

*На правах рукописи*

**ПЕТРОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА**  
**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ**  
**В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**  
**У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

1.5.4. Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Краснодар – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Никулина Дина Максимовна;**  
доктор медицинских наук, доцент  
**Шашин Сергей Александрович.**

**Официальные оппоненты:**

**Тихазе Алла Карловна,** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел биохимии свободнорадикальных процессов Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, главный научный сотрудник;

**Алабовский Владимир Владимирович,** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой;

**Гильманов Александр Жанович,** доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лабораторной диагностики Института дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 17 мая 2022 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.014.02  
доктор медицинских наук,  
профессор



Лапина Наталья Викторовна

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** До настоящего времени доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности остается высокой и, в среднем, составляет по максимуму около 40% [Л.А. Бокерия и соавт., 2019; Д.Г. Тарасов и соавт., 2019; Д.В. Дедов и соавт., 2020]. Во время эпидемий гриппа доля смертей от ССЗ составляет 47%, а среди больных с коронавирусной инфекцией по данным «НМИЦ кардиологии» Минздрава России смертность была выше почти в 3 раза [С.А. Бойцов, 2021]. Развитие сердечно-сосудистой хирургии позволило существенно изменить показатели инвалидизации и смертности у больных с этой патологией. Наиболее значимой проблемой, несмотря на достигнутые успехи, остается развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, частота развития у кардиохирургических больных послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) достигает до 25%, - геморрагических и тромбоемболических осложнений до 28%, - инфекций до 31% [Д.А. Попов и соавт., 2019; Ю.В. Вахненко и соавт., 2020; Р.Н. Комаров и соавт., 2020; Ф.У. Курбанова и соавт., 2020]. А причинами их развития часто является неадекватное прогнозирование и несвоевременная диагностика.

Клинико-инструментальные, как основные прогностические и диагностические, методы исследования в кардиохирургической практике не всегда позволяют адекватно и своевременно оценить риск развития послеоперационных осложнений. Это обусловлено разнообразием форм сердечно-сосудистых заболеваний, наличием сопутствующей патологии, тяжестью состояния пациента, превалированием признаков сердечной недостаточности, уровнем компетенции врача, проводящего исследования.

Современная медицина все больше приобретает предиктивный и превентивный характер [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»], поэтому для практического здравоохранения особое значение имеет поиск высокоинформативных предикторов развития хронических и тяжелых заболеваний, среди которых особое внимание уделяется белковым и молекулярно-генетическим маркерам [Д.М. Никулина, 2009; Н.М. Крагальцева и соавт., 2019; Н.С. Лисютенко и соавт., 2019; О.К. Лебедева и соавт., 2020; N. Xu et al., 2020]. Также необходим мониторинг заболевания в процессе лечения с использованием известных и изучаемых показателей молекулярного патогенеза, определение которых лабораторными методами, в отличие от клинических и инструментальных, стандартизировано (за счет контроля качества) и автоматизировано (за счет внедрения в медицину автоматических аналитических систем) и практически не зависит от человеческого фактора. Известен целый ряд молекулярных показателей, отражающих разные стороны развития патологического процесса при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

В литературе показана возможность использования дооперационных уровней аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) в качестве предиктора послеоперационных ССО у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Стимулом высвобождения proBNP может быть ишемия и растяжение миокарда. Не исключают его цитопротекторный эффект [Н.В. Фурман и соавт., 2017; Z. Ge et al., 2019]. Однако пороговые значения NT-proBNP по данным ряда авторов неоднородны [Е.В. Пащенко и соавт., 2018; Т.А. Федорова и соавт., 2019; I. Andrijevic et al., 2018; G. Vergaro et al., 2018].

Маркеры сахарного диабета 2 типа являются независимыми предикторами послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных ИБС. Ряд авторов считают, что гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) имеет самостоятельное предиктивное значение в отношении послеоперационных инфекций. Показана степень зависимости риска развития инфекций от уровня HbA<sub>1c</sub> [О.К. Лебедева и соавт., 2020; А.Н. Сумин и соавт., 2018; G. Raone et al., 2019; J. Wang et al., 2020].

На сегодняшний день изучены практически все про- и противовоспалительные цитокины, маркеры системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных, и показано их значение в прогнозировании и диагностике послеоперационных осложнений у этой группы пациентов: ССО, тромбоэмболических, геморрагических и инфекционно-воспалительных осложнений [М.П. Смирнова и соавт., 2018; А.Ю. Филатова и соавт., 2020; R.G. Branco et al., 2017; W. Chan et al., 2019; T. Ris et al., 2019]. Многочисленные исследования позволили авторам выделить патогенетически значимые неспецифические маркеры воспалительного ответа у кардиохирургических больных – это интерлейкин-6 (Ил-6) и высокочувствительный СРБ (hsСРБ) [Е.В. Маркелова и соавт., 2019; P. Duchnowski et al., 2020; H. Li et al., 2020; S.R. Rasmussen et al., 2021; I. Świątkiewicz et al., 2021].

Частота развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа (ГИТ II типа) при использовании нефракционированного гепарина (НФГ) составляет до 5% [О.В. Дымова и соавт., 2017; H. Choi et al., 2019]. Заболевание характеризуется высокой летальностью из-за развития тяжелых тромбоэмболических осложнений. Для его предупреждения и лечения необходимо использовать синтетические антикоагулянты, не дающие перекрестных реакций с тромбоцитами [А.А. Купряшов и соавт., 2018; А.М. Klompas et al., 2019]. Известно, что оценка эффективности и безопасности использования антитромботических препаратов осуществляется с помощью показателей системы гемостаза [Y. He et al., 2018].

**Степень разработанности темы исследования.** Больные с осложненной формой ИБС составляют группу повышенного риска развития послеоперационных ССО [А.В. Павлов и соавт., 2015; Д.Г. Тарасов и соавт., 2019]. Среди молекулярных индикаторов развития послеоперационных

осложнений используются показатели воспаления, системы свертывания крови и стандартные биохимические лабораторные анализы.

Поиск специфических маркеров осложнений должен быть ориентирован на причину и биохимический механизм развития осложнения.

Наибольший интерес в качестве предиктора послеоперационных ССО представляет уровень NT-proBNP. Однако его прогностическое значение у данной категории больных остается не до конца изученным. Имеющиеся данные по NT-proBNP при ИБС как предиктору осложнений представлены широким диапазоном концентрации пептида. Так, Леднев П.В. с соавторами (2016) при изучении прогностического значения NT-proBNP у больных с неосложненной формой ИБС установили, что его уровень более 365 пг/мл свидетельствует о риске развития послеоперационных ССО, а другие авторы указывают на диагностический уровень от 787 до 4188 пг/мл [Е.В. Пащенко и соавт., 2018; J. Brynildsen et al., 2018; H. Li et al., 2020; X.Y. Zhao et al., 2018].

Неоднозначность пороговых значений NT-proBNP у больных с ИБС обусловлена тем, что исследования проводились при разных формах ИБС, в неоднородных группах пациентов по сопутствующей патологии, возрасту, полу, с разной степенью тяжести сердечной недостаточности и гемодинамических нарушений. Данные, имеющиеся в литературе, указывают на необходимость персонализации и детализации порогового значения NT-proBNP у пациентов с ИБС.

Анализ работ отечественных и зарубежных авторов показывает, что до настоящего времени не разработана комплексная оценка зависимости послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных от индивидуальных метаболических особенностей с определением преобладающего триггерного фактора (воспаление, изменения в системе свертывания крови, иммунопатология, сахарный диабет 2 типа и др.). В связи с этим комплексные клинические, лабораторные, биохимические, иммунологические исследования у кардиохирургических больных приобретают особую актуальность и позволяют теоретически обосновать практически значимые результаты.

Все вышеизложенное определяет цели и задачи исследования.

**Цель исследования:** формирование группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей - предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения.

**Задачи исследования:**

1. Выявить особенности изменения уровня аминотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в до- и послеоперационный период.
2. Определить дооперационные уровни гликированного гемоглобина у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа для оценки его прогностического значения.

3. Обосновать выбор и установить динамику изменения маркеров системного воспалительного ответа: интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка и ферритина (Ф) у кардиохирургических больных.

4. Определить значение показателей системы гемостаза в оценке эффективности и безопасности современных синтетических антикоагулянтов при гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа.

5. Изучить в эксперименте влияние синтетических антикоагулянтов – ДНК аптамера ингибитора тромбина и фондапаринукса натрия - на количественные и качественные показатели тромбоцитов.

6. Установить корреляционную зависимость каждого из изученных показателей от наличия послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных.

7. Охарактеризовать прогностическую картину молекулярных механизмов послеоперационных осложнений на основании функциональной или патогенетической роли использованных показателей.

8. Сформировать группы высокоинформативных лабораторных показателей молекулярных предикторов развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных.

**Научная новизна исследования.** Впервые изучены дооперационные уровни NT-proBNP у больных с осложненными формами ИБС (ИБС и постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ), ИБС и ишемическая митральная недостаточность (ИМН)). Установлено, что дооперационный уровень NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС является статистически значимым прогностическим предиктором развития ССО в раннем послеоперационном периоде. Предложены способы прогнозирования ССО у данной категории больных (Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с постинфарктной аневризмой левого желудочка, патент на изобретение РФ № 2642600 от 27.08.2019 г.; Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с ишемической митральной недостаточностью, патент на изобретение РФ № 2712629 от 27.08.2019 г.).

Уточнено прогностическое значение дооперационных уровней HbA<sub>1c</sub> у больных ИБС и СД 2 типа как предиктора развития инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде с определением его статистически значимого дооперационного уровня.

Получены оригинальные данные о прогностическом и диагностическом значении Ф в комплексе с Ил-6 и hsCRP у кардиохирургических больных. Ф и hsCRP являются статистически значимыми прогностическими и диагностическими предикторами развития экссудативного перикардита в раннем послеоперационном периоде у пациентов с подострым инфекционным эндокардитом (ИЭ). Ил-6, hsCRP и Ф являются статистически значимыми диагностическими предикторами развития пневмонии в послеоперационном периоде у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Предложен способ оценки течения послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу ХРБС (патент на изобретение РФ № 2642600 от 20.01.2017 г.). Выявлено, что у пациентов с ИБС и ишемической митральной недостаточностью (ИМН) Ил-6 и hsCRP являются статистически значимыми прогностическими предикторами развития ССО в раннем послеоперационном периоде.

Впервые изучено значение показателей гемостаза в оценке эффективности и безопасности использования современного антикоагулянта (фондапаринукса натрия) у детей ГИТ II типа после коррекции врожденных пороков сердца (ВПС). Предложен способ оценки эффективности лечения кардиохирургических больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа (патент на изобретение РФ № 2587752 от 28.01.2015 г.), прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля (патент на изобретение РФ № 2626674 от 26.04.2016 г.).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Пополнены теоретические сведения по значимости ряда молекулярных показателей в прогнозировании и диагностике послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных на основании их роли в развитии патологического процесса.

Определение пороговых значений NT-proBNP у пациентов с осложнённой формой ИБС позволило разработать способ прогнозирования развития послеоперационных ССО и алгоритм отбора пациентов на оперативное вмешательство.

Установлено значение  $HbA_{1c}$  для выявления высокого риска развития послеоперационных инфекций у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Разработан алгоритм ведения таких пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Комплексное изучение Ф, Ил-6 и hsCRP у пациентов, оперированных по поводу ИЭ, ХРБС и ИБС с ИМН, показало более высокую возможность использования маркеров воспаления в прогнозировании неблагоприятного исхода хирургического лечения ИБС и ИМН за счет разносторонней оценки состояния организма больного. На основании полученных данных разработан способ оценки течения послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу ХРБС. Установлено, что определение Ф, Ил-6 и hsCRP у кардиохирургических больных позволяет выявить пациентов с риском развития экссудативного перикардита и пневмонии, в то время как клинико-инструментальные методы исследования при данной патологии не информативны.

По показателям гемостаза (количество тромбоцитов, анти-Ха активность, антитромбин III, фибрин-мономер и Д-димер) дана оценка эффективности и безопасности использования синтетического антикоагулянта - фондапаринукса натрия у пациентов с ГИТ II типа после коррекции врожденного порока сердца. Полученные результаты исследования дали основание разработать способ прогнозирования неблагоприятного исхода и оценки эффективности и безопасности лечения ГИТ II типа у кардиохирургических больных.

Кроме того, получены экспериментальные данные о возможности использования других синтетических антикоагулянтов на примере ДНК аптамера ингибитора тромбина.

**Методология и методы исследования.** Диссертационное исследование носит выраженную практическую направленность на получение научно обоснованных результатов, обобщение которых позволяет ответить на поставленные задачи и достигнуть цели. Работа выполнена с использованием целевых и интегративных междисциплинарных подходов (биохимия, клиническая биохимия, клиническая лабораторная диагностика, сердечно-сосудистая хирургия, профилактическая медицина в части предупреждений развития осложнений), что соответствует основным методологическим принципам: комплексность, целостность, объективность, достоверность. В поэтапном выполнении исследования использованы биохимические, иммунологические, морфологические методы исследования. Среди определяемых лабораторных показателей были как обязательные по клиническому протоколу, так и дополнительные, имеющие отношение к поисковой части исследования. Также в работе имеет место статистическая методология или изучение количественных закономерностей, методы которой необходимы для статистического наблюдения, группировки и анализа полученных результатов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. NT-proBNP – неактивный продукт распада proBNP в кардиомиоцитах, и основном, левого желудочка сердца – является биохимическим маркером сердечной недостаточности и предиктором послеоперационных ССО у пациентов с осложненной формой ИБС. Его определение на дооперационном этапе позволяет выявить пациентов с высоким риском послеоперационных ССО, сократить частоту их развития и улучшить качество оказания кардиохирургической помощи больным с ССЗ.

2. Определение статистически значимых дооперационных уровней  $\text{HbA}_{1c}$  подтверждает роль этого маркера как предиктора послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с ИБС и СД 2 типа, что позволяет определить высокий риск развития послеоперационных инфекций, сократить частоту их реализации и повысить качество кардиохирургической помощи этой группе больных.

3. Высокую диагностическую ценность в прогнозе развития послеоперационных ССО у больных, оперированных по поводу ИБС и ишемической митральной недостаточности, имеют Ил-6 и hsCRP.

4. hsCRP и Ф, как маркеры острой фазы воспаления и деструкции тканей, имеют высокую диагностическую ценность в прогнозе развития послеоперационных экссудативных перикардитов у больных, оперированных по поводу инфекционного эндокардита.

5. Ил-6, hsCRP и Ф позволяют с высокой точностью прогнозировать развитие послеоперационной пневмонии у больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца.



6. У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа после коррекции врожденного порока сердца терапия фондапаринуксом натрия приводит к повышению тромбоцитов и активности антитромбина III, снижению фибрин-мономера и Д-димера.

**Степень достоверности и апробации работы.** Диссертационное исследование выполнено с применением информативных методов с большим количеством исследований и применением адекватной статистической обработки с помощью компьютерных программ STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Office Excel 2016, что обеспечило обоснованность и достоверность результатов работы, выводов и рекомендаций.

Результаты исследований были представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диабетологии и гематологии» (Санкт-Петербург, 2012), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии» (Астрахань, 2012), XVII форуме «Национальные дни лабораторной медицины» (Москва, 2013), Общероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эффективная лабораторная медицина: методы и средства анализа, способы организации и стандарты практики» (Москва, 2013), 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (Pécs, Hungary, 2013), XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Аналитическая надежность и диагностическая значимость лабораторной медицины» (Москва, 2013), Шестой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2014), XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» (Москва, 2014), Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2015, 2020, 2021), 21 IFCC-EFLM Европейском Конгрессе по клинической химии и лабораторной медицине (Париж, 2015), Научно-практическом форуме «Современная лабораторная медицина: фундаментальные основы, инновационные и передовые технологии, импортозамещение» (Астрахань, 2017), Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2018, 2019, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения фундаментальных наук – основа формирования современной медицины» (Астрахань, 2018), Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2009, 2010, 2011, 2012, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 90-летию профессора А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы» (Тюмень, 2019), Всемирном конгрессе по превентивно-предиктивной медицине (EPMA WORLD CONGRESS, Plzeň Czech Republic, 2019).

**Публикации по теме диссертации.** Всего по материалам диссертации опубликована 51 работа, в том числе 27 – в журналах, включенных в Перечень

рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и изданий, приравненных к ним, в том числе 8 работ в изданиях, индексируемых в базах данных Scopus и WoS, и 5 патентов РФ. Разработаны методические рекомендации и учебное пособие.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах биологической химии и клинической лабораторной диагностики, сердечно-сосудистой хирургии ФПО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ и в лечебном процессе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ (г. Астрахань).

**Личный вклад автора** состоял в постановке цели и формировании научных задач, научно-информационном поиске и анализе литературных данных. Самостоятельно проведены основная часть лабораторных исследований, обобщение, анализ и статистическая обработка полученных данных, внедрение в практику результатов диссертационной работы. Участие автора в написании текста диссертации, иллюстрации, формулировании выводов составляет более 90%.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 42 рисунками. Список литературы включает 383 источника, из них 216 отечественных и 167 иностранных.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований, сформулированными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр от 2008 года), и одобрена Региональным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 4 от 06 мая 2019 года. Все обследованные пациенты и родители детей с ВПС дали осознанное письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Исследования проводились на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ (г. Астрахань) и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2009 по 2019 год.

Биологическим материалом для биохимических и гематологических исследований являлась кровь, взятая у пациентов с ССЗ на дооперационном и послеоперационном (кроме реанимационных пациентов) этапе, здоровых лиц

контрольной и референтной групп с помощью флеботомии натошак утром с использованием вакуумных систем (фирмы «Sarstedt», Германия) с 3,2% цитратом натрия для определения показателей гемостаза, с ЭДТА-К<sub>2</sub> - гематологических показателей и HbA<sub>1c</sub>, с активатором свертывания крови и сепарационными гранулами - NT-proBNP, Ил-6, Ф, hsCRP.

Исследование биохимических и гематологических показателей крови проводили у всех пациентов с ССЗ в до- (за двое суток до операций на сердце) и послеоперационном периоде, у реанимационных пациентов ежедневно; у пациентов кардиохирургических отделений – в 1-е, 3-и, 6-е, 9-е и 12-е сутки после оперативного вмешательства. Номенклатура и количество лабораторных исследований с учетом мониторинга представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Номенклатура и количество лабораторных исследований

<b>Наименование исследования</b>	<b>Количество</b>
Определение NT-proBNP в сыворотке крови	1060
Определение HbA <sub>1c</sub> в цельной крови	198
Определение Ил-6 в сыворотке крови	1003
Определение hsCRP в сыворотке крови	1445
Определение Ф в сыворотке крови	1445
Определение Фг в плазме крови	1042
Определение АЧТВ в плазме крови	1302
Определение АТ III в плазме крови	1302
Определение ДД в плазме крови	336
Определение ФМ в плазме крови	336
Определение анти-Ха активности в плазме крови	154
Определение иммуноглобулинов класса G к комплексу гепарин-4 тромбоцитарный фактор в сыворотке крови	42
Определение количества лейкоцитов в периферической крови	1042
Определение количества тромбоцитов в периферической крови	1342
<b>Итого</b>	<b>12049</b>

Контингент обследованных составили 2070 лиц: пациентов с ССЗ (n=630) и референтной группы (n=1440). Формирование групп пациентов с ССЗ определялось задачами работы в соответствии с критериями включения пациентов в исследование: пациенты в возрасте от 35 до 65 лет с ИБС (n=50), с осложнённой формой ИБС (n=200), с ИБС и СД 2 типа (n=198), с COVID-19 (n=5), ИЭ (n=67), ХРБС (n=68); дети в возрасте от 1 месяца до 6 месяцев с ВПС (n=42). Диагноз ИБС, СД 2 типа, ИЭ, ХРБС и ВПС был установлен в соответствии с критериями национальных рекомендаций (рисунок 1).

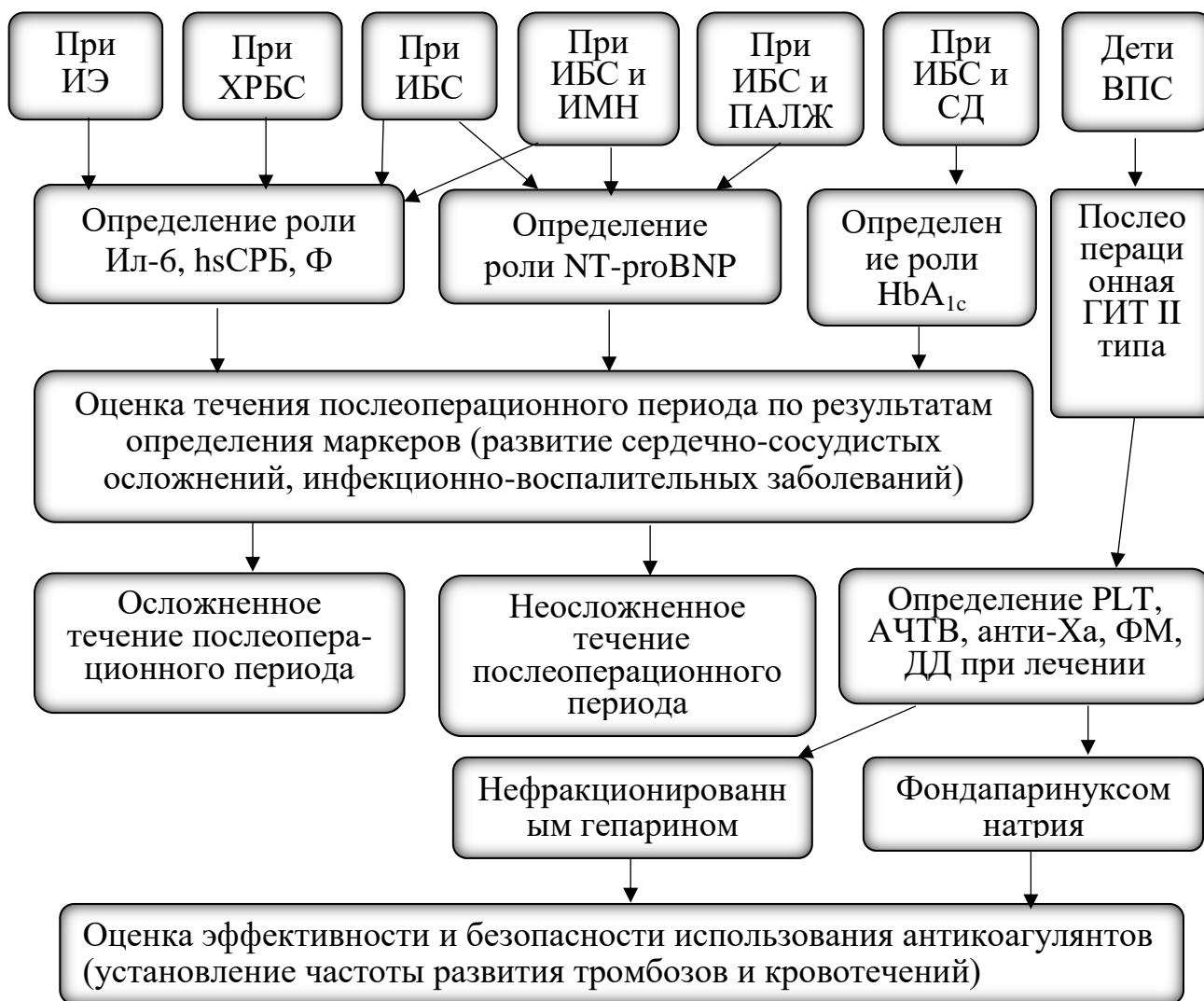
Референтная группа состояла из 600 условно здоровых взрослых (120 мужчин и 480 женщин в возрасте от 40 до 65 лет) и 840 условно здоровых детей (420 мальчиков и 420 девочек в возрасте от 1 месяца до 14 лет). Референтные группы формировали на основании классического подхода с применением строгих критериев включения и исключения для расчета РИ [С.Н. Daly et al., 2013]: критерий включения в исследование – условно здоровые лица; критерии исключения - беременные женщины, прием лекарственных препаратов, наличие острых и хронических заболеваний.



**Рисунок 1** – Общая характеристика обследованных

Выбор молекулярных объектов исследования и функциональных показателей был основан на их биологическом значении и роли в развитии патологического процесса. Дизайн исследования пациентов с ССЗ представлен на рисунке 2. С помощью электрохемилюминесцентного анализа определяли NT-proBNP, Ил-6, hsCRP и Ф («Roche Diagnostics», Германия), иммунотурбидиметрического анализа - HbA<sub>1c</sub> (фирмы «Roche Diagnostics», Германия), фибрин-мономер (ФМ) и Д-димер (ДД) («Stago Diagnostics», Франция), хромогенного метода - антитромбин III (АТ III) и анти-Ха активность (анти-Ха) («Stago Diagnostics», Франция), клоттингового - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген (Фг) («Stago Diagnostics», Франция), кондуктометрического анализа - количество лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT) и их качественные характеристики («Sysmex Corporation», Япония).

Интерпретацию результатов АЧТВ, WBC и PLT осуществляли с помощью установленных референтных интервалов (РИ) в группах жителей Астраханской области. Для оценки и сравнительного анализа NT-proBNP, Ил-6, hsCRP и Ф из референтной группы была сформирована контрольная группа, состоявшая из 40 условно здоровых взрослых (20 мужчин, 20 женщин). Оценка и сравнительный анализ ДД и ФМ осуществляли с помощью пороговых значений (cut off), анти-Ха - значений «терапевтического окна» (0,5-1,0 Ме/мл) [Y. He et al., 2018].



**Рисунок 2** – Дизайн молекулярных объектов обследования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

При поступлении в стационар тяжесть состояния пациентов с ИБС, ХРБС и ВПС была обусловлена сердечной недостаточностью (СН) и недостаточностью кровообращения (НК), ИЭ – СН, НК и активностью инфекционно-воспалительного процесса. У взрослых пациентов с ИБС и СД 2 типа, ХРБС выявлена сопутствующая патология - артериальная гипертензия, заболевания легких и почек; у детей - задержка психического и физического развития, перинатальное поражение центральной нервной системы, гипотрофия, анемия 1 степени. Всем пациентам были выполнены операции на сердце: пациентам с неосложненными формами ИБС коронарное шунтирование проводилось на работающем сердце без искусственного кровообращения (ИК); пациентам с осложненными формами ИБС, ХРБС, ИЭ и ВПС вмешательство проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии. Ранние послеоперационные осложнения у кардиохирургических больных проявлялись ССО, перикардитом, инфекционно-воспалительными заболеваниями, COVID-19, ГИТ II типа.

Диагностика ГИТ II типа осуществлялась с помощью шкалы 4Т

(thrombocytopenia, thrombosis, tame, other) и определения специфических антител к комплексу гепарин-4 тромбоцитарный фактор иммунохроматографическим методом («Stago Diagnostica», Франция) [В.А. Кащенко и соавт., 2017; А.М. Pishko et al., 2017; F. Stoll et al., 2018; А.М. Klompas et al., 2019].

На периоперационном этапе проводилось обследование пациентов согласно действующим стандартам оказания помощи кардиохирургическим больным: сбор анамнеза, клиничко-инструментальные обследование (электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, коронарография) и лабораторные исследования.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с использованием STATISTICA 12 (StatSoft Inc., USA). С помощью Microsoft Office Excel 2016 была создана электронная база данных. Для оценки качества разработанных алгоритмов был применен ROC-анализ. Оценивался показатель AUC (площадь под ROC-кривой).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Результаты изучения NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС**

На первых этапах исследования изучили дооперационные уровни NT-proBNP: у пациентов с ИБС и ПАЛЖ они варьировали в пределах от 500,0 до 6624,0 пг/мл и, в среднем, составили  $2010,51 \pm 440,17$  пг/мл, что в 29,15 раз достоверно ( $p < 0,001$ ) выше значений контрольной группы ( $68,97 \pm 3,65$  пг/мл); с ИБС и ИМН находились в пределах от 779,0 до 5555,4 пг/мл и, в среднем, составили  $2342,27 \pm 318,35$  пг/мл, что в 33,96 раза достоверно ( $p < 0,001$ ) выше значений контрольной группы.

Для определения клиничко-диагностического значения NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС провели корреляционный анализ между дооперационными уровнями пептида и клиничко-инструментальными (ФК СН NYHA, стадия НК, эхокардиографические характеристики - ФИЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ) данными пациентов. Анализ выявил умеренную положительную корреляцию между NT-proBNP и ФК СН NYHA, стадией НК; умеренную отрицательную корреляцию между NT-proBNP и ФИЛЖ; умеренную положительную корреляцию между NT-proBNP и КДОЛЖ; слабую положительную корреляцию между NT-proBNP и КСОЛЖ. Наличие корреляции между показателями указывает на то, что NT-proBNP является самостоятельным маркёром СН (тяжести ее выраженности) и гемодинамических нарушений (диастолической и систолической дисфункции левого желудочка) у пациентов с этой патологией.

Далее сопоставили дооперационные уровни NT-proBNP у пациентов с развитием ССО в ранний послеоперационный период осложнений разными формами ИБС. По течению послеоперационного периода пациентов ИБС и ПАЛЖ разделили на 3-и группы (таблица 2).

**Таблица 2** – Сравнительная характеристика дооперационных уровней NT-proBNP с клинико-инструментальными данными течения раннего послеоперационного периода у больных ИБС и ПАЛЖ

Показатель	Исследуемые группы (n=95)		
	1, n=41	2, n=30	3, n=24
NT-proBNP, М±m, пг/мл	1216,14±191,16	2743,67±163,87 <sup>1</sup>	6225,67±419,51 <sup>1</sup>
Пол, муж, абс.число (%)	41 (100)	30 (100)	24 (100)
Возраст, М±m, лет	60±2,34	55,92±1,77	58,8±4,59
Функ. класс СН NYHA, М±m	2,75±0,18	2,88±0,13	3,0±0,00
НК по Стражеско и Василенко, М±m, стадия	1,88±0,13	2,0±0,00	2,0±0,00
ФИЛЖ, М±m, %	40,0±3,79	39,2±3,83	36,08±2,42
КДОЛЖ, М±m, мл	209,13±15,26	208,60±19,33	232,0±15,24
КСОЛЖ, М±m, мл	124,75±13,06	130,6±10,13	143,17±11,38
ССО, абс.число (%):	0	30 (100)	24 (100)
нарушение ритма сердца	0	30 (100)	0
острая СС недостаточность	0	0	24 (100)
Время в реанимации, час, М±m	18,83±1,81	59,0±3,67 <sup>2</sup>	208,63±46,21 <sup>1</sup>
Койко-дни (сутки), М±m	11,75±1,53	16,42±1,34 <sup>2</sup>	20,24±1,61 <sup>2</sup>
Госпитальная летальность, абс.число (%)	0	0	0

Примечание: <sup>1</sup> - достоверность различий между группами (p<0,001)

<sup>2</sup> - достоверность различий между группами (p<0,05)

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести сердечно-сосудистой патологии (ФК СН и НК). У пациентов 1-й группы (n=41) послеоперационный период протекал без осложнений; у пациентов 2-й группы (n=30) - осложнился нарушением сердечного ритма, применялась инотропная терапия; у пациентов 3-й группы (n=24) - осложнился острой сердечной недостаточностью без летального исхода. У пациентов 2-й и 3-й групп развились послеоперационные ССО и дооперационные уровни NT-proBNP у этих пациентов были достоверно (p<0,001) выше, чем у пациентов 1-й группы. В то же время статистически значимых различий клинико-инструментальных данных (ФК СН, НК, КДОЛЖ, КСОЛЖ, ФИЛЖ) в исследуемых группах не обнаружено. Развитие ССО привело к достоверному (p<0,001) увеличению койко-дней (p<0,001) у пациентов 2-й и 3-й группы по сравнению с 1-й группой.

Пациентов ИБС и ИМН по течению послеоперационного периода также разделили на 3-и группы (таблица 3).

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести сердечно-сосудистой патологии (ФК НК и НК). У пациентов 1-й группы (n=45) послеоперационный период протекал без осложнений; у пациентов 2-й группы (n=35) - осложнился острой сердечной недостаточностью, которая поддавалась интенсивной терапии и не приводила к летальным исходам; у пациентов 3-й группы (n=25) - осложнился острой сердечной недостаточностью, в связи с чем

проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация с отрицательным эффектом.

**Таблица 3** – Сравнительная характеристика дооперационных уровней NT-proBNP с клинико-инструментальными данными течения раннего послеоперационного периода у больных ИБС и ИМН

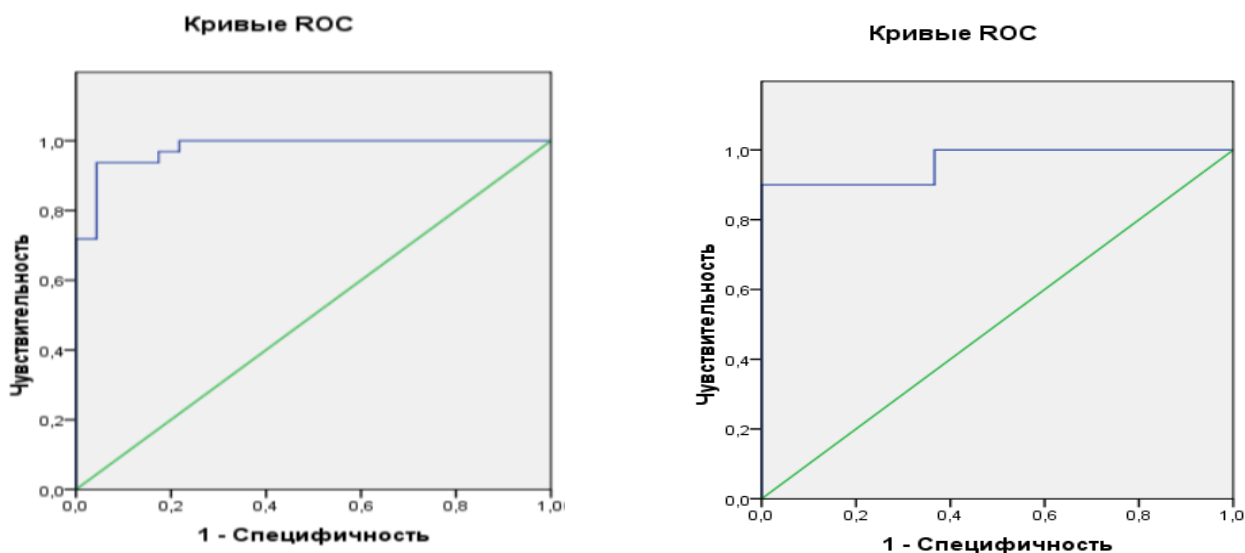
Показатель	Исследуемые группы (n=105)		
	1 (n=45)	2 (n=35)	3 (n=25)
NT-proBNP, M±m, пг/мл	946,55±70,39	1922,25±204,07 <sup>1</sup>	4779,0±367,01 <sup>1</sup>
Пол, муж, абс.число (%)	45 (100)	35 (100)	25 (100)
Возраст, M±m, лет	60,0±2,35	56,14±1,53	58,8±1,60
ФК СН NYHA, M±m	2,5±0,13	2,74±0,16 <sup>1</sup>	3,0±0,00 <sup>1</sup>
НК по Стражеско и Василенко, M±m, стадия	1,88±0,13	2,0±0,00	2,0±0,00
ФИЛЖ, M±m, %	40,87±2,14	37,5±2,59	37,2±2,42
КДОЛЖ, M±m, мл	209,13±15,26	209,13±15,26	208,6±39,83
КСОЛЖ, M±m, мл	124,75±13,06	131,05±16,81	150,60±24,51
Недостаточность МК, M±m, степень	1,5±0,11	1,93±0,2 <sup>1</sup>	2,38±0,18 <sup>1</sup>
ССО, абс.число (%):	0	35 (100)	25 (100)
- нарушение ритма сердца, абс.число (%)	0	0	0
- острая ССН, абс.число (%)	0	35 (100)	25 (100)
Время в реанимации, час, M±m	22,88±2,68	90,0±19,62 <sup>1</sup>	113,75±20,21 <sup>1</sup>
Койко-дни (сутки), M±m	12,50±1,68 <sup>1</sup>	16,42±0,76 <sup>1</sup>	6,50±1,04
Госпитальная летальность, абс.число (%)	0	0	25 (100)

Примечание: <sup>1</sup> – достоверность различий между группами (p<0,001)

Послеоперационные ССО развились у пациентов 2-й и 3-й группы, дооперационные уровни NT-proBNP в этих группах были достоверно (p<0,001) выше, чем у пациентов 1-й группы. А также в этих группах, в отличие от 1-й, значения клинико-инструментальных данных пациентов подтверждали тяжесть состояния больных (ФК NYHA, недостаточность митрального клапана (МК)). Развитие ССО привело к достоверному (p<0,001) увеличению сроков пребывания пациентов 2-й и 3-й групп в отделении реанимации.

У пациентов с осложненными формами ИБС выявлена сильная положительная связь между дооперационным уровнем NT-proBNP и частотой развития ССО в раннем послеоперационном периоде (r=+0,78; p<0,001). Для определения пороговых значений NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС провели анализ ROC-кривых и рассчитали пороговое значение (cut off). Дооперационный уровень NT-proBNP более 1592 пг/мл у больных ИБС и ПАЛЖ, ФК III СН NYHA, ФИЛЖ <40% предсказывает развитие ССО в раннем послеоперационном периоде. Дооперационный уровень NT-proBNP более 985 пг/мл у больных ИБС и ИМН, ФК III СН NYHA, ФИЛЖ <40% предсказывает развитие ССО в раннем послеоперационном периоде.





**Рисунок 3** – ROC-кривая математической модели прогнозирования развития ССО у пациентов с осложненными формами ИБС  
1 – пациенты с ИБС и ПАЛЖ, 2 – пациенты с ИБС и ИМН

Таким образом, NT-proBNP является молекулярным маркером СН и НК, статистически значимым предиктором развития ССО в раннем послеоперационном периоде у пациентов с осложненными формами ИБС.

#### **Определение дооперационных уровней HbA<sub>1c</sub> у больных ИБС и СД 2 типа**

На этом этапе исследования изучили дооперационные уровни HbA<sub>1c</sub>, которые варьировали в диапазоне от 3,7% до 14,0%. Медиана значений составила 6,91%. При поступлении в стационар у 27,78% пациентов СД был в стадии компенсации; у 27,27% – субкомпенсации; у 44,95% – декомпенсации. Для оценки полученных результатов пациентов по уровню HbA<sub>1c</sub> разделили на 4 группы (таблица 4).

Исследуемые группы были представлены больными мужского пола и сопоставимы по возрасту и количеству за исключением 4-й группы, в которой пациентов было статистически меньше ( $p < 0,05$ ), чем в 1-й, 2-й и 3-й группах. Длительность СД 2 типа у больных ИБС во 2-й и 4-й группах, в среднем, составила около 10 лет, у пациентов 3-й группы 7 лет, у пациентов 1-й группы 5 лет, что было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с остальными группами. Уровень глюкозы в крови достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже был у пациентов 1-й группы по сравнению со значениями в 3-й и 4-й группах.

Дооперационный уровень HbA<sub>1c</sub> в 1 группе в 1,36 раза ниже ( $p < 0,001$ ), чем во 2 группе, в 1,65 раза - чем в 3 группе и в 2,23 раза по сравнению с 4 группой.

В 100% случаев пациенты 1-й группы и более 50% 2, 3 и 4 групп находились на диете и получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Инсулинотерапия на дооперационном этапе потребовалась 88 пациентам (44,44%): 6 – из 1 группы, 23 – из 2-й группы, 28 – из 3 группы и 31 пациенту 4 группы. Дозы инсулина у пациентов 2, 3 и 4 групп были достоверно выше, чем у 1 группы.

**Таблица 4** – Сравнительный анализ изучаемых показателей в зависимости от компенсации СД в исследуемых группах

Показатель	Группы с уровнем HbA <sub>1c</sub>			
	1 <6,5%	2 6,6-7,5%	3 7,6-9,0%	4 >9,0%
Стадии компенсации СД	компенсированная	субкомпенсированная	декомпенсированная	декомпенсированная
Пациенты: n/%	55/27,78	54/27,27	58/29,29	31/15,66 <sup>2</sup>
HbA <sub>1c</sub> , M±m, %	5,17±0,12 <sup>1</sup>	7,06±0,04 <sup>1</sup>	8,52±0,06 <sup>1</sup>	11,53±0,26 <sup>1</sup>
Возраст, лет, M±m	60,2±1,1	57,08±1,50	58,3±1,29	59,06±2,28
Длительность СД 2, лет	5,53±0,72 <sup>2</sup>	10,69±2,08	7,01±0,88	10,28±2,06
Гликемия за время наблюдения, ммоль/л	8,53±0,28	9,56±0,7	9,99±0,63 <sup>2</sup>	10,07±0,76 <sup>2</sup>
Терапия ПССП и диета до операции: n/%	55 / 100 <sup>2</sup>	30 / 55,88	30 / 52,63	18 / 57,14
Терапия инсулинами до операции: n/%	6 / 11,43	23 / 44,12 <sup>2</sup>	28 / 47,74 <sup>2</sup>	31 / 100 <sup>2</sup>
Доза инсулина в периоперационном периоде, M±m, Ед	26,47±2,12 <sup>1</sup>	49,83±6,23	49,3±3,34	52,08±6,42
Койко-дни, сутки	13-15	30-40	35-48	

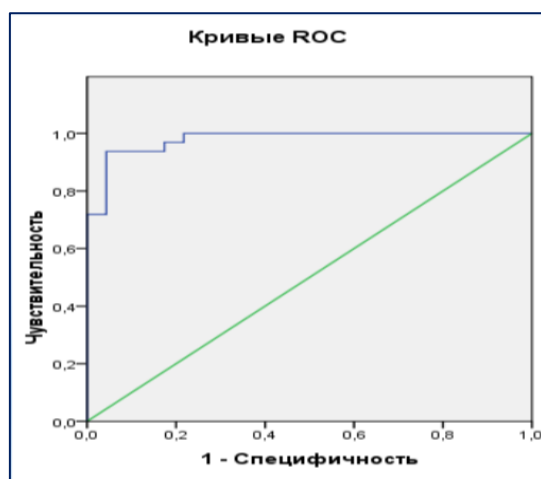
Примечание: <sup>1</sup> – достоверность различий (p<0,001)

<sup>2</sup> – достоверность различий (p<0,05)

У пациентов 1-й группы с благоприятным послеоперационным периодом рана зажила первичным натяжением. У 6 пациентов 2-й группы развилась стерильная инфекция, что привело к многократной хирургической обработке раны, репозиции грудины и установке дренажно-вакуумной системы. У 10 пациентов 3-й группы развились инфекционно-воспалительные осложнения: у 7 - стерильная инфекция; у 3 - остеомиелит грудины; и у 1 - нарушение сердечного ритма. Осуществлялась многократная хирургическая обработка ран, репозиция грудины и установка дренажно-вакуумной системы. У 13 пациентов 4-й группы наблюдались аналогичные осложнения: у 9 - стерильная инфекция; у 3 - остеомиелит грудины; и у 1 - нарушение сердечного ритма сердца. Развитие инфекции также привело к многократной хирургической обработке раны, репозиции грудины и установке дренажно-вакуумной системы.

У больных с ИБС и СД 2 типа инфекционно-воспалительные заболевания (22 пациента из 198) отмечались достоверно чаще (p<0,001), чем сердечно-сосудистые события (2 пациента из 198). Послеоперационные осложнения развивались у пациентов на фоне СД в стадии субкомпенсации и декомпенсации с высокими значениями HbA<sub>1c</sub>. С увеличением уровня HbA<sub>1c</sub> увеличивается и частота развития инфекционно-воспалительных осложнений: корреляционный анализ выявил умеренную положительную корреляцию (r=0,42; p<0,001) между дооперационными уровнями HbA<sub>1c</sub> и послеоперационными осложнениями.

Для расчёта пороговых значений (cut off) HbA<sub>1c</sub> у пациентов с осложненными формами ИБС провели построение и анализ ROC-кривых.



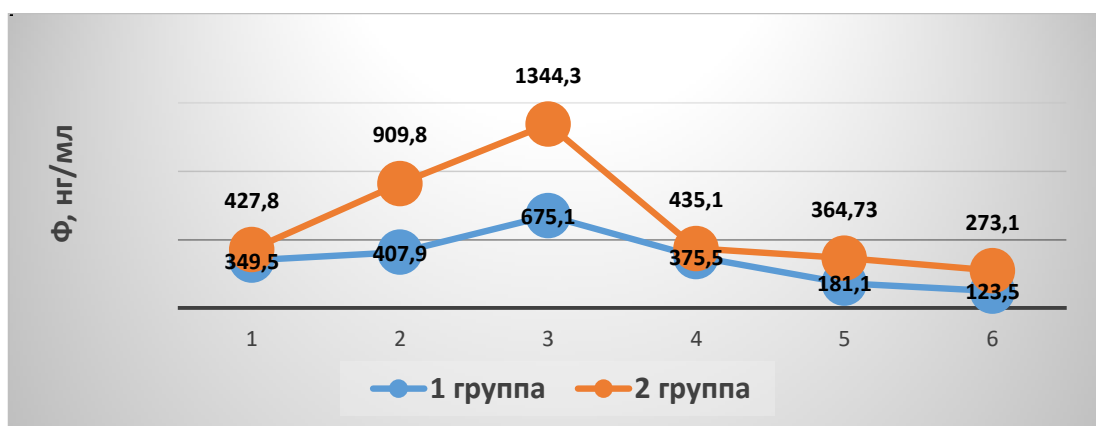
**Рисунок 4** – ROC-кривая математической модели прогнозирования развития инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов с ИБС и СД 2 типа

Дооперационный уровень  $HbA_{1c}$  у пациентов с ИБС и СД 2 типа, предсказывающий развитие послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, составил 7,3%. Таким образом, молекулярный комплекс  $HbA_{1c}$  является предиктором послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных с ИБС и СД 2 типа.

#### **Динамика изменения маркеров системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных**

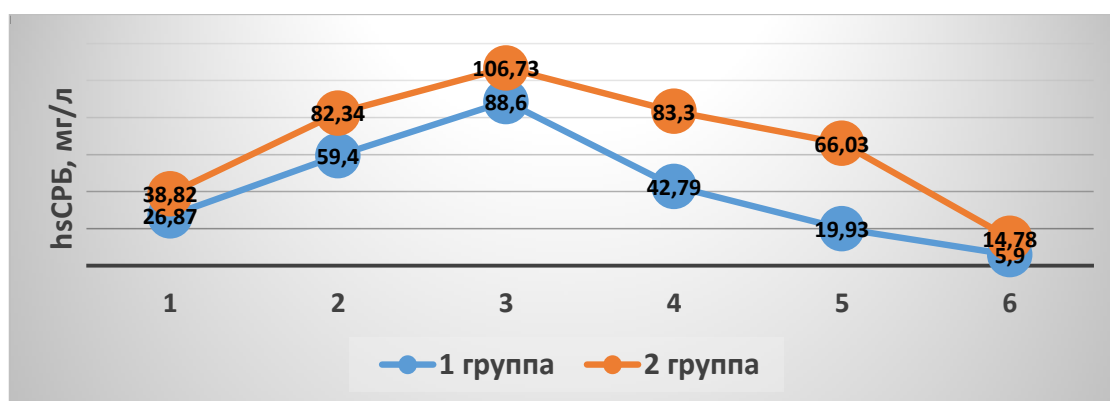
Значение  $\Phi$  у пациентов с подострым ИЭ изучали в комплексе с традиционными маркерами воспалительного ответа (hsCRP,  $\Phi$ г, WBC). Исследуемую группу составили мужчины ( $n=67$ ) со средним возрастом  $41,92 \pm 6,34$  лет. При поступлении в стационар их состояние было обусловлено тяжестью СН и активностью инфекционного эндокардита. Пациентам были выполнены операции клапанной коррекции в условиях ИК. По течению послеоперационного периода пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа ( $n=39$ ) с неосложненным течением послеоперационного периода; 2-я группа ( $n=28$ ) с осложненным течением послеоперационного периода (экссудативный перикардит) при благоприятном исходе. Динамика изменения  $\Phi$ , hsCRP,  $\Phi$ г и WBC представлена на рисунках 5, 6, 7, 8.

Дооперационные значения  $\Phi$  и hsCRP в обеих группах были достоверно выше ( $p < 0,001$ ) значений контрольной группы, что указывало на активность подострого ИЭ.



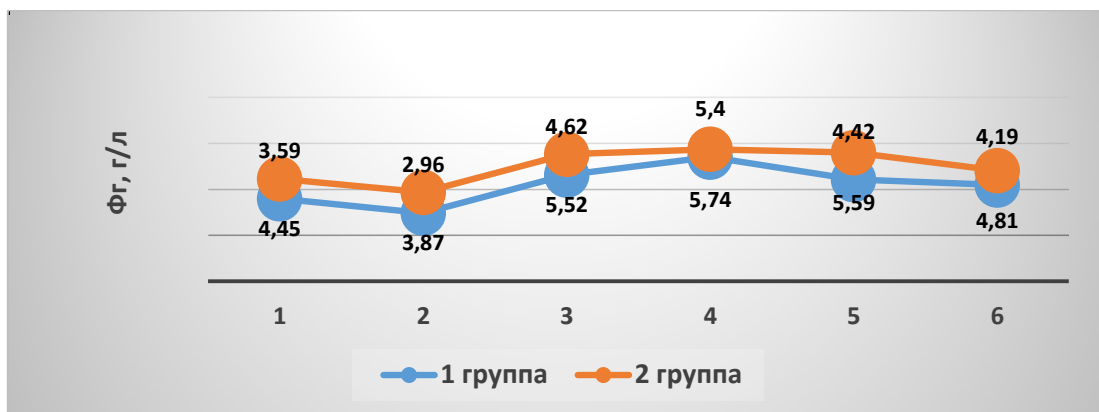
**Рисунок 5** – Динамика изменения Ф у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ  
 1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции

В 1-е сутки после операции на сердце в ответ на хирургическую травму наблюдалось повышение всех маркеров воспаления по сравнению с исходными данными. На 3-и сутки сохранялась тенденция к их повышению и в эти же сутки отмечались максимальные значения всех маркеров.

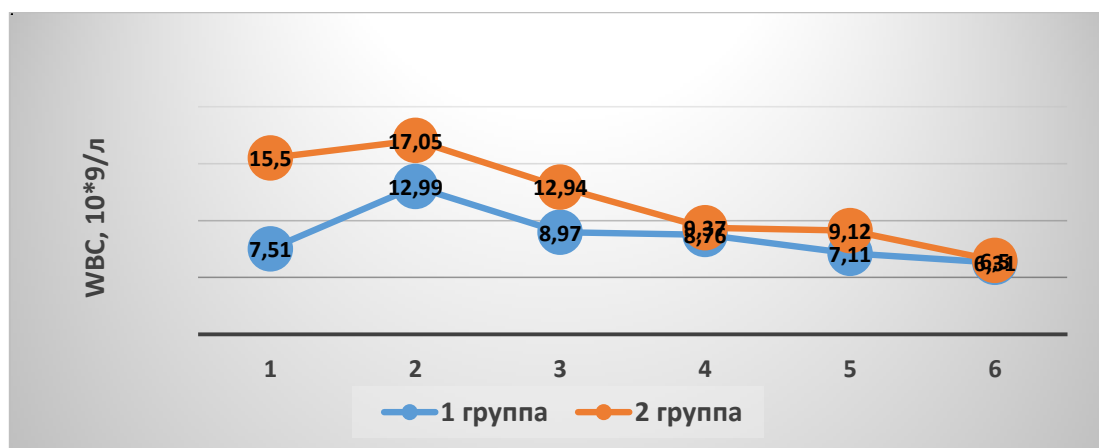


**Рисунок 6** – Динамика изменения hsCRP у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ  
 1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции

На 6-е и последующие сутки наблюдалось снижение уровня Ф и hsCRP с достижением значений в пределах РИ и контрольной группы. Это свидетельствует об уменьшении активности воспалительного процесса и начале репарации – закономерного исхода воспаления, который представляет собой обновление тканей на молекулярном уровне, сопровождающееся характерными биохимическими реакциями.



**Рисунок 7** – Динамика изменения Фг у пациентов 1-й и 2-й группы, оперированных по поводу ИЭ  
 1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции



**Рисунок 8** – Динамика изменения WBC у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ  
 1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции

Для доказательства клиничко-диагностического значения Ф и hsCRP, дооперационные значения которых адекватно изменялись в течение инфекционного воспалительного процесса, был проведен корреляционный анализ. Значения концентрации Ф у больных с ИЭ сопоставили с клиничко-инструментальными данными пациентов при поступлении в стационар. Корреляционный анализ выявил положительную корреляцию между Ф и клиническими (лихорадка, снижение массы тела), инструментальными признаками ИЭ (микробные вегетации, регургитация на сердечных клапанах). Аналогичные данные были получены и по hsCRP. Наличие установленных взаимосвязей указывает на то, что определение Ф, как и hsCRP, у больных с ИЭ имеет диагностическое и клиническое значение в корректировке тактики лечения.

Динамика изменений Ф и hsCRP в периоперационном периоде в исследуемых группах была однонаправленной, между Ф и hsCRP выявили положительную

умеренную связь ( $r=+0,56$ ,  $p<0,001$ ), что указывает на их роль в молекулярном патогенезе развития воспалительного ответа у пациентов с ИЭ.

У пациентов 2-й группы на всех этапах наблюдения значения Ф и hsCRP были выше, чем у пациентов 1-й группы. Наиболее значимые изменения наблюдались при поступлении и на 3-и сутки после операции. Учитывая течение послеоперационного периода у пациентов 2-й группы (развитие экссудативного перикардита) провели корреляционный анализ между Ф, hsCRP и клиническими проявлениями развития этого осложнения, который выявил положительную корреляцию между Ф и экссудативным перикардитом ( $r=+0,52$ ,  $p=0,01$ ), между hsCRP и экссудативным перикардитом ( $r=+0,5$ ,  $p=0,01$ ).

Таким образом, дооперационные значения Ф (более 380 нг/мл) и hsCRP (более 34 мг/л) являются статистически значимыми прогностическими признаками развития экссудативного перикардита после операции у пациентов с ИЭ. Значения Ф (более 728 нг/мл) и hsCRP (более 98 мг/л) на 3-и сутки после операции являются статистически значимыми диагностическими критериями развития экссудативного перикардита у пациентов с ИЭ.

Дооперационные значения Фг, несмотря на активность инфекционно-воспалительного процесса (подострый ИЭ), в обеих группах были в пределах РИ. Только в 1-е сутки отмечалось снижение уровня Фг, что, вероятно, обусловлено его большим потреблением для осуществления послеоперационного гемостаза. На 3-и и 6-е сутки наблюдалось достоверное повышение уровня Фг с максимальными значениями на 6-е сутки. На 9-е и последующие сутки отмечалось снижение его до верхней границы РИ. Несмотря на то, что по мнению некоторых авторов, Фг можно использовать для диагностики ИЭ, оценки тяжести течения инфекционного процесса и эффективности проводимой терапии [Л.А. Беганская и соавт., 2017; Т.А. Федорова и соавт., 2019], результаты нашего исследования показывают, что его определение у больных с ИЭ не дает полностью адекватной информации об активности процесса, тяжести состояния и риске развития послеоперационных осложнений. Это служит основанием сделать вывод, что использование Фг в клинической практике как маркера воспаления при ИЭ, на наш взгляд, малоинформативно.

Несмотря на активность подострого ИЭ у пациентов 1-й группы при поступлении в стационар количество WBC было в пределах РИ, в то время как у пациентов 2-й группы достоверно ( $p<0,001$ ) выше значений 1-й и контрольной групп. В 1-е сутки после оперативного вмешательства количество WBC в обеих группах превысило исходные значения; с 3-х суток началось снижение и достигло значений контрольной группы и РИ.

Ряд авторов считают, что количество WBC является диагностическим критерием ИЭ [И.И. Бадыков и соавт., 2016; Л.А. Беганская и соавт., 2017]. В нашем исследовании значимые изменения количества WBC отмечены до операции во 2-й группе на фоне антибактериальной терапии и в обеих группах только в первые сутки после оперативного вмешательства. Отсутствие достоверных изменений в динамике WBC в послеоперационном периоде

обусловлено применением антибактериальных препаратов [Д.А. Попов и соавт., 2017-2019; И.М. Усольцева и соавт., 2018], поэтому использование количества WBC у больных ИЭ в качестве единственного критерия может привести к неправильной интерпретации результатов исследования.

Значение  $\Phi$  у пациентов с ХРБС изучали в комплексе с патогенетически связанными маркерами воспалительного ответа (Ил-6 и hsCRP). Исследуемую группу составили женщины (n=68) со средним возрастом 51,08±1,09 лет. При поступлении в стационар состояние пациентов было обусловлено тяжестью СН и НК. Пациентам были выполнены операции клапанной коррекции в условиях ИК. По характеру течения послеоперационного периода пациенты были представлены 2 группами: 1-я группа (n=43) – с неосложненным течением послеоперационного периода; 2-я группа (n=25) – с осложненным течением послеоперационного периода (бактериальная пневмония) и с благоприятным исходом. Динамика изменения Ил-6, hsCRP и  $\Phi$  представлена в таблице 5.

Дооперационные значения изучаемых маркеров у пациентов обеих групп были в пределах РИ и не отличались от значений контрольной группы, что свидетельствовало об отсутствии инфекционно-воспалительного процесса. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось повышение всех маркеров в ответ на хирургическую травму. На 3-и сутки у пациентов обеих групп продолжалось повышение активности синтеза hsCRP и  $\Phi$ , а также уровня Ил-6 во второй группе.

В 1-й группе с неосложненным послеоперационным течением Ил-6 (провоспалительный или медиатор острого воспаления) начал снижаться на 3-и сутки, которое продолжалось до конца наблюдения. Уровень  $\Phi$  и hsCRP также на 6-е сутки начал снижаться только в 1-й группе.

**Таблица 5** – Динамика изменения Ил-6, hsCRP и  $\Phi$  у пациентов, оперированных по поводу ХРБС

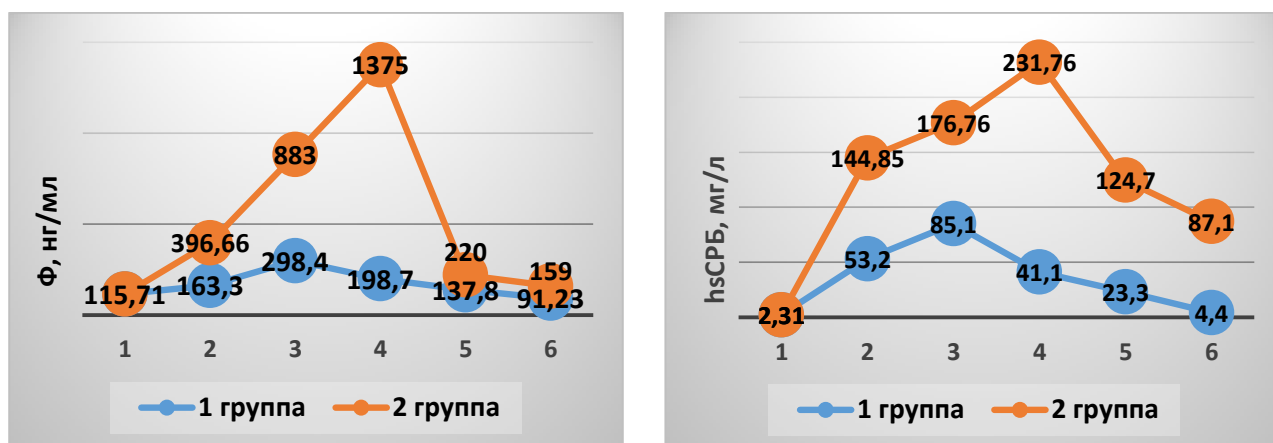
Этапы исследования	Исследуемые группы							
	1		2		1		2	
	Ил-6 (пг/мл)		hsCRP (мг/л)		$\Phi$ (нг/мл)			
При поступлении	2,25±0,14 <sup>1</sup>		2,31±0,19		115,71±10,11 <sup>1,2</sup>			
После операции								
1-е сутки	119,60±10,90 <sup>1</sup>	149,43±4,40 <sup>1,2</sup>	53,2±4,10 <sup>1</sup>	144,85±4,76 <sup>1,2</sup>	163,30±31,5	396,70±23,99 <sup>1,2</sup>		
3-и сутки	<b>62,60±8,96<sup>1</sup></b>	<b>482,78±23,57<sup>1,2</sup></b>	<b>85,10±8,90<sup>1</sup></b>	<b>176,76±3,67<sup>1,2</sup></b>	<b>298,40±41,22<sup>1</sup></b>	<b>883,0±45,62<sup>1,2</sup></b>		
6-е сутки	23,70±2,73 <sup>1</sup>	241,90±8,20 <sup>1,2</sup>	41,10±3,70 <sup>1</sup>	<b>231,67±4,54<sup>1,2</sup></b>	198,70±43,40	<b>1375,02±119,08<sup>1,2</sup></b>		
9-е сутки	8,10±0,40 <sup>1</sup>	155,62±7,11 <sup>1,2</sup>	23,30±0,58 <sup>1</sup>	124,70±3,50 <sup>1,2</sup>	137,80±39,70	220,0±25,41 <sup>1,2</sup>		
12-е сутки	3,90±0,12 <sup>1</sup>	89,8±4,13 <sup>1,2</sup>	4,40±0,40 <sup>1</sup>	87,17±2,36 <sup>1,2</sup>	91,23±23,50	159,10±8,28 <sup>2</sup>		
Контроль	2,02±0,12		3,5±0,71		118,90±21,35			
РИ	0-5,90		0-5,0		6,00-159,00			

Примечание: <sup>1</sup> – достоверность различий внутри группы

<sup>2</sup> – достоверность различий между группами

Во 2-й группе снижение уровня Ил-6 отмечено с 6-х суток, а Ф и hsCRP только с 9-х суток.

Наиболее значимые изменения в динамике Ил-6, hsCRP и Ф наблюдались у пациентов 2-й группы на 3 и 6 сутки: максимальные концентрации hsCRP и Ф на 6-е сутки, а Ил-6 – на 3-и в отличие от пациентов 1-й группы, у которых максимальные концентрации hsCRP и Ф отмечены на 3-и сутки, а Ил-6 – только в 1-е сутки.



**Рисунок 9** – Динамика изменения Ф (а) и hsCRP (б) у пациентов 1-й и 2-й группы, оперированных по поводу ХРБС

1 – при поступлении, после оперативного вмешательства:

2 – 1-е сутки, 3 – 3-и сутки, 4 – 6-е сутки, 5 – 9-е сутки, 6 – 12-е сутки

У пациентов 2-й группы выявлена умеренная положительная связь между Ил-6 и hsCRP ( $r=+0,41$ ;  $p=0,01$ ), умеренная положительная связь между Ил-6 и Ф ( $r=+0,41$ ;  $p=0,01$ ), сильная положительная связь между hsCRP и Ф ( $r=+0,99$ ;  $p=0,01$ ), выявленные связи указывают на их роль в патогенезе развития послеоперационной бактериальной пневмонии. Выявлена положительная связь между Ил-6, hsCRP и Ф и развитием послеоперационной пневмонии ( $r=+0,58$ ;  $p=0,01$ ).

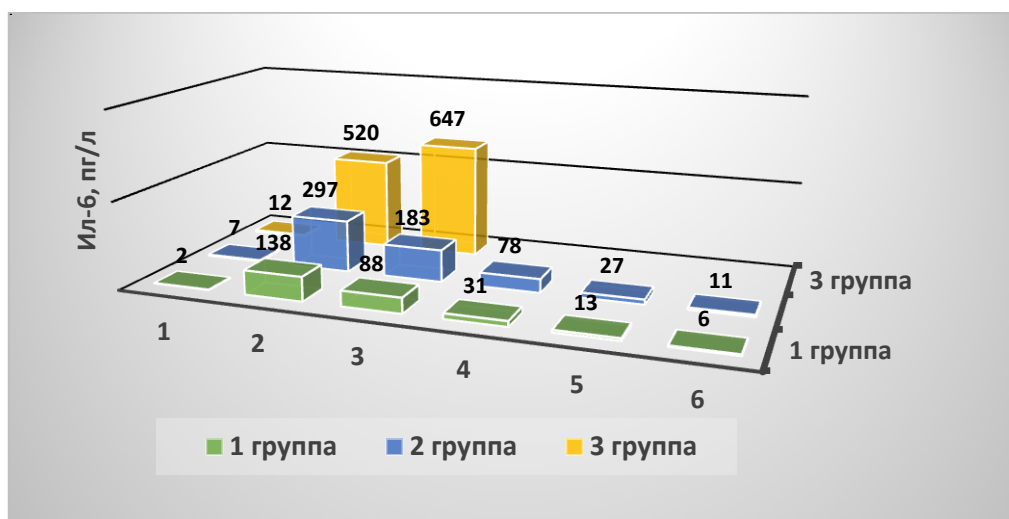
Таким образом, значения Ил-6 более 80 пг/мл, hsCRP - 102 мг/л и Ф - 380 нг/мл на 3-и сутки после операции являются статистически значимыми диагностическими критериями развития пневмонии у данной группы пациентов.

Значение Ф у пациентов с ИБС и ИМН изучали в комплексе с патогенетически связанными маркерами воспалительного ответа (Ил-6 и hsCRP). Исследуемую группу составили мужчины ( $n=105$ ) в возрасте  $57,7 \pm 1,12$  лет. После операции КШ с протезированием МК в условиях ИК по течению послеоперационного периода были сформированы 3 группы: 1-я ( $n=45$ ) с неосложненным течением послеоперационного периода; 2-я ( $n=35$ ) с осложненным ССО послеоперационным периодом и с благоприятным исходом; 3-я ( $n=25$ ) с аналогичными осложнениями, но неблагоприятным исходом. Динамика изменения Ил-6, hsCRP и Ф представлена на рисунках 10, 11, 12.

У пациентов 1-й группы исходные значения Ил-6, hsCRP и Ф были в пределах РИ и сопоставимы со значениями контрольной группы. В 1-е сутки



после операции Ил-6, hsCRP и Ф повышаются по сравнению с исходными значениями в ответ на хирургическое вмешательство. На 3-и сутки Ил-6 начал снижение, а уровни hsCRP и Ф продолжили повышаться. С 6-х суток началось снижение hsCRP и Ф, которое свидетельствовало о регрессии воспалительного процесса, старте репарации и прогнозировало благоприятный исход хирургического лечения. Корреляционный анализ между изучаемыми показателями выявил положительную сильную взаимосвязь между Ил-6 и Ф, а также между hsCRP и Ф.

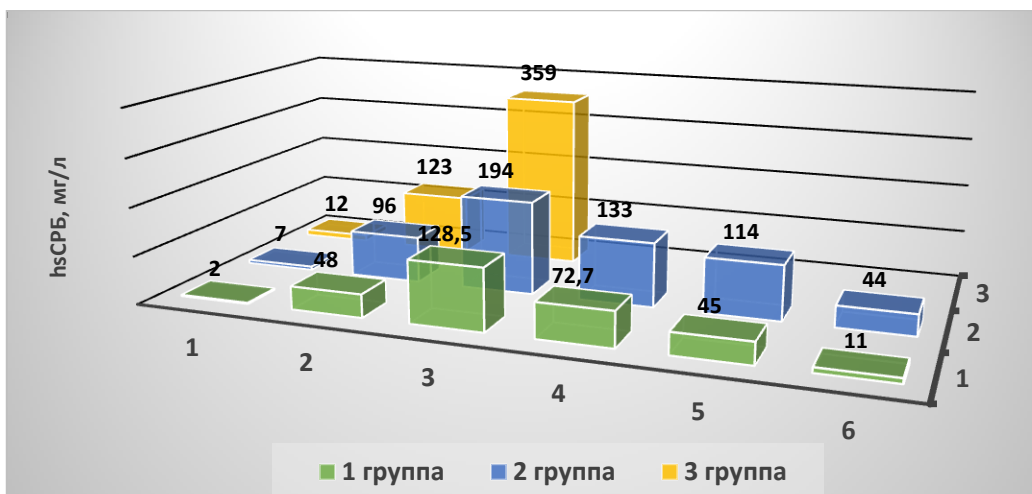


**Рисунок 10** – Динамика изменения Ил-6 у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН

1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции

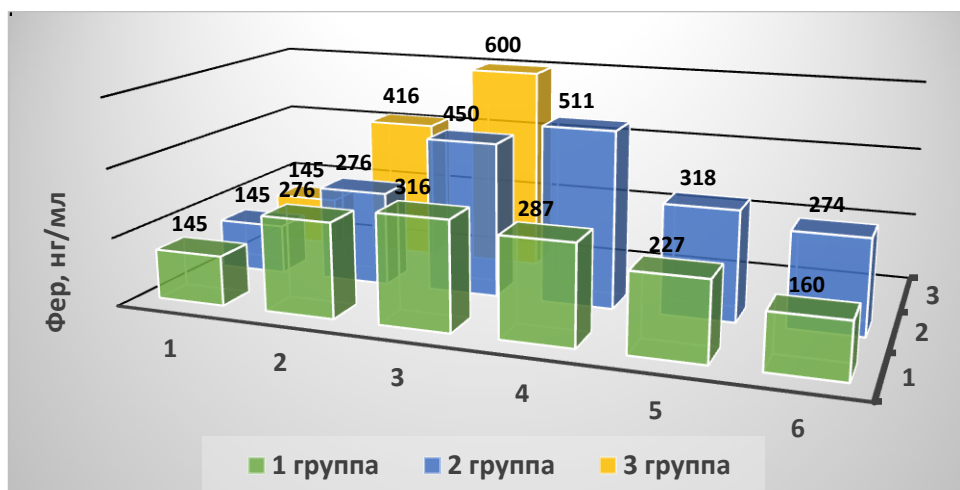
У пациентов 2-й и 3-й групп значения Ил-6 и hsCRP при поступлении были выше значений 1-й и контрольной групп. В 1-е сутки после операции у пациентов этих групп значения Ил-6 и hsCRP достоверно увеличиваются по сравнению с исходными и 1-й группой.

У пациентов 2-й группы уровень hsCRP максимальный на 3-и сутки, а с 6-х суток начал снижаться. Уровень Ил-6 снижался с 3-х суток. Выявленные изменения указывали на регрессию воспалительного ответа и благоприятный исход заболевания. У пациентов 3-й группы на 3-и сутки наблюдалось повышение Ил-6 и hsCRP, что свидетельствовало о прогрессировании патологического процесса и неблагоприятном исходе лечения.



**Рисунок 11** – Динамика изменения hsCRP у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН

1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции



**Рисунок 12** – Динамика изменения Ф у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН

1 - при поступлении, 2 - 1-е сутки после операции, 3 - 3-и сутки после операции, 4 - 6-е сутки после операции, 5 - 9-е сутки после операции, 6 - 12-е сутки после операции

Дооперационный уровень Ф в исследуемых группах был в пределах РИ. У пациентов 1-й и 2-й групп в 1-е и 3-и сутки Ф повышается по сравнению с предыдущими значениями; на 6-е сутки и последующие сутки отмечалось снижение значений Ф; на 12-е сутки у пациентов 1-й группы находился в пределах РИ. У пациентов 3-й группы в 1-е и последующие сутки отмечается повышение Ф.

Послеоперационные ССО развились у пациентов 2-й и 3-й групп с высокими дооперационными значениями Ил-6 и hsCRP. В обеих группах выявлена положительная связь между Ил-6 и частотой развития послеоперационных ССО, а также между hsCRP и частотой развития послеоперационных ССО. Кроме того, у пациентов 2-й и 3-й групп выявлены положительные связи между

Ил-6 и hsCRP, Ил-6 и Ф, hsCRP и Ф. Результаты анализа подтверждают связь изучаемых показателей с интенсивностью патогенетических звеньев воспалительного ответа у пациентов с ИБС и ИМН.

Таким образом, дооперационные уровни Ил-6 более 6,08 пг/мл и hsCRP – 6,11 мг/л являются статистически значимыми прогностическими критериями развития ССО у данной группы пациентов. Полученные результаты совпадают с данными других авторов о значении дооперационных уровней Ил-6 и hsCRP в прогнозировании развития послеоперационных ССО [R.I. Mincu et al., 2017; S.R. Rasmussen et al., 2021].

В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой (сохраняющаяся более 2-х лет пандемия COVID-19) представилась возможность изучить значение Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов ИБС, осложненной COVID-19. При поступлении в стационар тяжесть состояния пациентов была обусловлена СН и НК. Пациентам были выполнены операции КШ на работающем сердце. Группу сравнения (1-ю) составили пациенты (мужчины, n=50) с ИБС; 2-ю группу – пациенты (мужчины, n=5) с ИБС и подтвержденной инфекцией. Динамика изменения Ил-6, hsCRP и Ф представлена в таблице 6.

**Таблица 6** – Динамика изменения Ил-6, hsCRP и Ф у больных, оперированных по поводу ИБС (Me (25%Q1; 75%Q3))

Этапы исследования	Исследуемые группы							
	1		2		1		2	
	Ил-6, пг/мл		hsCRP, мг/мл		Ф, нг/мл			
При поступлении	2,02 [2,0; 2,63]		3,7 [2,69; 4,06]		119,2 [91,3; 153,2]			
после операции								
1-е сутки	113,5 <sup>1</sup> [91,0; 135]		72,81 [59,3; 83,2]		252,31 [201,3; 306,0]			
3-и сутки	72,3 <sup>1</sup> [65,0; 91,0]	<b>150,0<sup>1,2</sup></b> <b>[146,0; 156,0]</b>	103,61 [82,6; 133,8]	<b>151,0<sup>1,2</sup></b> <b>[146,0; 156,0]</b>	374,51 [305,6; 413,2]	373,01 [317,0; 375]		
6-е сутки	30,5 <sup>1</sup> [25,5; 35,0]	228,0 <sup>1,2</sup> [216,0; 253,0]	61,651 [49,5; 73,8]	<b>187,<sup>01,2</sup></b> <b>[168,0; 196,0]</b>	363,0 [295,3; 402,0]	<b>414,0</b> <b>[319,2; 511,0]</b>		
9-е сутки	10,39 <sup>1</sup> [7,8; 12,5]	-	32,11 [26,4; 42,6]	-	240,71 [199,0; 281,0]	-		
12-е сутки	5,84 <sup>1</sup> [4,03; 7,02]	-	3,91 [2,54; 5,02]	-	151,51 [142,0; 187,0]	-		
Контроль	2,02±0,12		3,5±0,71		176,5±26,01			
РИ	0-5,90		0-5,0		6,00-159,00			

Примечание: <sup>1</sup> - достоверные различия внутри группы  
<sup>2</sup> - достоверные различия между группами

У пациентов 1-й и 2-й групп значения Ил-6, hsCRP и Ф при поступлении в стационар были в пределах РИ и не отличались от значений контрольной группы, что указывало на отсутствие инфекционно-воспалительного процесса.

У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после операции уровень Ил-6, hsCRP и Ф увеличился по сравнению с исходными значениями (максимальным у Ил-6 в этот день) в ответ на хирургическую травму. На 3-и сутки отмечалось снижение уровня Ил-6, и дальнейшее повышение hsCRP и Ф (с максимальными значениями). На 6-е и последующие наблюдалось снижение изучаемых показателей, с достижением РИ к 12-м суткам. Динамика изменения изучаемых показателей указывала на благоприятный исход хирургического лечения ИБС.

У пациентов 2-й группы в 1-е и последующие сутки наблюдалось увеличение Ил-6, hsCRP и Ф, с максимальными значениями на 6-е сутки, что, возможно, свидетельствовало о прогрессировании воспалительного ответа на фоне развития на 5-е сутки COVID-19 ассоциированной пневмонии.

При сравнительном анализе динамики изменений Ил-6, hsCRP и Ф в исследуемых группах выявлены достоверные различия на 3-и сутки: у пациентов 1-й группы Ил-6 снижается, у пациентов 2-й группы – повышается; на 6-е сутки: у пациентов 1-й группы hsCRP и Ф снижаются, у пациентов 2-й группы – повышаются.

Наиболее значимые изменения наблюдались у пациентов 2 группы - динамика изучаемых маркеров на 3-и и 6-е сутки послеоперационного периода была диаметрально противоположна таковой в 1-й группе, что свидетельствовало о развитии COVID-19 ассоциированной пневмонии. Повышенная продукция изучаемых показателей коррелирует с развитием пневмонии (между Ил-6 и пневмонией ( $r=+0,48$ ;  $p=0,01$ ); между hsCRP и пневмонией ( $r=+0,45$ ;  $p=0,01$ ); между Ф и пневмонией ( $r=+0,45$ ;  $p=0,01$ )).

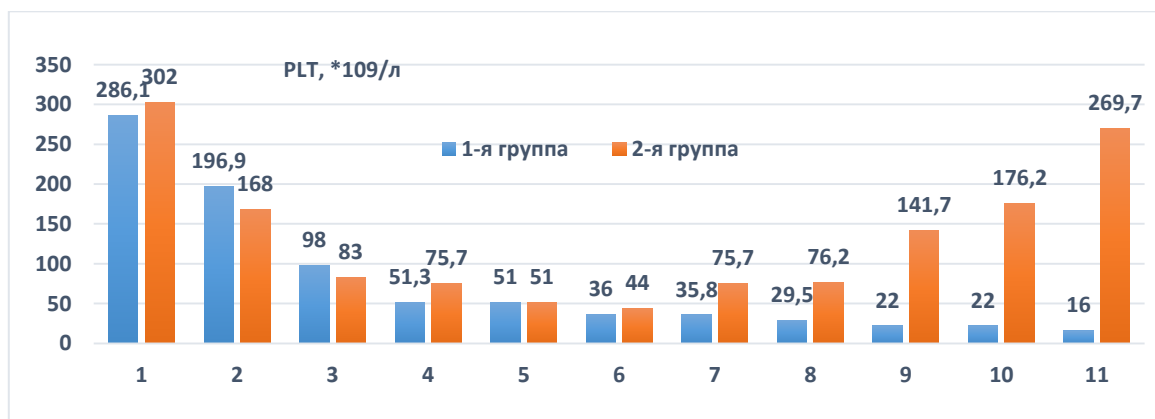
Таким образом, значения Ил-6 на 3-и сутки более 100 пг/мл, hsCRP более 100,0 мг/л и Ф – 400 нг/мл на 6-е сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми прогностическими критериями развития пневмонии у пациентов, оперированных по поводу ИБС на фоне COVID-19.

### **Значение показателей системы гемостаза в оценке эффективности и безопасности синтетических антикоагулянтов при ГИТ II типа**

ГИТ II типа является послеоперационным осложнением у кардиохирургических пациентов, получающих НФГ. В период с 2009 по 2019 года ГИТ была диагностирована у 42 детей после коррекции ВПС, что составило 0,85% от выполненных операций и в 100% случаев сопровождалось развитием тромбоэмболических осложнений. Принцип лечения ГИТ II типа - отмена НФГ и назначение синтетических антикоагулянтов, не дающих перекрестных реакций с тромбоцитами: фондапаринукса натрия. В литературе нет данных о значении показателей гемостаза в оценке эффективности и безопасности использования фондапаринукса натрия у детей с ГИТ II типа после коррекции ВПС, в связи с чем представляло интерес провести анализ историй болезни детей с данной патологией. В период с 2009 по 2013 год ГИТ была диагностирована у 20 детей. На этот период отсутствовали рекомендации

по ведению пациентов с данной патологией, в связи с чем была продолжена терапия НФГ. В 2012 году появились первые рекомендации по ведению пациентов с ГИТ [L.A. Linkins et al., 2012]. В период с 2014 по 2019 года ГИТ была диагностирована у 22 детей, которым НФГ был заменен на фондапаринукс натрия.

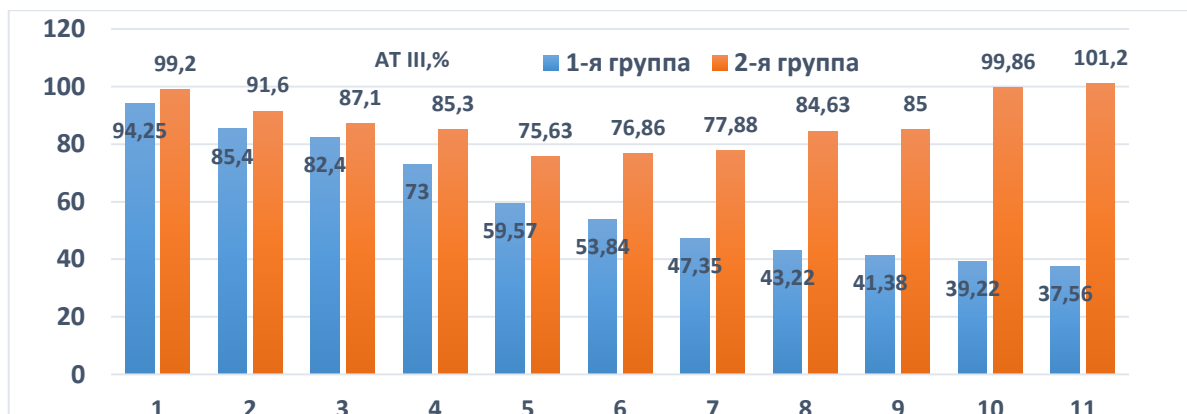
Количество тромбоцитов (PLT), АТ III, ФМ и ДД у детей 1-й и 2-й групп при поступлении в стационар были в пределах РИ, что указывало на отсутствие нарушений в системе гемостаза (рисунок 13). В 1-6-е сутки после операции на фоне терапии НФГ в обеих группах наблюдалось достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) PLT. На 6-е сутки у детей 2-й группы на фоне отмены НФГ и назначения фондапаринукса натрия отмечалось достоверное повышение PLT с достижением РИ на 11-е сутки. Восстановление количества PLT у детей 2-й группы сопровождалось регрессией тромбов и указывало на эффективность и безопасность использования фондапаринукса натрия, а также на благоприятный исход заболевания. У детей 1-й группы на фоне НФГ наблюдается диаметрально противоположная динамика изменения PLT (снижение). Эти изменения сопровождалось развитием тромбоэмболических осложнений.



**Рисунок 13** – Динамика изменения PLT (\*10<sup>9</sup>/л) у пациентов 1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде  
1 – при поступлении, 2 – 1-е сутки, 3 – 2-е сутки, 4 – 3-и сутки, 5 – 4-е сутки, 6 – 5-е сутки, 7 – 6-е сутки, 8 – 9-е сутки, 9 – 10-е сутки, 10 – 11-е сутки

Динамика изменения активности АТ III в исследуемых группах была аналогична динамике изменения PLT (рисунок 14).

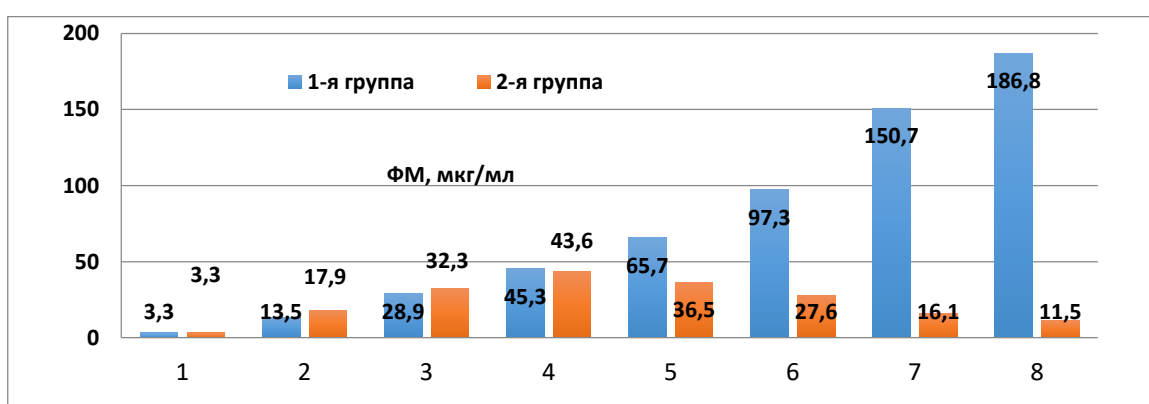
У детей 1-й и 2-й групп на 4-е и 5-е сутки после операции наблюдалось повышение ФМ и ДД, что сопровождалось развитием тромбоэмболических осложнений (рисунок 15, 16). На 6-7-е сутки у пациентов 2-й группы на фоне отмены НФГ и назначения фондапаринукса натрия наблюдалось снижение ФМ и ДД, в то время как у пациентов 1-й группы динамика их изменений была диаметрально противоположная (повышение).



**Рисунок 14** – Динамика изменения АТ III (\*10<sup>9</sup>/л)

у пациентов 1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде

1 – при поступлении, 2 – 1-е сутки, 3 – 2-е сутки, 4 – 3-и сутки, 5 – 4-е сутки, 6 – 5-е сутки, 7 – 6-е сутки, 8 – 9-е сутки, 9 – 10-е сутки, 10 – 11-е сутки

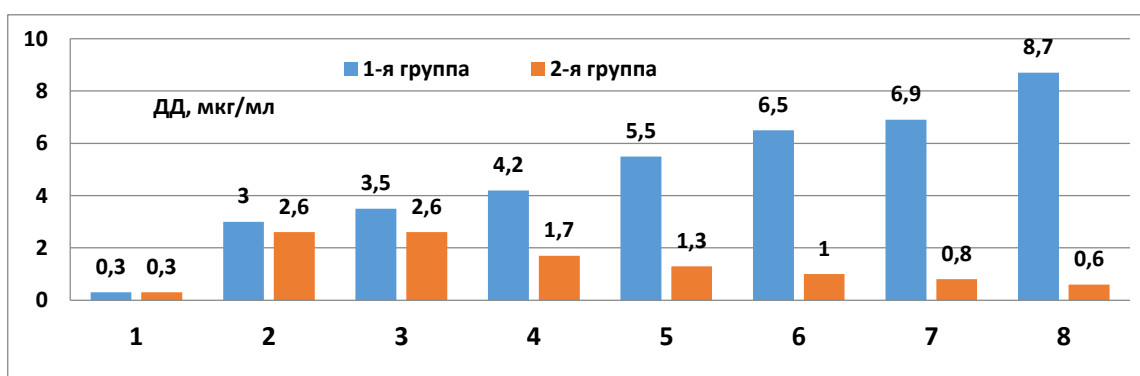


**Рисунок 15** – Динамика изменения ФМ (мкг/мл) у пациентов

1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде

1 – при поступлении, 2 – 1-е сутки, 3 – 2-е сутки, 4 – 3-и сутки, 5 – 4-е сутки, 6 – 5-е сутки, 7 – 6-е сутки, 8 – 9-е сутки, 9 – 10-е сутки, 10 – 11-е сутки

Обнаруженные нами взаимосвязи свидетельствуют о роли показателей гемостаза в патогенезе развития тромбоэмболических осложнений.



**Рисунок 16** – Динамика изменения ДД (мкг/мл) у пациентов

1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде

1 – при поступлении, 2 – 1-е сутки, 3 – 2-е сутки, 4 – 3-и сутки, 5 – 4-е сутки, 6 – 5-е сутки, 7 – 6-е сутки, 8 – 9-е сутки, 9 – 10-е сутки, 10 – 11-е сутки

На фоне НФГ отмечалось снижение количества PLT и АТ III, повышение ФМ и ДД, и, наоборот, на фоне фондапаринукса натрия после отмены НФГ - повышение PLT и АТ III, снижения уровня ФМ и ДД. Была выявлена сильная положительная связь между PLT и АТ III; сильная отрицательная связь между PLT и ДД, ФМ; сильная отрицательная связь между АТ III и ДД, ФМ; сильная положительная связь между ДД и ФМ.

Значения АЧТВ у детей 1-й группы находились в пределах РИ, что свидетельствовало о неэффективности НФГ. Значения анти-Ха у детей 2-й группы находились в пределах «терапевтического окна», что указывало на эффективность фондапаринукса натрия.

У всех детей 1-й группы в послеоперационном периоде тромбы регрессировали, диагностированы новые случаи тромбогеморрагических осложнений, что привело к развитию сердечной и дыхательной недостаточности, сепсиса, почечно-печеночной недостаточности. Госпитальная летальность у детей этой группы составила 100%. У детей 2-й группы на фоне смены антикоагулянтной терапии на 9-10-е сутки послеоперационного периода тромбы регрессировали. Кроме того, у пациентов 1-й группы снижение PLT и АТ III, повышение ФМ и ДД статистически значимо коррелировало с тяжестью состояния и неблагоприятным исходом заболевания.

Таким образом, сравнительный анализ динамики изменения показателей гемостаза и клинических исходов показал преимущество использования фондапаринукса натрия по сравнению с НФГ у больных с ГИТ II типа, а также возможность использования этих показателей для оценки эффективности и безопасности применения антикоагулянтов у пациентов с ГИТ II типа и оценки тяжести состояния пациентов и исхода заболевания.

В литературе имеются единичные данные о побочных эффектах фондапаринукса натрия (о развитии геморрагических осложнений и ГИТ II типа) [Y. He et al., 2018] в связи с чем продолжается поиск антитромботических препаратов, имеющих высокую эффективность и безопасность. В связи с этим представляется логичным изучить другие синтетические антикоагулянты, в том числе перспективные, не вступающие в реакции с тромбоцитами.

Нами было предпринято сравнительное изучение влияния фондапаринукса натрия и ДНК аптамера ингибитора тромбина Re 31 («Синтол», Россия) на количественные и качественные характеристики тромбоцитов белых беспородных крыс-самцов.

Экспериментальное воспроизведение тромбоза было выполнено с помощью изолированной нормобарической гипоксии, в которой особи находились по четыре часа в сутки в течение пяти дней в неделю. Животные содержались в соответствии с государственными отраслевыми стандартами [ГОСТ 33215-2014 33216-2014]. 1-й группе животных (опытной) вводили внутривенно ДНК аптамер ингибитор тромбина Re 31 из расчета 1 мг/мл на 1 кг массы тела; 2-й группе (сравнения) – фондапаринукс натрия из расчета 0,2 мг/мл на 1 кг массы тела. Через 1 час после введения антикоагулянтов с предварительной наркотизацией тиопенталом натрия (40 мг на 1 кг массы тела) производили

взятие крови из нижней полой вены в вакуумные системы с ЭДТА-К2. Результаты представлены в таблице 7.

Под влиянием ДНК аптамера отмечалось снижение количества, значений ширины распределения, среднего объема тромбоцитов и числа крупных тромбоцитов по сравнению с исходными значениями.

При введении фондапаринукса натрия отмечалось снижение количества тромбоцитов и в то же время увеличение числа крупных тромбоцитов. Значения ширины распределения и среднего объема тромбоцитов практически не изменялись.

При использовании фондапаринукса натрия, в отличие от ДНК аптамера, на фоне снижения количества тромбоцитов отмечалось увеличение числа крупных тромбоцитов, что может указывать на возможность повышения их активности и о развитии тромбоэмболических осложнений.

**Таблица 7** – Количественные и качественные характеристики тромбоцитов у экспериментальных животных

Исследуемые группы	Показатели, Me (25%Q1; 75%Q3)				
	Количество тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л,	Ширина распределения тром-в, %	Средний объем тромбоцитов, фл	Крупные тромбоциты, % от общ.	Тромбокрит, %
до введения препаратов, n =20	1693 <sup>1</sup> [1688;1766]	11,1 <sup>2</sup> [10,9;11,3]	9,2 <sup>2</sup> [8,9;9,5]	13,2 <sup>2</sup> [12,1;14,5]	1,39 <sup>2</sup> [1,33;1,73]
после введения ДНК аптамера RE 31, n=10	<b>1211<sup>1</sup></b> <b>[1168;1381]</b>	10,2 <sup>2</sup> [8,9;10,4]	8,3 <sup>2</sup> [7,7;8,6]	<b>12,7<sup>2</sup></b> <b>[12,5;14,6]</b>	1,04 <sup>2</sup> [1,0;1,15]
после введения фондапаринукса натрия, n=10	<b>1149<sup>1</sup></b> <b>[1141;1203]</b>	11,3 [10,7;11,4]	8,9 [8,7;9,0]	<b>18,8<sup>1</sup></b> <b>[17,3;19,3]</b>	1,0 <sup>1</sup> [1,0;1,06]

Примечание: <sup>1</sup> - достоверность различий (p<0,001)

<sup>2</sup> - достоверность различий (p<0,05)

Таким образом, сравнительный анализ изменения количества тромбоцитов и их качественных характеристик при использовании обоих синтетических антикоагулянтов показал их достоверный положительный эффект. Вместе с тем, выявлена несколько более высокая эффективность ДНК аптамера Re 31 по сравнению с фондапаринуксом натрия, что позволяет прогнозировать в перспективе обоснованное внедрение ДНК аптамера в медицинскую практику и даже возможное преимущество его использования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование было продиктовано наличием глобальной медицинской и, одновременно, социальной проблемы, а именно, высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, несмотря на результаты большого количества достижений фундаментальных и прикладных наук.



Результаты выполненной диссертации позволили обосновать необходимость использования группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей как предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения.

Выбор молекулярных предикторов был обусловлен их ролью в развитии послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных.

Наиболее частыми ССО у пациентов, оперированных по поводу ИБС, являются инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение ритма сердца.

Образование NT-proBNP в кардиомиоцитах происходит в несколько этапов: сначала синтезируется пропептид (proBNP), который под действием протеолитического фермента расщепляется на активную (BNP) и неактивную (NT-proBNP) части, секретируемые в периферическую кровь. Активная часть пептида (BNP) участвует в регуляции водно-солевого обмена и артериального давления. Неактивная часть пептида (NT-proBNP) не имеет биологических эффектов. Растяжение и гипертрофия миокарда, повышение давления в камерах сердца, наблюдаемые при СН, приводят к активации гена proBNP, которая индуцирует синтез proBNP в кардиомиоцитах и приводит к повышению уровней BNP и NT-proBNP в крови.

В обследованных группах пациенты были сопоставимы по возрасту и полу. Для оценки результатов лабораторных исследований у пациентов с ССЗ использовали значения контрольной и референтной групп, а также пороговые значения.

У пациентов с осложненной ИБС изучили дооперационные уровни NT-proBNP. У пациентов с ИБС и ПАЛЖ они варьировали в диапазоне от 500 до 6624 пг/мл и, в среднем, составили  $2010,51 \pm 441,17$  пг/мл. У пациентов с ИБС и ИМН - в диапазоне от 779 до 5554 пг/мл при среднем значении  $2342,27 \pm 318,35$  пг/мл. Дооперационные уровни NT-proBNP у больных с осложнёнными формами ИБС сопоставили с послеоперационным развитием ССО, провели корреляционный и ROC-анализ, которые доказали, что дооперационный уровень NT-proBNP у больных с осложненными формами ИБС является достоверным высокоинформативным предиктором развития послеоперационных ССО.

При СД 2 типа происходит гликирование сывороточных белков, негативно влияющее на их функции. Гликирование гемоглобина сопровождается развитием анемии и тканевой гипоксии, что негативно влияет на процессы заживления послеоперационной раны; альбумина - нарушением транспортной функции и снижением онкотического давления; коллагена и эластина - склерозированием белков мембраны сосудов, в результате чего ухудшается миграция нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в окружающие рану ткани; - иммуноглобулинов - угнетением их взаимодействия с антигеном и, следовательно, фагоцитоза. Все это способствует снижению гуморального и клеточного иммунитета.

При изучении HbA<sub>1c</sub> у больных с ИБС и СД 2 типа установили его дооперационные уровни, которые варьировали в диапазоне от 3,7 до 14,0% с медианой 6,91%. Сопоставление их с течением послеоперационного периода при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний позволило установить, что чем выше дооперационный уровень HbA<sub>1c</sub>, тем чаще частота развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. HbA<sub>1c</sub> у больных ИБС и СД 2 типа при значении более 7,3% является высокоинформативным предиктором развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

Воспалительный ответ является защитной реакцией на повреждение любого генеза, в том числе и на хирургическую травму. При благоприятном течении послеоперационного периода активация воспалительного ответа сопровождается повышенной продукцией цитокинов и белков острой фазы воспаления в первые три дня с последующим снижением. При развитии воспалительного ответа макрофаги активно секретируют Ил-6, который является одним из главных медиаторов воспаления, активирующих синтез белков острой фазы воспаления в гепатоцитах.

Значение маркеров воспалительного ответа изучали в группах пациентов с разными по этиологии сердечно-сосудистыми заболеваниями: подострый ИЭ, ХРБС и ИБС. У пациентов с ИЭ наряду с традиционными маркерами воспалительного ответа (hsCRP, Фг, WBC) определяли Ф в двух группах, сформированных по течению послеоперационного периода: с неосложненным послеоперационным периодом и с осложненным послеоперационным экссудативным перикардитом с благоприятным исходом. Таким образом, дооперационные значения Ф (более 380 нг/мл) и hsCRP (более 34 мг/л) являются прогностическими признаками развития экссудативного перикардита в послеоперационном периоде у пациентов с подострым ИЭ. Значения Ф более 728 нг/мл и уровень hsCRP более 98 мг/л на 3-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми диагностическими критериями развития экссудативного перикардита в данной группе пациентов. Определение Ф и hsCRP в периоперационном периоде у пациентов с подострым ИЭ позволяет своевременно прогнозировать и диагностировать развитие послеоперационного перикардита.

У пациентов с ХРБС значение Ф изучили наряду с Ил-6 и hsCRP в двух группах: с неосложненным послеоперационным периодом и с осложненным пневмонией послеоперационным периодом с благоприятным исходом. Установили, что значения Ил-6 более 80 пг/мл, hsCRP - 102 мг/л и Ф - 380 нг/мл на 3-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми диагностическими критериями развития пневмонии у данной группы пациентов, что позволяет своевременно вносить коррекцию в схемы лечения у больных, оперированных по поводу ХРБС.

У пациентов с ИБС и ИМН было изучено значение Ф, Ил-6 и hsCRP в трех группах: с неосложненным послеоперационным периодом; с осложненным послеоперационным периодом (ССО) и благоприятным исходом; с

осложненным послеоперационным периодом (ССО) и неблагоприятным исходом. Дооперационные уровни Ил-6 более 6,08 мг/л и hsCRP более 6,11 мг/л у больных ИБС и ИМН являются статистически значимыми предикторами послеоперационных ССО и указывают на активность атеросклеротического процесса в коронарных сосудах. Значения Ил-6 более 250 пг/мл, hsCRP более 120 мг/л на 3-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми прогностическими критериями неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС и ИМН. Повышение Ф в послеоперационном периоде происходит за счет повреждения кардиомиоцитов, о чем свидетельствует динамика его изменения у пациентов с ИБС и ИМН. Значения Ф более 500 нг/мл на 3-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми прогностическими критериями неблагоприятного исхода в этой группе больных.

Изучение Ил-6, hsCRP и Ф у оперированных пациентов с ИБС на фоне послеоперационного осложнения COVID-19 показало, что определение Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов ИБС должно быть использовано в мониторинге течения послеоперационного процесса, так как повышенная продукция изучаемых показателей коррелирует с развитием пневмонии. Значения Ил-6 более 100 пг/мл на 3-и сутки послеоперационного периода, hsCRP - 400 мг/л, и Ф - 100 нг/мл на 6-е сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми диагностическими критериями развития пневмонии.

Нефракционированный гепарин (НФГ) используется в кардиохирургии на всех этапах лечения для профилактики и лечения тромбозмболических осложнений. На фоне его применения частота развития ГИТ II типа составляет от 1 до 5%, поэтому в настоящее время для лечения ГИТ II типа рекомендуют использовать фондапаринукс натрия.

Изучили значение показателей гемостаза (количество PLT, активность АТ III, АЧТВ, анти-Ха, ФМ и ДД) для оценки эффективности и безопасности применения фондапаринукса натрия у детей с ГИТ II типа после коррекции врожденного порока сердца. Сравнили эти показатели в двух группах детей: прооперированных в период с 2009 по 2013 годы (с применением НФГ) и находившихся на лечении с 2014 по 2019 годы (с применением фондапаринукса натрия). На фоне терапии фондапаринуксом натрия наблюдалось восстановление количества PLT в периферической крови и активности АТ III до РИ, снижение маркеров тромбинемии (ДД и ФМ). У детей 1-й группы динамика показателей гемостаза была диаметрально противоположной.

В целях изучения других синтетических антикоагулянтов и с учетом риска развития геморрагических осложнений у пациентов, принимающих фондапаринукс натрия, было предпринято сравнительное изучение в эксперименте влияния синтетических антикоагулянтов – фондапаринукса натрия и ДНК аптамера ингибитора тромбина Re 31 – на характеристики тромбоцитов крыс в условиях гипоксии. Сравнительный анализ изменения количества тромбоцитов и их качественных характеристик при использовании обоих синтетических антикоагулянтов показал их достоверный положительный

эффект с более высокой эффективностью ДНК аптамера Re 31 по сравнению с фондапаринуксом натрия.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило:

1. Определить высокоинформативные молекулярные предикторы ССО у больных с осложненной формой ИБС (NT-proBNP), экссудативного перикардита у больных ИЭ (Ф и hsCRP), инфекционно-воспалительных заболеваний (HbA<sub>1c</sub>, Ил-6, Ф, hsCRP).

2. Разработать алгоритмы оценки риска развития ССО у больных с осложненной формой ИБС, ведения пациентов в послеоперационном периоде с ИБС и СД 2 типа, коррекции антикоагулянтной терапии у пациентов с ГИТ II типа.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что NT-proBNP - аминотерминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида – является предиктором послеоперационных ССО у больных с осложненной формой ИБС. Повышение его уровня в дооперационный период у кардиохирургических больных может служить показателем развития ранних послеоперационных осложнений. Дооперационный уровень NT-proBNP более 1592 пг/мл у пациентов ИБС и ПАЛЖ, ФК III СН NYHA, ФИЛЖ менее 40% и более 985 пг/мл у пациентов ИБС с ИМН прогнозирует развитие ССО в раннем послеоперационном периоде. Это объясняется активацией синтеза proBNP в кардиомиоцитах с повышением уровня NT-proBNP в крови при растяжении и гипертрофии миокарда в зависимости от степени СН.

2. Доказана возможность использования HbA<sub>1c</sub> - гликированного гемоглобина – в качестве предиктора послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных с ИБС и СД 2 типа. Определено пороговое значение (cut off) HbA<sub>1c</sub> у этих пациентов, которое составило 7,3%. Дооперационный уровень HbA<sub>1c</sub> равный или превышающий 7,3% указывает на риск послеоперационных инфекционных осложнений, развитие которых при гипергликемии связано с гликированием белков, в том числе ассоциированных с фагоцитозом, гуморальным и клеточным иммунитетом.

3. В результате изучения группы маркеров воспалительного ответа (Ил-6, hsCRP, Ф) установлена их прогностическая роль развития в раннем послеоперационном периоде ряда осложнений, сопровождающихся системным воспалительным ответом (СВО):

а) hsCRP и Ф являются предикторами экссудативного перикардита у больных, оперированных по поводу подострого ИЭ, при дооперационных значениях Ф более 380 нг/мл и hsCRP более 34 мг/л и при значениях Ф более 728 нг/мл и hsCRP более 98 мг/л на 3-и сутки после операции;

б) Ил-6, hsCRP и Ф - предикторы развития послеоперационной бактериальной пневмонии у больных, оперированных по поводу ХРБС, при значениях Ил-6 более 80 пг/мл, Ф более 380 нг/мл и hsCRP более 102 мг/л на 3-и сутки после операции;

в) Ил-6 и hsCRP - предикторы ранних послеоперационных ССО у больных с ИБС и ИМН при дооперационных значениях Ил-6 в крови более 6,08 пг/мл и hsCRP более 6,11 мг/л, а после операции значения Ил-6 более 250 пг/мл, hsCRP более 120 мг/мл, Ф более 500 нг/мл на 3-и сутки прогнозируют неблагоприятный исход заболевания.

4. Показана эффективность и безопасность применения фондапаринукса натрия у детей с ГИТ II типа после коррекции ВПС. На фоне терапии фондапаринуксом натрия отмечалось улучшение, вплоть до нормализации, показателей гемостаза: восстановление количества тромбоцитов и активности АТ III крови, снижение маркеров активации свертывания крови (ФМ, ДД) при регрессии тромбоэмболических осложнений.

5. Установлена эффективность использования ДНК аптамера ингибитора тромбина Re 31 у экспериментальных животных в условиях гипоксии, способствующей развитию тромбоцитоза. При введении аптамера отмечалось улучшение количественных и качественных характеристик тромбоцитов с более высокой эффективностью ДНК аптамера Re 31 по сравнению с фондапаринуксом натрия.

6. Подтверждена связь изученных показателей с молекулярным патогенезом по результатам корреляционного анализа. Установлена корреляционная зависимость уровня каждого из изученных показателей от наличия послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных:

а) Выявлена сильная положительная корреляция между дооперационными уровнями NT-proBNP и частотой развития ССО у больных с осложненными формами ИБС; умеренная положительная корреляция между дооперационными уровнями HbA<sub>1c</sub> и частотой развития инфекций у больных ИБС и СД 2 типа.

б) Установлены сильные положительные корреляции между маркерами СВО (Ил-6, hsCRP и Ф) и частотой развития пневмоний у больных ХРБС; сильные положительные корреляции между маркерами СВО (Ил-6, hsCRP и Ф) и частотой развития ССО у больных ИБС и ИМН; сильные положительные корреляции между маркерами СВО (Ил-6, hsCRP и Ф) и частотой развития экссудативного перикардита у больных ИЭ; сильные положительные корреляции между показателями системы гемостаза (PLT, АТ III, ФМ и ДД) и частотой развития тромбогеморрагических осложнений у больных ГИТ II типа.

7. Определены высокоинформативные индивидуальные маркеры и группы молекулярных предикторов развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных. NT-proBNP является предиктором послеоперационных ССО у больных с осложненной формой ИБС; HbA<sub>1c</sub> - инфекционно-воспалительных осложнений у больных с ИБС и СД 2 типа; Ил-6, hsCRP и Ф - предикторами послеоперационных пневмоний; hsCRP и Ф - предикторами послеоперационных перикардитов у кардиохирургических пациентов; Ил-6 и hsCRP являются предикторами послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов ИБС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При подготовке к операции больных с осложненной формой ИБС для прогнозирования риска развития послеоперационных ССО рекомендуется включить в перечень дооперационных исследований определение NT-proBNP, уровень которого позволяет оценить возможность оперативного вмешательства или необходимость предоперационной подготовки в условиях кардиологического стационара для компенсации СН, в частности, у пациентов ИБС с ПАЛЖ при дооперационном уровне пептида более 1592 пг/мл и ИБС с ИМН при уровне NT-proBNP более 985 пг/мл.

Перед хирургическим лечением пациентов с ИБС и СД 2 типа для определения риска развития послеоперационных инфекционных осложнений следует учитывать дооперационный уровень HbA<sub>1c</sub>. К пациентам с дооперационным уровнем HbA<sub>1c</sub> более 7,3% в послеоперационном периоде необходимо относиться с инфекционной настороженностью: ежедневно контролировать уровень сахара в крови, производить осмотр области хирургического вмешательства.

Для выявления группы риска развития ранних послеоперационных осложнений (перикардит, пневмония) у пациентов с ССЗ необходимо в перечень периоперационных исследований включить определение уровня маркеров системного воспалительного ответа: Ил-6, hsCRP и Ф. Результаты анализа помогут объективно оценить высокий риск и персонально оптимизировать тактику ведения и лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Для оценки безопасности и эффективности использования современных и новых антикоагулянтов у больных с ГИТ II типа, а также контроля течения раннего послеоперационного периода у этих больных рекомендуется включить в перечень исследований показатели гемостаза (PLT, анти-Ха, АТ III, ФМ и ДД).

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение дооперационного уровня NT-proBNP - предиктора развития ранних послеоперационных ССО имеет безусловные перспективы с привлечением групп пациентов с клиническими формами ССЗ, оставшимися за рамками выполненной работы. А также перспективно проведение сравнительного изучения NT-proBNP и метаболитов, ассоциированных с другими молекулярными механизмами развития ССЗ и их осложнений.

В исследовании показана возможность использования маркеров воспалительного ответа (Ил-6, hsCRP, Ф) в прогнозировании и диагностике ранних послеоперационных осложнений у пациентов на фоне COVID-19, что можно расценивать как предварительные результаты. Также представляет интерес в перспективе определить значение этих маркеров в развитии ранних ССО у опиоидных наркоманов с острым инфекционным эндокардитом, у

пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца (склеро-дегенеративного генеза).

Требует пролонгирования исследование показателей гемостаза для оценки эффективности и безопасности применения синтетических антикоагулянтов у детей с ГИТ II типа после коррекции врожденных пороков сердца. Представляет интерес дальнейшее экспериментальное изучение вариантов ДНК аптамера ингибитора тромбина и других синтетических антикоагулянтов как перспективных препаратов для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови кардиохирургических больных / **О.В. Петрова**, Д.Г. Тарасов, Т.Г. Егорова [и др.] // Материалы Тринадцатого Всероссийского Съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2009. – Т. 10, № 6. – С. 264.

2. **Петрова, О.В.** Показатели гомеостаза у больных инфекционным эндокардитом / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова, Д.Г. Тарасов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов». Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – С. 66.

3. **Петрова, О.В.** Динамика ферритина и СРБ в сыворотке крови у больных инфекционным эндокардитом / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова, Д.Г. Тарасов // Материалы Четырнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 145.

4. \***Петрова, О.В.** Динамика ферритина в сыворотке крови больных, оперированных по поводу инфекционного эндокардита / **О.В. Петрова** // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 66–69.

5. \***Егорова, Т.Г.** Динамика С-реактивного белка при инфекционном эндокардите / **Т.Г. Егорова, О.В. Петрова** // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 80–82.

6. Динамика маркеров повреждения миокарда у пациентов с ИБС / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова, З.Ю. Бренцис [и др.] // Материалы Семнадцатого Всероссийского Съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2011. – Т. 11, № 6. – С. 246.

7. Динамика интерлейкина-6 в сыворотке крови у пациентов с ИБС / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова, З.Ю. Бренцис [и др.]// Материалы Семнадцатого Всероссийского Съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2011. – Т. 11, № 6. – С. 208.

8. \***Петрова, О.В.** Динамика интерлейкина-6, С-реактивного белка и ферритина в сыворотке крови пациентов после коронарного шунтирования / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова, З.Ю. Бренцис // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 83-86.

9. Периоперационные уровни С-реактивного белка у больных, оперированных по поводу ХРБС / **О.В. Петрова**, Г.Р. Шабанова, А.П. Мотрева [и др.]// Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии». – Астрахань, 2012. – С. 80–84.

10. Изменение биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова, Е.Р. Жукова [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии». – Астрахань, 2012. – С. 90–96.

11. Влияние степени компенсации сахарного диабета 2 типа на течение послеоперационного периода у больных с ИБС / **О.В. Петрова**, Г.Ш. Бикинина, Г.Р. Егорова [и др.]// Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы кардионеврологии». – Астрахань, 2012. – С. 122-127.

12. Уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов ИБС и СД / **О.В. Петрова**, Г.Ш. Бикинина, Т.Г. Егорова [и др.] // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диабетологии и гематологии», приложение №1 к Бюллетеню Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 13.

13. \***Значение аминотерминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования** / **О.В. Петрова**, А.П. Мотрева, Т.Г. Егорова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2(131). – С. 137–141.

14. \***Петрова, О.В.** Изменение биохимических показателей крови у больных с инфекционным эндокардитом / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 3. – С. 60–64.

15. \***Петрова, О.В.** Дооперационные уровни аминотерминального промозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных / **О.В. Петрова**, А.П. Мотрева, Д.Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 74–79.



16. ProBNP и кардиохирургический пациент / Ю.Б. Мартьянова, Д.А. Кондратьев, **О.В. Петрова** [и др.] // Материалы российского национального конгресса «Интеграция знаний в кардиологии». – Москва, 2012. – С. 290–291.

17. Значение аминотерминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида у больных ИБС / **О.В. Петрова**, А.П. Мотрева, Ю.Б. Мартьянова [и др.] // Материалы Восемнадцатого Всероссийского Съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 262.

**18. \*Референсные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.]// Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 122–125.**

19. Активность антитромбина III у кардиохирургических больных / **О.В. Петрова**, Ю.Б. Мартьянова, А.П. Мотрева [и др.] // Материалы шестой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – Москва, 2013. – С. 222–223.

20. **Петрова, О.В.** Референтные интервалы протромбинового времени у детей / **О.В. Петрова**, О.Б. Гордеева, Д.Г. Тарасов // Материалы шестой всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (с международным участием). – Москва, 2013. – С. 237–239.

**21. \*Референсные значения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у детей Астраханской области / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3(59). – С. 50–52.**

22. Новые возможности диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении у кардиохирургических больных / **О.В. Петрова**, Т.Г. Егорова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 3, № 16. – С. 41–44.

23. Референтные интервалы фибриногена у детей Астраханской области / **О.В. Петрова**, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Материалы Девятнадцатого Всероссийского Съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 417.

24. Study of platelet hemostasis and inflammation markers in chronic diseases in children / O. Gordeeva, V. Botvinyeva, **O. Petrova** [et al.] // 17th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM), 6–9 July 2013, P'ecs, Hungary. «Clinical Hemorheology and Microcirculation». – 2013. – V. 54, no. 2. – S. 210–211.

**25. \*Значение определения С-реактивного белка при инфекционном эндокардите / О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Т.Г. Егорова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4(48). – С. 126–129.**

**26. \*Аминотерминальный мозговой натрийуретический пропептид в диагностике повреждения миокарда после коронарного шунтирования на работающем сердце / О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Ю.Б. Мартыанова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 18–21.**

27. Диагностическая ценность железосодержащего белка ферритина при заболеваниях органов дыхания / И.А. Кузнецов, **О.В. Петрова**, П.А. Стороженко [и др.] // Энциклопедия инженера. – 2013. – №10. – С. 17–19.

**28. \*\*Петрова, О.В. Значение незрелых гранулоцитов в диагностике инфекционно-воспалительных процессов у кардиохирургических больных / О.В. Петрова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, №5. – С. 25–40.**

**29. \*Значение фибриногена у кардиохирургических больных / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 44–51.**

**30. \*Изменение биохимических показателей крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце // О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 119–124.**

31. **Петрова, О.В.** Динамика интерлейкина-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови после планового коронарного шунтирования / **О.В. Петрова**, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Поликлиника. – 2014. – № 1–3. – С. 27–29.

**32. \*\*Изменение биохимических показателей крови у больных, оперированных по поводу ревматических пороков сердца / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 2. – С. 34–38.**

33. **Petrova, O.V.** Reference intervals of hemostasis indices in children of the Astrakhan region / **O.V. Petrova**, O.B. Gordeeva // Materials 21 IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Paris, France, 2015. – S. 345.

**34. \*Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000» / О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 90–95.**

**35. \*Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 63–71.**

36. Динамика С-реактивного белка, ферритина и фибриногена у больных инфекционным эндокардитом / **О.В. Петрова**, Ю.Б. Мартыанова, А.П. Мотрева [и др.] // Поликлиника. – 2015. – № 2–1. – С. 17–20.

**37. \*\*Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра STA COMPACT / О.В. Петрова, З.А. Уртаева, О.Б. Гордеева [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 10. – С. 43–46.**

**38. \*\*Петрова, О.В. Маркеры системного воспалительного ответа у больных, оперированных по поводу осложнений инфекционного эндокардита / О.В. Петрова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 7. – С. 26–30.**

39. Значение гликированного гемоглобина в развитии послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных / Г.Ш. Бикинина, **О.В. Петрова**, О.И. Мурыгина [и др.] // Материалы десятой международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук и возможности трансляционной медицины в решении актуальных проблем практического здравоохранения». – Астрахань, 2015. – С. 8–10.

**40. \*\*\*Пат. 2587752 G 01N33/50 Способ оценки эффективности лечения кардиохирургических больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией / О.В. Петрова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2015102881; заявл. 28.01.2015; опубл. 20.06.2016; Бюл. №17. – 10 с.**

**41. \*\*Петрова, О.В. Референтные интервалы лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора SYSMEX XT 2000I / О.В. Петрова, Г.Р. Шабанова, Т.Г. Егорова // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 153–156.**

**42. \*\*\*Пат. 2626674 G 01N33/48 Способ прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля / О.В. Петрова, С.А. Шашин, Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнаджъянц; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2016116394; заявл. 26.04.2016; опубл. 31.07.2017; Бюл. №22. – 10 с.**

**43. \*\*\*Пат. 2642600 G 01N33/48 Способ оценки течения послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца / О.В. Петрова, С.А. Шашин, С.А. Голубкина, Д.М. Никулина, Д.Г. Тарасов; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2017101921; заявл. 20.01.2017; опубл. 25.01.2018; Бюл. №3. - 10 с.**

**44. \*\*D-димер и фибрин-мономер как маркеры эффективности использования оральных антикоагулянтов / О.В. Петрова, Д.Г. Тарасов, Д.М. Никулина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6, № 3(21). – С. 64–69.**

45. **\*\*Значение прокальцитонина в кардиохирургической практике / О.В. Петрова, Д.Г. Тарасов, Д.М. Никулина [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6. № 1(19). – С. 51–61.**

46. **\*\*\*Пат. 2712629 G 01N33/50 A61B 5/00 A61B 5/145 Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с постинфарктной аневризмой левого желудочка / О.В. Петрова, Г.Р. Шабанова, С.А. Шашин, Д.М. Никулина, Д.Г. Тарасов, С.А. Голубкина; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019127139; заявл. 27.08.2019; опубл. 30.01.2020; Бюл. №4. – 10 с.**

47. **\*\*\*Пат. 2712634 G 01N33/48 Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с ишемической митральной недостаточностью / О.В. Петрова, Г.Р. Шабанова, С.А. Шашин, Д.М. Никулина, Д.Г. Тарасов, С.А. Голубкина; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2019127138; заявл. 27.08.2019; опубл. 30.01.2020; Бюл. №4 – 10 с.**

48. Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии при гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа / **О.В. Петрова, Д.М. Никулина, Ю.Б. Мартьянова [и др.] // Сборник материалов IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2019. – С. 279–281.**

49. Особенности поведения аптамера Re31 в организме экспериментальных животных в условиях гипоксии различного генеза / **Д.М. Никулина, Т.А. Шишкина, О.В. Петрова [и др.] // Сборник материалов IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань, 2019. – С. 275–277.**

50. **\*\*Частота и исходы гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа у детей после коррекции врожденных пороков сердца / О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, С.А. Шашин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 207–212.**

51. Активность ДНК аптамера ингибитора и других антикоагулянтов в эксперименте *in vivo* при различных воздействиях / **Д.М. Никулина, Т.А. Шишкина, О.В. Петрова [и др.] // Научные труды III Объединенного форума физиологов, биохимиков и молекулярных биологов, VII съезда биохимиков России, X Российский симпозиум «Белки и пептиды» VII съезда физиологов СНГ. – Дагомыс, 2021, Т.2. – С. 261.**

**\* – Работа, опубликованная в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.**

**\*\* – Работа, опубликованная в издании, входящем в международные реферативные базы данных в системе цитирования, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.**

**\*\*\* – Патенты.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

анти-Ха	- анти-Ха активность
АТ III	- антитромбин III
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВПС	- врожденный порок сердца
ГИТ	- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДД	- Д-димер
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИК	- искусственное кровообращение
ИМН	- ишемическая митральная недостаточность
Ил-6	- интерлейкин-6
ИЭ	- инфекционный эндокардит
КДОЛЖ	- конечно-диастолический объем левого желудочка
КСОЛЖ	- конечно-систолический объем левого желудочка
КШ	- коронарное шунтирование
МК	- митральный клапан
НК	- недостаточность кровообращения
НФГ	- нефракционированный гепарин
ПАЛЖ	- постинфарктная аневризма левого желудочка
РИ	- референтный интервал
СД	- сахарный диабет
СН	- сердечная недостаточность
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
Ф	- ферритин
Фг	- фибриноген
ФМ	- фибрин-мономер
ФИЛЖ	- фракция изгнания левого желудочка
ФК	- функциональный класс
ХРБС	- хроническая ревматическая болезнь сердца
HbA <sub>1c</sub>	- гликированный гемоглобин
hsCRP	- высокочувствительный С-реактивный белок
NT-proBNP	- аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида
NYHA	- New York Heart Association
PLT	- тромбоциты
WBC	- лейкоциты