброса левого желудочка. Кроме этого предоперационная ФП была предиктором неврологических осложнений II типа. Помимо перечисленных дополнительными факторами риска ОПП являлись исходные значения ДЗЛК через 6 ч после ИК. Высокие показатели срдЛА после ИК были предикторами длительного пребывания в ОРИТ и продленной госпитализации (табл. 5).

Для выявления статистической значимости и точек разделения параметров построили ROC-кривые зависимости потребности в заместительной почечной терапии от предоперационного СИ, а также влияния исходного срдЛА на частоту ОПП (рис. 4). Обнаружили следующую статистически значимую связь: значения СИ $1,26 \text{ л}/(\text{мин}\cdot\text{м}^2)$ и ниже являлись предиктором потребности в заместительной почечной терапии с чувствительностью 100 % и специфичностью 94 % (AUC 0,96, $p = 0,005$). Всего было 13 пациентов, исходное значение СИ у которых составляло $1,26 \text{ л}/(\text{мин}\cdot\text{м}^2)$ и менее. Также выявили следующую статистически значимую корреляцию: срдЛА 24 мм рт. ст. и выше было предиктором почечной дисфункции с чувствительностью 92 % и специфичностью 52 % (AUC 0,78, $p = 0,002$). Всего насчитывалось 43 пациента с исходным показателем срдЛА 24 мм рт. ст. и выше.

В течение 1 года после рандомизации в группе плацебо имел место 1 летальный исход (1,4 %), в группе ФКр — 3 (4,5 %) (отношение рисков (ОР) 3,27; 95% ДИ 0,34–31,58, $p = 0,275$ (здесь и далее для модели пропорциональных рисков Кокса)). Через 2 года летальность в группе плацебо составила 3 пациента (4,2 %), в группе ФКр — 4 пациента (6,0 %) (ОР 1,46; 95% ДИ 0,33–6,52, $p = 0,620$). Через 3 года в группе плацебо — 6 (8,3 %), в группе ФКр — 6 (9,0 %) (ОР 1,10; 95% ДИ 0,35–3,40, $p = 0,873$) (рис. 5).

Обсуждение

Впервые кардиопротективные свойства ФКр описаны в экспериментальной работе, в которой показано, что добавление экзогенного ФКр защищает миокард от ишемического повреждения [21].

Авторы первого клинического исследования, проведенного в 1987 г., продемонстрировали, что добавление ФКр к кардиоплегическому раствору приводит к более эффективному восстановлению синусового ритма и меньшей потребности в дефибрилляции [22]. В дальнейших многочисленных клинических исследованиях установлено, что введение экзогенного ФКр снижает частоту периоперационной ишемии миокарда, потребность интраоперационного использования инотропных препаратов [23–25], улучшает частоту спонтанного восстановления сердечной деятельности после снятия зажима с аорты [26; 27]. Положительное влияние ФКр в контексте снижения количества послеоперационных осложнений отмечено у больных как ишемической болезнью сердца [23; 28], так и клапанной патологией [13; 24].

По данным метаанализа 41 рандомизированного клинического исследования, в котором оценивалось влияние ФКр на выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и после кардиохирургических операций, использование ФКр снижало смертность от всех причин по сравнению с контрольной группой [17]. Авторы другого метаанализа установили, что добавление ФКр к кардиоплегическому раствору и/или его внутривенное введение уменьшало степень повреждения миокарда, потребность в инотропных препаратах, частоту нарушений ритма сердца и увеличивало фракцию выброса левого желудочка [18]. У пациентов, получавших ФКр, также отмечалась более высокая частота спонтанного восстановления сердечной деятельности после снятия зажима с аорты. Среди ограничений вышеуказанных метаанализов стоит отметить включение клинических исследований низкого методологического качества с гетерогенной популяцией больных. Таким образом, положительный эффект экзогенного добавления ФКр наблюдался в работах с высоким риском систематической ошибки.

В отличие от авторов перечисленных исследований, мы не обнаружили статистически значимой разницы в послеоперационных значениях тропонина I, потребности в инотропных препаратах, гемодинамических данных, а также спектре послеоперационных осложнений. Первичной конечной точкой была концентрация тропонина I на 1-е сут. после операции, что соответствует периоду наличия пиковых концентраций данного лабораторного показателя после вмешательств на сердце [29]. Отличие полученных нами результатов от ранее опубликованных может быть обусловлено рандомизированным дизайном

Табл. 5. Одно- и многофакторный анализ предикторов послеоперационных осложнений

Осложнение	Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Острое повреждение почек	Группа ФКр	1,57 (0,59–4,32)	0,362	7,45 (0,98–121,51)	0,053
	ИМТ (на 1 кг/м ²)	0,82 (0,69–0,94)	0,004	0,58 (0,34–0,83)	< 0,001
	ВИИ после ИК (на 5 баллов)	1,64 (1,23–2,30)	< 0,001	2,41 (1,02–6,94)	0,044
	срДЛА исходно (на 5 мм рт. ст.)	1,46 (1,12–1,96)	0,006	1,53 (0,95–2,67)	0,079
	Время ИК (на 10 мин)	1,15 (1,02–1,31)	0,028	1,08 (0,74–1,49)	0,678
	срДЛА через 6 ч (на 10 мм рт. ст.)	1,56 (1,05–2,40)	0,028	0,57 (0,21–1,28)	0,182
	ДЗЛК через 6 ч (на 5 мм рт. ст.)	2,84 (1,16–7,73)	0,021	7,95 (1,24–110,47)	0,027
	Тропонин исходно (на 10 пг/мл)	0,93 (0,70–1,07)	0,407	0,72 (0,23–1,14)	0,291
Послеоперационная фибрилляция предсердий	Тропонин на 2-е сут. п/о (на 5 000 пг/мл)	1,39 (1,08–1,81)	0,010	2,02 (1,13–4,80)	0,014
	Группа ФКр	0,86 (0,43–1,74)	0,685	1,11 (0,46–2,70)	0,821
	Предоперационная ФВ ЛЖ (на 5 %)	0,76 (0,62–0,91)	0,003	0,70 (0,54–0,89)	0,002
	ВИИ на 1-е сут. п/о (на 5 баллов)	1,22 (1,03–1,54)	0,015	1,23 (1,01–1,70)	0,038
	ВИИ на 2-е сут. п/о (на 5 баллов)	2,36 (1,47–4,09)	< 0,001	1,75 (1,08–3,22)	0,012
	Тропонин исходно (на 10 пг/мл)	1,07 (0,97–1,19)	0,169	1,03 (0,94–1,16)	0,519
Неврологические осложнения II типа	СИ исходно (на 1 л/(мин·м ²))	0,42 (0,19–0,84)	0,012	0,63 (0,28–1,30)	0,215
	срДЛА после ИК (на 5 мм рт. ст.)	1,61 (1,04–2,56)	0,032	1,28 (0,76–2,17)	0,360
	Группа ФКр	1,93 (0,67–5,98)	0,222	2,58 (0,66–12,15)	0,175
	Предоперационная ФП	5,92 (1,80–26,8)	0,003	5,56 (1,27–32,87)	0,022
	срДЛА после ИК (на 5 мм рт. ст.)	1,50 (1,08–2,15)	0,015	1,34 (0,89–2,11)	0,161
	ДЗЛК исходно (на 5 мм рт. ст.)	1,72 (0,86–3,50)	0,121	2,03 (0,88–5,38)	0,100
Продленная искусственная вентиляция легких (> 12 ч)	Креатинин исходно (на 10 мкмоль/л)	1,33 (0,94–1,91)	0,111	1,21 (0,74–2,01)	0,446
	Группа ФКр	0,92 (0,41–2,08)	0,849	0,93 (0,33–2,60)	0,888
	ИМТ (на 1 кг/м ²)	0,87 (0,77–0,97)	0,013	0,84 (0,72–0,97)	0,014
	ВИИ после ИК (на 5 баллов)	1,47 (1,14–1,98)	0,002	1,19 (0,79–1,82)	0,403
	Тропонин исходно (на 10 пг/мл)	1,04 (0,94–1,15)	0,379	1,06 (0,94–1,17)	0,327
	СИ через 6 ч (на 1 л/(мин·м ²))	1,69 (0,99–2,95)	0,055	1,61 (0,89–2,98)	0,117
Период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии > 3 сут.	срДЛА через 6 ч после ИК (на 5 мм рт. ст.)	1,60 (1,17–2,26)	0,003	0,96 (0,72–1,29)	0,805
	Группа ФКр	1,08 (0,35–3,34)	0,887	0,81 (0,20–3,20)	0,763
	ИМТ (на 1 кг/м ²)	0,75 (0,60–0,91)	0,002	0,76 (0,57–0,93)	0,005
	ВИИ после ИК (на 5 баллов)	1,37 (1,07–1,86)	0,014	0,75 (0,40–1,29)	0,312
	Тропонин исходно (на 10 пг/мл)	0,91 (0,63–1,08)	0,391	0,86 (0,53–1,09)	0,312
	срДЛА после ИК (на 5 мм рт. ст.)	1,55 (1,07–2,33)	0,019	1,71 (1,15–2,69)	0,008
Длительность госпитализации > 30 сут.	Группа ФКр	0,71 (0,09–4,40)	0,707	0,59 (0,02–8,03)	0,693
	ИМТ (на 1 кг/м ²)	0,63 (0,37–0,90)	0,006	0,75 (0,37–1,11)	0,182
	ВИИ после ИК (на 5 баллов)	1,70 (1,21–2,79)	0,002	1,54 (0,66–4,22)	0,315
	Время ИК (на 10 мин)	1,34 (1,11–1,68)	0,003	1,26 (0,94–1,77)	0,117
	срДЛА после ИК (на 5 мм рт. ст.)	2,16 (1,13–5,28)	0,018	2,33 (1,12–6,57)	0,023
	Тропонин исходно (на 10 пг/мл)	0,90 (0,40–1,13)	0,571	0,80 (0,24–1,17)	0,390
	Тропонин на 2-е сут. п/о (на 5 000 пг/мл)	1,56 (1,06–2,29)	0,026	1,60 (1,07–2,43)	0,024

Примечание. ВИИ — вазоинотропный индекс; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ДИ — доверительный интервал; ИК — искусственное кровообращение; ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; п/о — после операции; СИ — сердечный индекс; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФКр — фосфокреатин; ФП — фибрилляция предсердий. Данные представлены как отношение шансов (95% доверительный интервал).

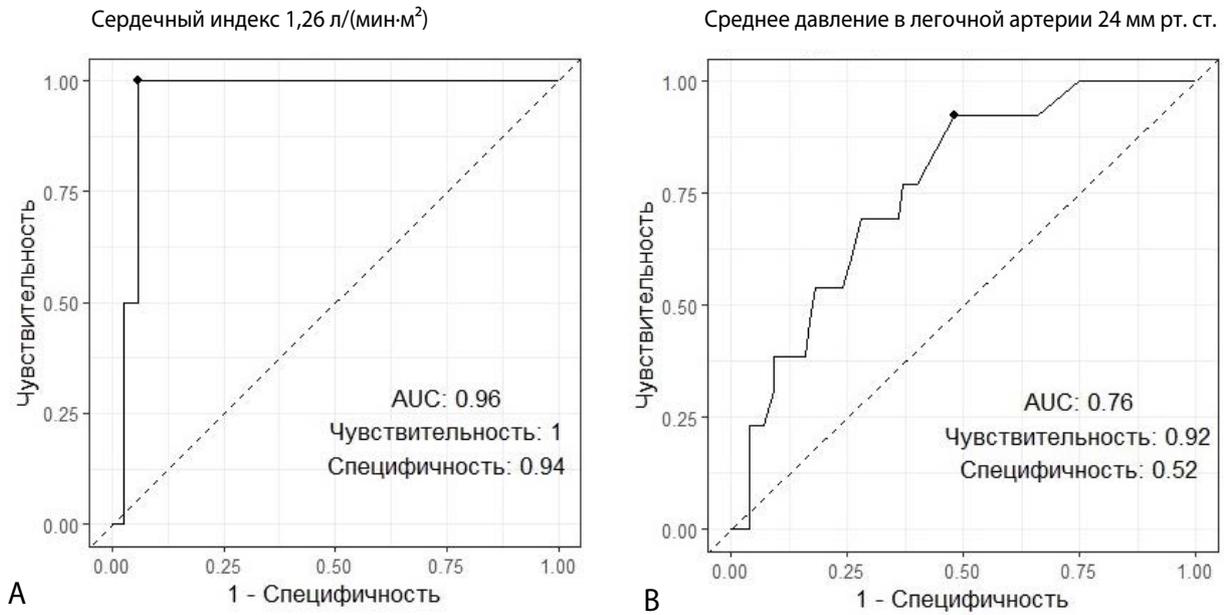


Рис. 4. ROC-кривые: прогностической значимости предоперационного значения сердечного индекса по отношению к потребности в заместительной почечной терапии (А); прогностической значимости предоперационного значения среднего давления в легочной артерии по отношению к развитию почечной дисфункции (В)

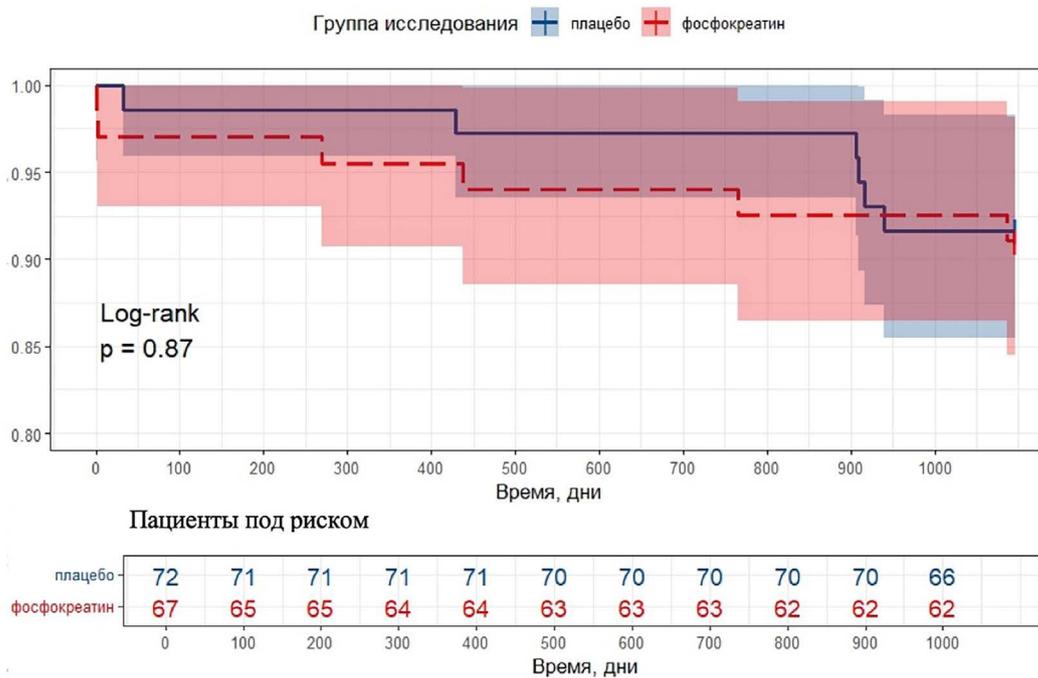


Рис. 5. Кривые Каплана – Мейера для исследуемых групп пациентов

исследования. Также в большинстве предыдущих работ с целью защиты миокарда использовались обычные кристаллоидные растворы для кардиopleгии. Согласно протоколу нашего исследования, пациенты с целью кардиопротекции получали Кустодиол, приближенный к внутриклеточному ионному составу и являющийся одним из наиболее эффективных способов защиты миокарда у больных, оперируемых на клапанах сердца [30].

Наши данные согласуются с ранее проведенным рандомизированным исследованием у пациентов с коррекцией клапанной патологии, которым назначали ФКр [31]. Однако в вышеуказанной работе исключались пациенты, которым требовалась радиочастотная абляция в связи с имеющейся ФП. ФП — наиболее частая аритмия у лиц с клапанными пороками сердца. Риск ее развития при медикаментозном лечении патологии митрального клапана к 5 годам составляет около 15–21%, а к 10 годам — 42–54 % [32]. Частота встречаемости ФП у больных выраженным стенозом аортального клапана — 15 % случаев [33]. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с клапанными пороками сердца, сопутствующую хирургическую абляцию предсердий во время операций на клапанах сердца следует выполнять с целью удержания или восстановления синусового ритма, а также для профилактики тромбоэмболических осложнений (класс 2а, уровень доказательности В) [34]. Также известно, что превентивная абляция предсердий у лиц с пороками митрального клапана и атриомегалией является безопасной и эффективной процедурой и позволяет уменьшить риск ФП в 1,6 раза в течение 3 мес. после операции [35; 36]. В связи с этим представляется актуальным оценить протективные возможности экзогенного ФКр при наличии дополнительного повреждающего миокард фактора в виде радиочастотной абляции.

Другим важным аспектом нашей работы являлась оценка безопасности использования экзогенного ФКр у пациентов с многоклапанной коррекцией в условиях ИК. Одним из возможных осложнений, связанных с назначением ФКр, может быть почечная недостаточность, с учетом того что креатин метаболизируется до креатинина, который затем выводится с мочой. Однако полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой разницы в течении послеоперационного периода, в том числе и в количестве случаев почечной дисфункции. Также мы не обнаружили значимых различий между группами по частоте развития ОПП и потребности в заместительной почечной терапии.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение ФКр у данной категории пациентов не оказывает негативного влияния на почечную функцию.

В ходе исследования мы выявили факторы риска послеоперационных осложнений у пациентов, которым планируется многоклапанная коррекция в условиях ИК. Длительность ИК наряду с концентрацией тропонина I через 6 ч после ИК являлись предикторами потребности в инотропных препаратах. Эти результаты согласуются с данными мировой литературы [37; 38].

В настоящий момент для объективной оценки объема инотропной/вазопрессорной поддержки в кардиохирургии используется ВИИ как наиболее исследованный и валидированный показатель. В доступной литературе убедительно продемонстрированы возможности данного индекса в прогнозировании послеоперационных осложнений и клинических исходов [19]. В нашем исследовании ВИИ статистически значимо коррелировал с такими осложнениями, как ОПП и послеоперационная фибрилляция предсердий.

При оценке параметров гемодинамики мы выявили, что предоперационные значения СИ (1,26 л/(мин·м²)) и срДЛА являются прогностическими факторами потребности в заместительной почечной терапии и развития почечной дисфункции соответственно. Схожие данные получены в исследовании M. Pieri и соавт., которые выявили у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса больше случаев острой почечной недостаточности наряду с более высокими показателями летальности [39]. D.P. Borde и соавт. установили, что наличие исходной легочной гипертензии негативно влияет на показатели ранней выживаемости у кардиохирургических пациентов, а также приводит к почечной дисфункции [40].

Мы не нашли исследований, в которых проводилась оценка влияния экзогенного ФКр на отдаленную выживаемость кардиохирургических больных. В недавно опубликованном крупном проспективном исследовании BYHEART у пациентов с хронической сердечной недостаточностью включение в комплексное лечение экзогенного ФКр позволило улучшить клинико-функциональный статус, качество жизни и обратное ремоделирование миокарда левого желудочка в течение 6 мес. наблюдения [41]. В нашем анализе нам не удалось обнаружить статистически значимой разницы в выживаемости в течение 3 лет после операции при использовании экзогенного ФКр у лиц, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

Ограничения

В связи с пилотным дизайном исследования мы не производили расчет размера необходимой выборки пациентов. В группе ФКр было больше женщин, чем в группе плацебо, однако данные последних обзоров свидетельствуют об отсутствии убедительного влияния пола на выживаемость после операций на митральном [42] и аортальном клапанах [43]. Можно также утверждать, что доза ФКр, использованная в нашем исследовании, была недостаточной для достижения кардиопротективного эффекта, тем не менее пациентам суммарно вводили 13 г ФКр в периоперационном периоде, что было больше, чем в ранее опубликованных работах [17].

Заключение

Мы не обнаружили дополнительного кардиопротективного эффекта и снижения концентрации тропонина I при интраоперационном использовании ФКр в сочетании с кардиopleгией Кустодиолом при операциях на клапанах сердца в условиях ИК. Не выявили связи с влиянием экзогенного ФКр на гемодинамические параметры и потребность в использовании инотропных/вазопрессорных препаратов в периоперационном периоде у больных высокого кардиохирургического риска. Не обнаружили влияния интраоперационного использования ФКр у пациентов при хирургической коррекции пороков клапанов сердца в условиях ИК на основные клинические исходы и отдаленную (3 года) выживаемость. Тем не менее применение экзогенного ФКр как фармакологического адъюванта в исследовании не было связано с увеличением осложнений послеоперационного периода.

Список литературы / References

- Fellahi J.L., Gué X., Richomme X., Monier E., Guillou L., Riou B. Short- and long-term prognostic value of postoperative cardiac troponin I concentration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. 2003;99(2):270-274. PMID: 12883398. <https://doi.org/10.1097/00000542-200308000-00007>
- Croal B.L., Hillis G.S., Gibson P.H., Fazal M.T., El-Shafei H., Gibson G., Jeffrey R.R., Buchan K.G., West D., Cuthbertson B.H. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation*. 2006;114(14):1468-1475. PMID: 17000912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602370>
- Lurati Buse G.A., Koller M.T., Grapow M., Bolliger D., Seeberger M., Filipovic M. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery — a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(2):399-406. PMID: 19699102. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.054>
- Kitzenberg D., Colgan S.P., Glover L.E. Creatine kinase in ischemic and inflammatory disorders. *Clin Transl Med*. 2016;5(1):31. PMID: 27527620; PMCID: PMC4987751. <https://doi.org/10.1186/s40169-016-0114-5>
- Nascimben L., Ingwall J.S., Pauletto P., Friedrich J., Gwathmey J.K., Saks V., Pessina A.C., Allen P.D. Creatine kinase system in failing and nonfailing human myocardium. *Circulation*. 1996;94(8):1894-1901. PMID: 8873665. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.8.1894>
- Clarke K., O'Connor A.J., Willis R.J. Temporal relation between energy metabolism and myocardial function during ischemia and reperfusion. *Am J Physiol*. 1987;253(2 Pt 2):H412-H421. PMID: 3618814. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1987.253.2.H412>
- Bessman S.P. The creatine phosphate energy shuttle — the molecular asymmetry of a "pool". *Anal Biochem*. 1987;161(2):519-523. PMID: 3578809. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(87\)90483-0](https://doi.org/10.1016/0003-2697(87)90483-0)
- Bessman S.P., Carpenter C.L. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annu Rev Biochem*. 1985;54:831-862. PMID: 3896131. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.004151>
- Lygate C.A., Bohl S., ten Hove M., Faller K.M., Ostrowski P.J., Zervou S., Medway D.J., Aksentijevic D., Sebag-Montefiore L., Wallis J., Clarke K., Watkins H., Schneider J.E., Neubauer S. Moderate elevation of intracellular creatine by targeting the creatine transporter protects mice from acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2012;96(3):466-475. PMID: 22915766; PMCID: PMC3500046. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs272>
- Thelin S., Hultman J., Ronquist G., Juhlin C., Hansson H.E., Lindgren P.G. Improved myocardial protection by creatine phosphate in cardioplegic solution. An *in vivo* study in the pig during normothermic ischemia. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;35(3):137-142. PMID: 2442831. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1020217>
- Spindler M., Meyer K., Strömer H., Leupold A., Boehm E., Wagner H., Neubauer S. Creatine kinase-deficient hearts exhibit increased susceptibility to ischemia-reperfusion injury and impaired calcium homeostasis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(3):H1039-H1045. PMID: 15105171. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01016.2003>
- ten Hove M., Lygate C.A., Fischer A., Schneider J.E., Sang A.E., Hulbert K., Sebag-Montefiore L., Watkins H., Clarke K., Isbrandt D., Wallis J., Neubauer S. Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanidinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice. *Circulation*. 2005;111(19):2477-2485. PMID: 15883212. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000165147.99592.01>
- Жидков И.Л., Иванов В.А., Кожевников В.В., Чарная М.А., Мухамедзянова А.Р., Трекова Н.А. Интраоперационная защита миокарда внеклеточными кардиopleгическими растворами у пациентов с патологией клапанов сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2007;23(2):38-42. Zhidkov I.L., Ivanov V.A., Kozhevnikov V.A., Charnaya M.A., Mukhamedzyanova A.R., Trekova N.A. Intraoperative myocardial protection with extracellular cardioplegic solutions in patients with cardiac valve diseases. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2007;23(2):38-42. (In Russ.) PMID: 17563998.
- Ковалев С.А., Белов В.Н., Осипова О.А. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической ре-

- васкуляризации миокарда. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8(4):314-317.
- Kovalev S.A., Belov V.N., Osipova O.A. The effectiveness of phosphocreatine in patients with ischemic heart disease and heart failure after surgical revascularization. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2015;8(4):314-317. (In Russ.)
15. Шестакова Л.Г. Кардиопротекторная эффективность экзогенного фосфокреатина после глобальной ишемии при операциях на открытом сердце у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка: сравнительное исследование. *Кардиология в Беларуси*. 2023;15(1):58-70. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.1.012>
- Shestakova L.G. Cardioprotective efficacy of exogenous phosphocreatine after global ischemia in open heart surgery in patients with reduced left ventricular ejection fraction: a comparative study. *Cardiology in Belarus*. 2023;15(1):58-70. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.1.012>
16. Малыгин А.С., Демидова М.А., Ломиворотов В.В. Сравнительная клинко-экономическая оценка применения фосфокреатина (Неотона) при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):83-89.
- Malygin A.S., Demidova M.A., Lomivorotov V.V. Comparative clinical and economic evaluation of phosphocreatine (Neoton) administration during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(1):83-89. (In Russ.)
17. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V.V., Likhvantsev V., Ma J., De Simone F., Fominskiy E. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):637-646. PMID: 27318357. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw171>
18. Mingxing F., Landoni G., Zangrillo A., Monaco F., Lomivorotov V.V., Hui C., Novikov M., Nepomniashchikh V., Fominskiy E. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):762-770. PMID: 29409711. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.07.024>
19. Belletti A., Lerosse C.C., Zangrillo A., Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility, and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(10):3067-3077. PMID: 33069558. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117>
20. Ueno K., Shiokawa N., Takahashi Y., Nakae K., Kawamura J., Imoto Y., Kawano Y. Kidney Disease: Improving Global Outcomes in neonates with acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(2):167-173. PMID: 31677063. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01805-7>
21. Marshall R.J., Parratt J.R. Reduction in ventricular arrhythmias following acute coronary artery ligation in the dog after the administration of creatine phosphate. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1974;281(4):437-441. PMID: 4275263. <https://doi.org/10.1007/BF00499438>
22. Semenovskiy M.L., Shumakov V.I., Sharov V.G., Mogilevskiy G.M., Asmolovskiy A.V., Makhotina L.A., Saks V.A. Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94(5):762-769. PMID: 3312824.
23. Бараев О.В., Зотов А.С., Ильин М.В., Смирнова В.П., Цыбин Н.В. Результаты применения экзогенного креатинфосфата при операциях аортокоронарного шунтирования с экстракорпоральным кровообращением у пациентов со сниженными резервами миокарда. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;7(4):25-28.
- Barayev O.V., Zotov A.S., Ilyin M.V., Smirnova V.P., Tsybin N.V. Results of exogenous phosphocreatine use in coronary artery bypass surgery using extracorporeal circulation system in patients with reduced myocardial flow reserves. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra imeni N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2012;7(4):25-28. (In Russ.)
24. Xiao-qian D. Effect of creatine phosphate on myocardial ischemia-reperfusion in type 2 diabetic patients undergoing cardiac valve replacement. *The Journal of Clinical Anesthesiology*. 2015;(1):9-11.
25. Hu-shan A., Jian-lin S., Chang-ying L. Effect of large dose creatine phosphate on myocardial ischemia-reperfusion injury in patients undergoing cardiac valve replacement. *Chinese Journal of Anesthesiology*. 2010;30:344-346.
26. Thorelius J., Thelin S., Ronquist G., Halden E., Hansson H.E. Biochemical and functional effects of creatine phosphate in cardioplegic solution during aortic valve surgery — a clinical study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;40(1):10-13. PMID: 1631861. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1020103>
27. Cheng S.X., Hu Q.H. Cardioprotective effect of exogenous phosphocreatine in patients undergoing open heart surgery. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2001;26:353-355. PMID: 12536735.
28. Guo-han C., Jian-hua G., Xuan H., Jinyi W., Rong L., Zhong-min L. Role of creatine phosphate as a myoprotective agent during coronary artery bypass graft in elderly patients. *Coron Artery Dis*. 2013;24(1):48-53. PMID: 23114287. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32835aab95>
29. Tevaearai Stahel H.T., Do P.D., Klaus J.B., Gahl B., Locca D., Göber V., Carrel T.P. Clinical relevance of troponin T profile following cardiac surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:182. PMID: 30619889; PMCID: PMC6301188. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00182>
30. Gaudino M., Pragliola C., Anselmi A., Pieroni M., De Paulis S., Leone A., De Caterina A.R., Massetti M. Randomized trial of HTK versus warm blood cardioplegia for right ventricular protection in mitral surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2013;47(6):359-367. PMID: 24053647. <https://doi.org/10.3109/14017431.2013.836241>
31. Lomivorotov V., Merekin D., Fominskiy E., Ponomarev D., Bogachev-Prokophiev A., Zalesov A., Cherniavskiy A., Shilova A., Guvakov D., Lomivorotova L., Lembo R., Landoni G. Myocardial protection with phosphocreatine in high-risk cardiac surgery patients: a randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2023;23(1):389. PMID: 38030971; PMCID: PMC10685505. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02341-4>
32. Ad N., Henry L., Massimiano P., Pritchard G., Holmes S.D. The state of surgical ablation for atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol*. 2013;28(2):170-180. PMID: 23295553. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32835ced9c>
33. Rudolph T.K., Messika-Zeitoun D., Frey N., Thambyrajah J., Serra A., Schulz E., Maly J., Aiello M., Lloyd G., Bortone A.S., Clerici A., Delle-Karth G., Rieber J., Indolfi C., Mancone M., Belle L., Lauten A., Arnold M., Bouma B.J., Lutz M., Steeds R.P. Impact of selected comorbidities on the presentation and management of aortic stenosis. *Open Heart*. 2020;7(2):e001271. PMID: 32709699; PMCID: PMC7380845. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001271>

34. Gillinov M., Moskowitz A.J., Argenziano M. Surgical ablation for atrial fibrillation. *New Engl J Med.* 2015;373(5):484. PMID: 26222570. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1506893>
35. Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Пивкин А.Н., Шарифулин Р.М., Афанасьев А.В., Овчаров М.А., Караськов А.М. Среднеотдаленные результаты профилактической абляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией: пилотное рандомизированное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(2):98-107. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-98-107>
Bogachev-Prokophiev A.V., Sapegin A.V., Pivkin A.N., Sharifulin R.M., Afanasyev A.V., Ovcharov M.A., Karaskov A.M. Preventive AF ablation in patients with mitral valve lesion and left atrium enlargement: 3-month follow-up results. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(2):98-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-2-98-107>
36. Железнев С.И., Богачев-Прокофьев А.В., Емешкин М.И., Караськов А.М. Отдаленные результаты хирургического лечения фибрилляции предсердий у больных с приобретенными пороками митрального клапана. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2014;18(1):5-10. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2014-1-5-10>
Zheleznev S.I., Bogachev-Prokofiev A.V., Yemeshkin M.I., Karaskov A.M. Long-term results of surgical treatment of atrial fibrillation in patients with mitral valve disease. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2014;18(1):5-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2014-1-5-10>
37. Royster R.L., Butterworth J.F. 4th, Prough D.S., Johnston W.E., Thomas J.L., Hogan P.E., Case L.D., Gravlee G.P. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg.* 1991;72(6):729-736. PMID: 1827965. <https://doi.org/10.1213/00000539-199106000-00002>
38. Яновская И.М., Мандель И.А., Клыпа Т.В., Колышкина Н.А., Марей И.С., Зотов А.С., Баклаушев В.П. Диагностическая значимость высокочувствительных тропонинов в кардиохирургии. *Клиническая практика.* 2022;13(3):32-42. <https://doi.org/10.17816/clinpract111002>
39. Yanovskaya I.M., Mandel I.A., Klypa T.V., Kolyshkina N.A., Marei I.S., Zotov A.S., Baklaushev V.P. Diagnostic significance of highly sensitive troponins in cardiac surgery. *Journal of Clinical Practice.* 2022;13(3):32-42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/clinpract111002>
39. Pieri M., Belletti A., Monaco F., Pisano A., Musu M., Dalessandro V., Monti G., Finco G., Zangrillo A., Landoni G. Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):97. PMID: 27760527; PMCID: PMC5069974. <https://doi.org/10.1186/s12871-016-0271-5>
40. Borde D.P., Asegaonkar B., Khade S., Puranik M., George A., Joshi S. Impact of preoperative pulmonary arterial hypertension on early and late outcomes in patients undergoing valve surgery for rheumatic heart disease. *Indian J Anaesth.* 2018;62(12):963-971. PMID: 30636798; PMCID: PMC6299764. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_374_18
41. Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафиуллина А.А. Эффективность неона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):5276. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5276>
Tereshchenko S.N., Cheremisina I.A., Safullina A.A. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):5276. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5276>
42. Liu K., Ye Q., Zhao Y., Zhao C., Song L., Wang J. Sex differences in the outcomes of degenerative mitral valve repair. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;29(4):192-199. PMID: 36908120; PMCID: PMC10466113. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.22-00210>
43. Hamed O., Persson P.J., Engel A.M., McDonough S., Smith J.M. Gender differences in outcomes following aortic valve replacement surgery. *Int J Surg.* 2009;7(3):214-217. PMID: 19332158. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.03.005>