

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

ПЕТРОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ
В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

1.5.4. Биохимия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Д.М. Никулина;

доктор медицинских наук,
доцент С.А. Шашин

Астрахань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (обзор литературы) ...	18
1.1. Сердечно-сосудистые осложнения у кардиохирургических больных: частота, причины и клинические методы диагностики	19
1.2. Диагностика и прогнозирование инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных	23
1.3. Прогнозирование геморрагических и тромбоэмболических послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных	26
1.4. Механизм развития и лабораторная диагностика послеоперационной гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа	29
1.5. Место биохимических показателей в диагностике и прогнозировании ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных	35
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Объём исследований и общая характеристика контингента обследованных	50
2.1.1. Характеристика пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	53
2.1.2. Описание группы экспериментальных животных	55
2.2. Объекты и методы исследования	56
2.2.1. Биохимические методы исследования	57
2.2.1.1. Определение аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида В	57
2.2.1.2. Определение гликированного гемоглобина	57
2.2.1.3. Определение маркеров воспаления	58
2.2.1.4. Определение коагулологических показателей крови ...	59

2.2.2. Гематологические методы исследования	60
2.3. Методы статистической обработки полученных данных	61
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ АМИНО- ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРО-МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В У БОЛЬНЫХ ИБС	63
3.1. Дооперационные уровни NT-proBNP у больных с неосложненной формой ИБС	64
3.2. Дооперационные уровни NT-proBNP в группах больных с ИБС и постинфарктной аневризмой левого желудочка	67
3.3. Дооперационные уровни NT-proBNP в группах больных с ИБС и ишемической митральной недостаточностью	72
3.4. Корреляционный анализ между дооперационным уровнем NT-proBNP и развитием ранних послеоперационных осложнений у больных ИБС.....	76
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПРООПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	91
4.1. Дооперационные уровни HbA _{1c} у больных ИБС и СД 2 типа	91
4.2. Корреляционный анализ между количественными значениями HbA _{1c} и развитием ранних послеоперационных осложнений у больных ИБС и СД 2 типа	94
ГЛАВА 5. РЕАКЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПА- ЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ...	102
5.1. СРБ, ферритин и фибриноген в определении активности вос- паления у больных, оперированных по поводу осложненного ин- фекционного эндокардита	105
5.2. СРБ, ферритин и интерлейкин-6 в определении активности воспаления у больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца	120

5.3.1. Уровень СРБ, ферритина и интерлейкина-6 у больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца	129
5.3.2. Уровень СРБ, ферритина и интерлейкина-6 у больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца на фоне инфекции COVID-19	140
ГЛАВА 6. ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ II ТИПА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	147
6.1. Реакция тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени, антитромбина III, Д-димера и фибрин-мономера на традиционное лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа	148
6.2. Тромбоциты, анти-Xa активность, антитромбин III, Д-димер, фибрин-мономер в оценке эффективности и безопасности использования новых антикоагулянтов у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа	156
6.3. Сравнительная оценка показателей гемостаза в обследованных группах	162
6.4. Влияние синтетических антикоагулянтов – ДНК аптамера ингибитора тромбина и фондапаринукса натрия на количественные и качественные показатели тромбоцитов у экспериментальных животных	170
ГЛАВА 7. АЛГОРИТМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	176
7.1. Прогностические молекулярные механизмы послеоперационных осложнений, обусловленные функциональной или патогенетической ролью изученных показателей	176
7.2. Формирование группы высокоинформативных предикторов	

развития ранних послеоперационных осложнений у	
кардиохирургических больных	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	195
ВЫВОДЫ	208
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	211
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	215
ПРИЛОЖЕНИЯ	263

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, 2020]. 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 тромбоэмболических 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»], по-

этому 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 сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных с ИБС (ишемической болезни сердца). Стимулом высвобождения proBNP может быть ишемия и растяжение миокарда. Не исключают его цитопротекторный эффект [А.Ш. Ревиншвили и соавт., 2006; И.Е. Харламова и соавт., 2008; И.А. Козлов и соавт., 2009]. Однако пороговые значения NT-proBNP по данным ряда авторов неоднородны [С.Ю. Волкова и соавт., 2009; С.Н. Борисов и соавт., 2011; С.С. Гутор и соавт., 2013; П.В. Леднев и соавт., 2016].

Маркеры сахарного диабета 2 типа являются независимыми предикторами послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных ИБС. Ряд авторов считают, что гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) имеет самостоятельное предиктивное значение в отношении послеоперационных инфекций. Показана степень зависимости риска развития инфекций от уровня HbA_{1c} [Н.А. Безденежных и соавт., 2016; А.Н. Сумин и соавт., 2011; Т. Al-

serius et al., 2008; M.E. Halkos et al., 2008; G. Gatti et al., 2016].

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; A.M. 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 ишемической болезни сердца 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. Пашенко с 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 превалирующего 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 ИБС в до- и послеоперационный период.
2. Определить дооперационные уровни гликированного гемоглобина у больных ИБС и СД 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 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_{1c} 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 ферритина (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 стати-

стически 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 с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (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 малоинформативны.

По показателям гемостаза (количество тромбоцитов, остаточная активность Ха фактора, 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, в 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 развития послеоперационных ССО, сократить частоту их развития и улучшить качество оказания кардиохирургической помощи больным с ССЗ.

2. Определение статистически значимых дооперационных уровней 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 в 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 (P'ecs, 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, приравненные 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 исследо-

ваний, 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.

ГЛАВА 1

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

(обзор литературы)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главнейших причин смертности и инвалидизации во всем мире, включая Россию [Д.В. Дедов и соавт., 2020]. Ежегодно от ССЗ, по данным ВОЗ, умирают более 16 млн человек и эти показатели имеют тенденцию к увеличению вследствие как старения населения, так и изменения образа жизни. Лидирующее место среди ССЗ занимает ИБС, а инфаркт миокарда является одной из причин смертности от ИБС [Ю.И. Бузиашвили и соавт., 2012].

Развитие кардиохирургии и смежных с ней специальностей позволило улучшить качество и продолжительность жизни больных с ССЗ [Ш.Г. Махмудов и соавт., 2013; С.Т. Мацкеплишвили и соавт., 2016]. Однако частота развития послеоперационных осложнений остается высокой и достигает 25% с летальностью около 6% [М.М. Алшибая и соавт., 2014]. В их структуре на первом месте регистрируются ССО, на втором – послеоперационные коагулопатии и на третьем – инфекционно-воспалительные заболевания [М.А. Чернявский и соавт., 2015; И.И. Дементьева и соавт., 2009; Д.А. Попов, 2014]. В связи с этим оценка риска развития всех этих осложнений является важнейшим звеном в принятии решения о возможности и тактике хирургического лечения. Высокую ценность имеет также их своевременная диагностика в раннем послеоперационном периоде.

Резюмируя, можно определить оценку риска развития послеоперационных осложнений как предиктивную составляющую в лечении кардиохирургических больных, в которой лабораторная диагностика является актуальнейшим звеном.

1.1. Сердечно-сосудистые осложнения у кардиохирургических больных: частота, причины и клинические методы диагностики

Развитие коронарной хирургии позволило улучшить результаты лечения ИБС: устранить симптомы стенокардии, повысить переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов [Л.А. Бокерия, 2019; С.Т. Мацкеплишвили и соавт., 2016; Ш.Г. Махмудов и соавт., 2013]. Тем не менее, частота ССО после коронарного шунтирования (КШ) остается высокой и колеблется в диапазоне от 14% до 28%, при этом летальность может достигать до 25% [А.В. Павлов и соавт., 2015; Д.Г. Тарасов и соавт., 2019]. По данным ряда авторов, частота развития острой сердечно-сосудистой недостаточности у больных ИБС после КШ составляет 28%, острого инфаркта миокарда – 14%, слабости сердечного выброса – 25%, фибрилляции предсердий – 27,6% случаев от общего количества операций [В.Е. Бабокин и соавт., 2004; П.В. Лазарев и соавт., 2013; А.В. Зыков, 2016].

Основным фактором риска развития ССО в раннем послеоперационном периоде у больных ИБС после КШ является тяжесть исходного состояния: степень выраженности сердечной недостаточности и недостаточности кровообращения (гемодинамических нарушений) [С.В. Шалаев и соавт., 2010; А.В. Павлов и соавт., 2015; Ю.Н. Неверова и соавт., 2018].

На сегодняшний день для диагностики и прогнозирования риска развития ССО у больных ИБС используются клинические и инструментальные методы исследования [А.С. Семенова и соавт., 2013; И.Е. Сагатов, 2015; Н.Ю. Соколова и соавт., 2016; В.Г. Лузин и соавт., 2018; А.А. Сеничкина и соавт., 2019].

Главным клиническим методом является определение функционального класса сердечной недостаточности (ФК СН) [Е.В. Базаева и соавт., 2017] – интегрального показателя, определяемого врачом-кардиологом на основе классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) [В.Ю. Мареев и соавт., 2010, 2013; K. Dickstein et al., 2008; M. Jessup et al., 2009]. Различают четыре функциональных класса СН. В

литературе имеются данные не только о диагностическом, но и прогностическом значении ФК СН NYHA. Показано, что чем выше ФК, тем хуже прогноз [Л.Л. Берштейн и соавт., 2008]. Козминским А.Н. с соавторами установлено, что у пациентов с ФК СН NYHA I-го класса частота развития послеоперационных ССО после КШ по поводу ИБС наблюдается в 12% случаев, у пациентов с ФК СН NYHA II и III – в 19% случаев, у пациентов с ФК СН NYHA IV – в 20% случаев [А.Н. Козминский и соавт., 2015]. Чернявский А.М. с соавторами при изучении течения раннего послеоперационного периода у больных после КШ, отметили более высокую частоту ССО: при ФК СН NYHA III она составила 30%, у пациентов с ФК СН NYHA IV – 35% случаев [М.А. Чернявский и соавт., 2013]. Однако есть и диаметрально противоположные мнения о значении ФК СН NYHA. Так, ряд авторов считают, что частота развития ССО не зависит от ФК СН NYHA [Н.А. Кошелева и соавт., 2011; У.К. Камилова и соавт., 2017].

Традиционным инструментальным методом, используемым для диагностики и прогнозирования ССО, является эхокардиография [С.В. Шалаев и соавт., 2010; М.Р. Исламова и соавт., 2018; М.К. Мусимхан и соавт., 2018; F. P. Brouwers et al., 2013]. Основным эхокардиографическим показателем - фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), которая отражает систолическую (сократительную, насосную) функцию левого желудочка (ЛЖ). Референтный интервал ФИЛЖ у взрослого здорового составляет 60 и более % [Е.В. Базаева и соавт., 2017]. В литературе имеются данные о диагностическом и прогностическом значении ФИЛЖ. Показано, что чем ниже величина ФИЛЖ, тем хуже прогноз [Е.В. Базаева и соавт., 2017; М.Р. Исламова и соавт., 2018; М.К. Мусимхан и соавт., 2018]. Установлено, что у пациентов с ФИЛЖ в диапазоне от 40 до 35% частота развития послеоперационных ССО после КШ составляет 25% случаев. У пациентов с ФИЛЖ меньше 35% частота развития послеоперационных ССО после КШ увеличивается до 35% случаев [М.А. Чернявский и соавт., 2015]. В то же время другими авторами не обнаружена корреляция между величиной

ФИЛЖ и частотой развития ССО [Н.А. Кошелева и соавт., 2011; У.К. Камилова и соавт., 2017].

В настоящее время в клиническую практику для прогнозирования риска развития ССО у больных ССЗ внедрены интегральные оценочно-прогностические шкалы: EuroSCORE (European Score for Cardiac Operative Risk Evaluation), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Thrombolysis in myocardial Infarction), PREDICT (Predicting persistent left ventricular dysfunction following myocardial infarction), STS (The Society of Thoracic Surgeons), ACEF (age-creatinine-ejection fraction). Наиболее успешной и широко используемой является шкала EuroSCORE. Она была разработана в 1999 году группой исследователей из Pwworth Hospital на основании данных от 20000 пациентов с ССЗ. В 2010 году шкала была пересмотрена с последующим добавлением в нее ФК СН NYHA и величины ФИЛЖ. Считается, что шкала EuroSCORE позволяет на дооперационном этапе оценить риск развития ССО [Л.С. Барбараш соавт., 2010; F. Rogues et al., 1999; P. Lopenen et al., 2008; K. Janikows et al., 2016; T.V. Kieser et al., 2016].

Тем не менее, данные в литературе о прогностическом значении шкалы EuroSCORE противоречивы и неоднозначны. В ретроспективном исследовании швейцарских ученых изучалось прогностическое значение шкалы EuroSCORE на основании базы данных от 4497 пациентов с диагнозом ИБС. По этой шкале прогностическая частота развития ССО составила 2%, фактическая - 1,9%. Поскольку значения фактической и прогностической частоты развития ССО были одинаковые, авторы сделали заключение о том, что шкала EuroSCORE дает точный прогноз развития ССО у больных ИБС. Бокерия Л.А. с соавторами провели ретроспективный анализ базы данных 1115 пациентов с ИБС, и показали эффективность использования шкалы для прогноза послеоперационных ССО у больных ИБС [Л.А. Бокерия и соавт., 2004; K. Janikows et al., 2016].

В то же время, в работе австралийских ученых показано, что риск развития ССО у больных ИБС после КШ по шкале EuroSCORE составил 6,19%,

при фактической частоте развития ССО в три раза ниже прогностической (2%). Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о неприемлемости шкалы для оценки риска развития ССО у больных ИБС после КШ. А финские ученые при оценке возможности использования шкалы EuroSCORE для прогнозирования развития послеоперационных ССО у 1132 больных ИБС после КШ по ROC-анализу выявили ее низкую чувствительность и специфичность. В связи с этим, авторы также не рекомендовали использовать шкалу для оценки риска развития ССО [С.Н. Yap et al., 2006; F. Biancari et al., 2012; T.V. Kieser et al., 2016].

Противоречивость и неоднородность представленных данных в литературе о диагностическом и прогностическом значении клинических и инструментальных данных у больных ИБС обусловлена: уровнем компетенции (специальных знаний) врача, проводящего данное исследование; ограничениями эхокардиографии (влияние клинического состояния пациентов, объема ЛЖ, состояния клапанного аппарата и миокарда на результаты эхокардиографии), которые необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования. А также тем, что прогностическое значение клинико-инструментальных методов исследования изучалось в группах больных, не сопоставимых по возрасту, полу, форме ИБС, тяжести СН и НК, сопутствующей патологии (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, хронические заболевания легких, почечная патология).

Альтернативным клиническо-инструментальным методом оценки дооперационного риска развития ССО у больных после КШ является определение (исследование) биохимического маркера СН – аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида типа В [Р.М. Шахнович и соавт., 2008; Е.В. Шрейдер и соавт., 2008, 2010; И.А. Козлов и соавт., 2009; А.А. Скворцов и соавт., 2013; Д.Е. Кошкина и соавт., 2015; Т.Г. Никитина и соавт., 2015; А.В. Зыков, 2016; L.B. Daniels et al., 2007; M. Escande, 2009; G.A. MacGowan et al., 2010; T. Kaneko, 2012; ; J.H. Yang et al., 2012; G. Vergaro et al., 2018].

1.2. Диагностика и прогнозирование инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных

Инфекционно-воспалительные заболевания продолжают оставаться частыми осложнениями после операций на сердце с частотой их развития от 13 до 31%. Основными осложнениями являются инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ), легочная инфекция и инфекция кровотока. Частота развития ИОХВ в раннем послеоперационном периоде составляет 1,3% - 2,3%, летальность при этой патологии от 12% до 15% [Б.Р. Гельфанд и соавт., 1999; Л.А. Бокерия и соавт., 2011; К.В. Гайдуль и соавт., 2004; Н.А. Морова и соавт., 2019; А.В. Новиков и соавт., 2019].

Легочная инфекция имеет частоту развития 1,9% - 5,7%, инфекция кровотока - от 0,2 % до 1,9 %. Летальность при данной патологии составляет от 20% до 50%, у пациентов с мультирезистентной микрофлорой до 70% [А.И. Углов, 2008; Д.А. Попов, 2014; К.С. Ялалова и соавт., 2019].

В литературе показана возможность прогнозирования развития легочной инфекции и инфекции кровотока с помощью определения факторов риска развития послеоперационных осложнений, которыми являются возраст, ожирение, длительность искусственного кровообращения, длительность и объем оперативного вмешательства, искусственная вентиляция легких более 2 суток. С помощью регрессионного анализа установлена связь между факторами риска и частотой развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений (ПИВО): риск развития инфекции повышается в 1,44 раза у лиц старше 60 лет; при ожирении - в 1,53 раза; при длительном искусственном кровообращении - в 2,57 раза; при большом объеме оперативного вмешательства - в 2,59 раза; при искусственной вентиляции легких более 2 суток - в 5,66 раза. На основе установленных факторов риска ПИВО были разработаны способы прогнозирования развития инфекций [Р.Ф. Хамитов и соавт., 2014; И.Е. Сагатов. 2018; А.И. Данилов и соавт., 2019; Ф.У. Курбанова и соавт., 2020]. Однако в литературе и в этом случае имеются проти-

воречивые данные о способах прогнозирования частоты развития инфекции, а, следовательно, и об их значении в прогнозировании развития послеоперационных осложнений [Н.М. Карагальцева и соавт., 2019; О.К. Лебедева и соавт., 2020].

Диагностика и прогнозирование ПИВО осуществляется с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Клиническими признаками ПИВО являются лихорадка, одышка, тахикардия. Но эти признаки неспецифичны и могут наблюдаться у кардиохирургических пациентов, как с инфекцией, так и без нее (при нарушении мозгового кровообращения, дыхательной и сердечной недостаточности) [Е.Ю. Федосова и соавт., 2010; А.А. Зарудский и соавт., 2018; А.И. Данилов и соавт., 2019].

Основным инструментальным методом диагностики легочной инфекции (пневмонии) является рентгенологический, позволяющий выявить изменения в легких в 100% случаев. Иная ситуация отмечается у пациентов реанимационного профиля. Показано, что у них затрудняют интерпретацию рентгенограмм и, соответственно, диагностику инфекционно-воспалительного процесса в легких: гиповентиляция, гидроторакс, пневмоторакс, высокое расположение купола диафрагмы в положении больного лежа или полусидя [А.Г. Чучалин, 2000; П.В. Власов, 2003; П.М. Котляров и соавт., 2003; И.Е. Тюрин, 2003].

Кроме, рентгенографии для диагностики легочной инфекции используют компьютерную томографию, имеющую неоспоримое преимущество перед рентгенографией в диагностике пневмонии. Компьютерная томография позволяет изучить состояние легочной ткани, внутренней поверхности реберной, диафрагмальной, медиастинальной и междолевой плевры, характер гидроторакса. Однако проведение компьютерной томографии у реанимационных пациентов сопряжено с риском развития летального исхода, который связан с необходимостью анестезиологического пособия и транспортировкой пациента к месту проведения исследования [А.Г. Чучалин и соавт., 2006; Г.А. Бояринов и соавт., 2013].

Гематологические и бактериологические методы исследования, используемые для диагностики и прогнозирования ПИВО, имеют низкие диагностические характеристики у кардиохирургических больных: диагностическая чувствительность составляет 47%, чувствительность – 51%. Это обусловлено тем, что на фоне использования профилактических доз антибактериальных препаратов в периоперационном периоде показатели периферической крови (количество лейкоцитов) могут быть в пределах референтных интервалов, а результаты бактериологического исследования крови – ложноотрицательными, что не исключает наличие инфекции [В.А. Валеева и соавт., 2018; М.Ю. Синицкий и соавт., 2018; Д.А. Попов и соавт., 2017, 2019; И.М. Усольцева и соавт., 2018, 2020].

Таким образом, диагностика и прогнозирование развития ПИВО с использованием традиционных клинических методов у кардиохирургических больных затруднены. Поэтому поиск новых индикаторов и маркеров ПИВО продолжается и в настоящее время.

Также показано, что фактором риска развития ИОХВ у пациентов с ИБС после операции на сердце является СД 2 типа, являющийся сопутствующей патологией у 50% пациентов и повышающий риск развития ИОХВ в 2,26 раза. Больные с ИБС и СД 2 типа, как правило, клинически тяжелые пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, значительными нарушениями гемодинамики, с выраженной СН и плохо контролируемым уровнем глюкозы в крови. Причинами развития ИОХВ у данной категории больных являются угнетение клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза; нарушение функции комплемента за счет необратимого гликирования иммуноглобулинов; активация воспалительного ответа из-за повышения образования свободных радикалов и экспрессии цитокинов [Р.С. Акчурин и соавт., 2012; Н.А. Безденежных и соавт., 2016, 2017; Г.В. Кукушкин и соавт., 2016; А.Н. Сумин и соавт., 2018].

Для диагностики сахарного диабета (СД), оценки эффективности пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина у больных с СД в насто-

ящее время используется гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). В последние годы изучается его прогностическое значение в развитии ПИВО у пациентов с ИБС. Показано, что при дооперационном уровне HbA_{1c} 8,1 - 9% риск развития ПИВО у данной категории больных повышался в 1,17 раза; при уровне HbA_{1c} от 9,1% до 10% – в 1,44 раза; при HbA_{1c} >10% - в 1,5 раза [P.T. Kinoshita et al., 2012; S. Strahan et al., 2013; F. Biancari et al., 2019; G. Paone, 2019].

Несмотря на данные, имеющиеся в литературе, некоторые исследователи ставят под сомнение прогностическую ценность HbA_{1c} в отношении развития ПИВО у больных ИБС после КШ [Т. Kinoshita et al., 2012; С. Tennyson et al., 2013]. Вероятно, это связано с тем, что прогностическое значение HbA_{1c} изучали у пациентов с разной степенью компенсации СД и СН.

1.3. Прогнозирование геморрагических и тромбоэмболических послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных

Геморрагические и тромбоэмболические осложнения после операций на открытом сердце развиваются, по данным ряда авторов, часто и в тяжелой форме: 14-28% от общего числа ранних послеоперационных осложнений. При этом летальность составляет 3-7%. Особенно высокая летальность, достигает 18%, отмечается при тромбоэмболических осложнениях [И.И. Дементьева и соавт., 2009; Л.А. Бокерия и соавт., 2011; В.А. Кащенко и соавт., 2017].

Геморрагические и тромбоэмболические осложнения являются факторами риска развития полиорганной недостаточности [И.И. Дементьева и соавт., 2009; Н.П. Леонов и соавт., 2015; С.Г. Суджева и соавт., 2017], при которой летальность повышается до 70%. В связи с этим прогнозирование и диагностика послеоперационных коагулопатий имеет важное значение на всех этапах хирургического лечения пациентов с ССЗ.

В настоящее время изучены и установлены факторы риска развития послеоперационных коагулопатий: заболевания периферических сосудов в 2,06 раза повышают риск их развития; прием антиагрегантов и антикоагулянтных препаратов - в 3,05 раза; врожденные и приобретенные тромбофилии - в 3,57

раза; длительность и объем оперативного вмешательства - в 2,59 раза; экстренное вмешательство - в 3,66 раза; гипотермия - в 5,66 раза [Д.Х. Айнетдинова и соавт., 2008; Е.В. Горячева и соавт., 2009; Н.Г. Хорев и соавт., 2012; Л.З. Бикташева и соавт., 2015; Н.П. Леонов и соавт., 2015; А.А. Жернякова и соавт., 2017; О.И. Филиппова и соавт., 2017; Н.С. Лисютенко и соавт., 2019; П.А. Жарков и соавт., 2019].

Способы прогнозирования развития послеоперационных коагулопатий разработаны на основе оценки факторов. Однако, по данным ряда авторов, они имеют низкую чувствительность (53%) и специфичность (62%), поэтому не могут точно предсказать развитие послеоперационных коагулопатий у конкретного пациента [О.В. Булашова и соавт., 2012; Е.А. Шершакова и соавт., 2012; И.З. Ялонецкий и соавт., 2014; Е.В. Маркелова и соавт., 2019].

Развитие послеоперационных коагулопатий можно прогнозировать также на основании клинических признаков, но они многообразны и вариабельны по частоте.

Показано, что одышка может наблюдаться у 70% пациентов; боль в грудной клетке – у 50%; кровохарканье – у 7%; тахикардия – у 35%; потеря сознания – у 14%; цианоз – у 1%. Кроме того, одышка, тахикардия и боль в грудной клетке являются неспецифическими клиническими признаками послеоперационных коагулопатий и могут наблюдаться у кардиохирургических больных с сердечно-сосудистыми и инфекционно-воспалительными осложнениями, что не позволяет использовать их в качестве однозначных прогностических признаков [И.С. Явелов, 2010].

Инструментальные методы также используются для прогнозирования послеоперационных коагулопатий. Показано, что эхокардиография имеет невысокую диагностическую чувствительность (60%) и специфичность (69 %) при данной патологии. Это обусловлено тем, что метод выявляет неспецифические признаки геморрагических и тромбоэмболических осложнений (перегрузки правых отделов сердца и ишемические изменения в миокарде), которые могут отмечаться у пациентов с ССО и ПИВО. В связи с этим авторы ре-

комендуют использовать эхокардиографию для «сортировки» пациентов и оценки эффективности проводимой терапии [И.Е. Тюрин, 2003; А.Б. Кузнецов, 2013].

Рентгенография органов грудной клетки в диагностике и прогнозировании послеоперационных коагулопатий аналогично отмечается низкой чувствительностью (60%) и специфичностью (57%) и только у 5% пациентов позволяет выявить признаки коагулопатии (обеднение легочного рисунка) и у 40% - малоподвижное состояние купола диафрагмы [А.Б. Кузнецов и соавт., 2016].

«Золотым стандартом» в прогнозировании послеоперационных коагулопатий являются компьютерная томография и ангиопульмонография. Они имеют высокую чувствительность и специфичность при данной патологии [И.Е. Тюрин, 2003; И.С. Явелов, 2010; И.М. Королев и соавт., 2013; А.Б. Кузнецов, 2013]. Но при высоких диагностических характеристиках методы небезопасны, что связано с необходимостью анестезиологического пособия и транспортировкой к месту проведения исследования, так же как при диагностике легочной инфекции. Это, в свою очередь, может повлиять на тяжесть состояния больного и привести к развитию летального исхода [RE. J. Fromm et al., 1992; J.M. Droogh et al., 2012; F.W. Dupont et al., 2019].

Анализ литературных источников позволил выявить, что в прогнозировании послеоперационных коагулопатий:

- способы, основанные на факторах риска, имеют низкую чувствительность и специфичность;
- клинические признаки неспецифичны;
- эхокардиография и рентгенография безопасны, однако имеют низкую специфичность и чувствительность;
- компьютерная томография и ангиопульмонография имеют высокую специфичность и чувствительность, однако опасны для пациентов реанимационного профиля.

Таким образом, имеющиеся в арсенале врача методы прогнозирования геморрагических и тромбоэмболических осложнений у послеоперационных больных не позволяют оценить возможность их развития у конкретного больного. Поэтому все большее внимание клиницистов привлекают биохимические методы исследования.

1.4. Механизм развития и лабораторная диагностика гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа

Для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в кардиохирургической практике используются антитромботические препараты: антикоагулянты прямого действия - нефракционированный гепарин (гепарин) и низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, дальтепарин кальция, надропарин натрия). На фоне антикоагулянтов прямого действия у кардиохирургических пациентов может развиваться гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), которая характеризуется снижением количества тромбоцитов в периферической крови вне зависимости от способа введения (подкожном, внутримышечном, внутривенном). Различают ГИТ двух типов: I и II типа [Ю.И. Степанова и соавт., 2010; О.В. Петрова и соавт., 2013; Г.М. Галстян и соавт., 2015; О.В. Дымова и соавт., 2017; М.Ш. Хубутия и соавт., 2018; S. Selleng et al., 2007; G.M. Arepally, 2017].

ГИТ I типа (неиммунного генеза) не представляет угрозы для жизни кардиохирургических пациентов, так как не сопровождается развитием жизнеугрожающих состояний – кровотечений и тромбозов. На фоне использования антитромботических препаратов количество тромбоцитов в периферической крови снижается до 30% с последующим восстановлением до исходных значений.

ГИТ II типа (иммунного генеза) характеризуется развитием жизнеугрожающих состояний – кровотечений и тромбозов. Частота развития ГИТ II типа при использовании гепарина составляет 1 - 5%, при использовании низкомолекулярных гепаринов - 0,5 - 1%. В периферической крови отме-

чается снижение количества тромбоцитов на 50% и более [О.В. Петрова и соавт., 2013; Г.М. Галстян и соавт., 2015; О.В. Дымова и соавт., 2017; D.S. Salter et al., 2016; A.M. Pishko et al., 2017; Y. Wang et al., 2018]. В основе развития ГИТ II типа лежит иммунная реакция, патогенез которой представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Патогенез ГИТ II типа

(L. Rice, 2017)

При введении гепарина происходит образование специфических иммуноглобулинов G, которые взаимодействуют с гепарин-тромбоцитарным фактором 4 (гепарин-ТФ4), в результате чего образуются иммунные комплексы. Образовавшиеся иммунные комплексы сорбируются на мембране тромбоцитов, в результате чего происходит повреждение тромбоцитов, которое сопровождается клинически кровотечениями различной степени интенсивности, и лабораторно тромбоцитопенией. Одновременно с повреждением тромбоцитов, образовавшийся иммунный комплекс (антитела/гепарин-ТФ4) повреждает эндотелий сосудов, в результате чего происходит образование тканевого тромбопластина, активирующего синтез тромбина, что приводит к развитию тромбоэмболических осложнений [L. Rice, 2017; Y Wang et al., 2018; H. Choi et al., 2019].

ГИТ II типа может протекать бессимптомно или с развитием осложнений (рисунок 2).

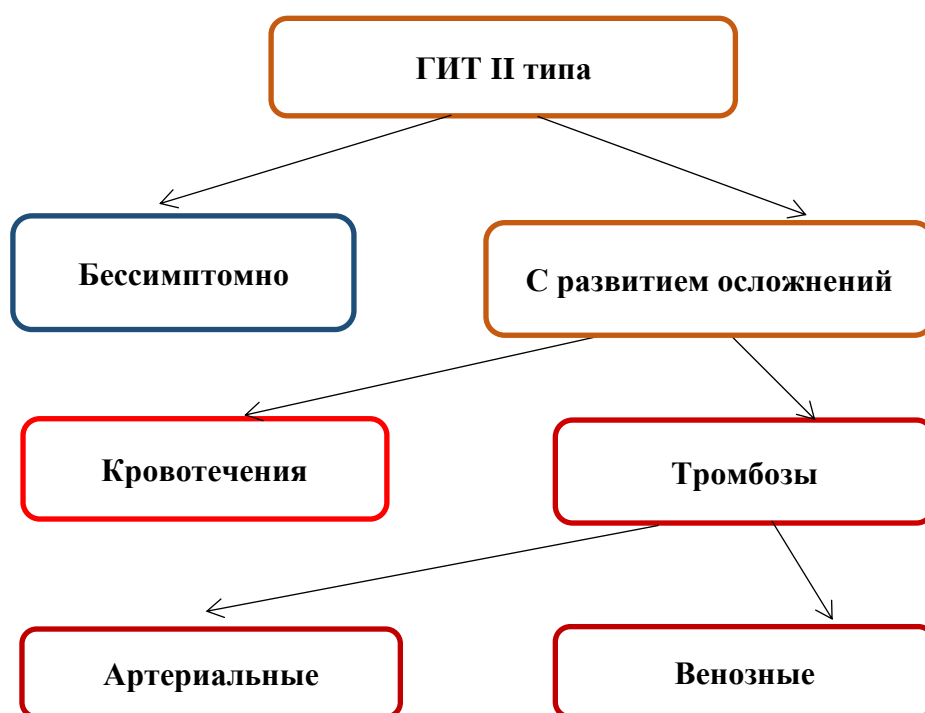


Рисунок 2 – Течение ГИТ II типа
(Петрова О.В. и соавт., 2013)

Из осложнений наиболее часто встречаются тромбозы, а кровотечения различной степени интенсивности отмечаются редко.

Среди тромбозов с высокой частотой развиваются венозные тромбозы (тромбоз глубоких вен, ДВС-синдром, тромбоз дурального синуса, геморрагический инфаркт надпочечников), реже артериальные (окклюзия аорты, острый тромботический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз верхних и нижних конечностей, брыжеечных, почечных и спинномозговых артерий).

Заподозрить риск развития ГИТ II типа врач-клиницист может на основании шкалы 4 Т, которая основана на следующих признаках – количество тромбоцитов в периферической крови, время развития тромбоцитопении, наличие тромбоэмболических осложнений, другие причины развития тромбоцитопении и тромбоэмболических осложнений [Н.Ю. Семиголовский и соавт., 2015; В.А. Кащенко и соавт., 2017; А.М. Pishko et al., 2017; F. Stoll et al., 2018; А.М. Klompas et al., 2019]. Однако подтвердить или исключить диагноз ГИТ II можно только с помощью лабораторных методов исследования.

Для диагностики ГИТ II типа могут быть использованы следующие лабораторные методы [О.В. Петрова и соавт., 2013; А.Л. Пирогов и соавт., 2014; И.А. Марченко и соавт., 2015; L. Rice et al., 2017].

1. Тест высвобождения серотонина является «золотым стандартом» в диагностике ГИТ. Метод имеет высокие аналитические характеристики, однако использовать его в клинической практике не представляется возможным из-за радиоактивных меток.

2. Тест агрегации тромбоцитов гепарином. Метод имеет низкую специфичность.

3. Иммунологический тест для определения АТ к гепарину методом ИФА. Метод имеет низкую специфичность, высокая частота ложноположительных результатов.

4. Проточная цитометрия основывается на поиске косвенных признаков агрегации тромбоцитов, в частности Р-селектина и аннексина. Дорогостоя-

щий метод, требует специального оборудования, обучения персонала клинических лабораторий.

5. Иммунохроматографический метод определения антитела к комплексу гепарин-ТФ4. Он имеет преимущества над вышеперечисленными: высокую чувствительность (95 %) и специфичность (80%), не требуют приобретения специального оборудования и специальной подготовки персонала лаборатории для проведения исследования.

В соответствии с международными рекомендациями лечение ГИТ II типа предполагает отмену прямых антикоагулянтов (нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ)) и использование курса альтернативных парентеральных антикоагулянтов, не дающих перекрестных реакций с тромбоцитами, с последующим переходом на пероральный приём антагонистов витамина К. Парентеральным антикоагулянтом для лечения больных ГИТ II типа является фондапаринукс натрия.

Фондапаринукс натрия (торговое название арикстра) – непрямым селективный антикоагулянт. Фондапаринукс натрия ингибируя Ха фактор, препятствует образованию тромбина и развитию тромбоэмболических осложнений. Фондапаринукс натрия используется парентерально (вводится подкожно 1 раз в сутки), пик его концентрации в плазме крови отмечается через 3 часа после введения. Расчет дозы препарата производится с учетом массы тела пациента и функции почек. Механизм действия фондапаринукса натрия представлен на рисунке 3.

Несмотря на имеющиеся рекомендации по лечению ГИТ II типа, многие клиницисты недооценивают опасность ГИТ и продолжают назначать НФГ и НМГ, что усугубляет течение основного заболевания и приводит к неблагоприятному исходу [М.Ш. Кашаев и соавт., 2017; М.Ш. Хубутия и соавт., 2018; B. Lobo et al., 2008; E. Rota et al., 2008; W. Hester et al., 2014; Y. He et al., 2018].

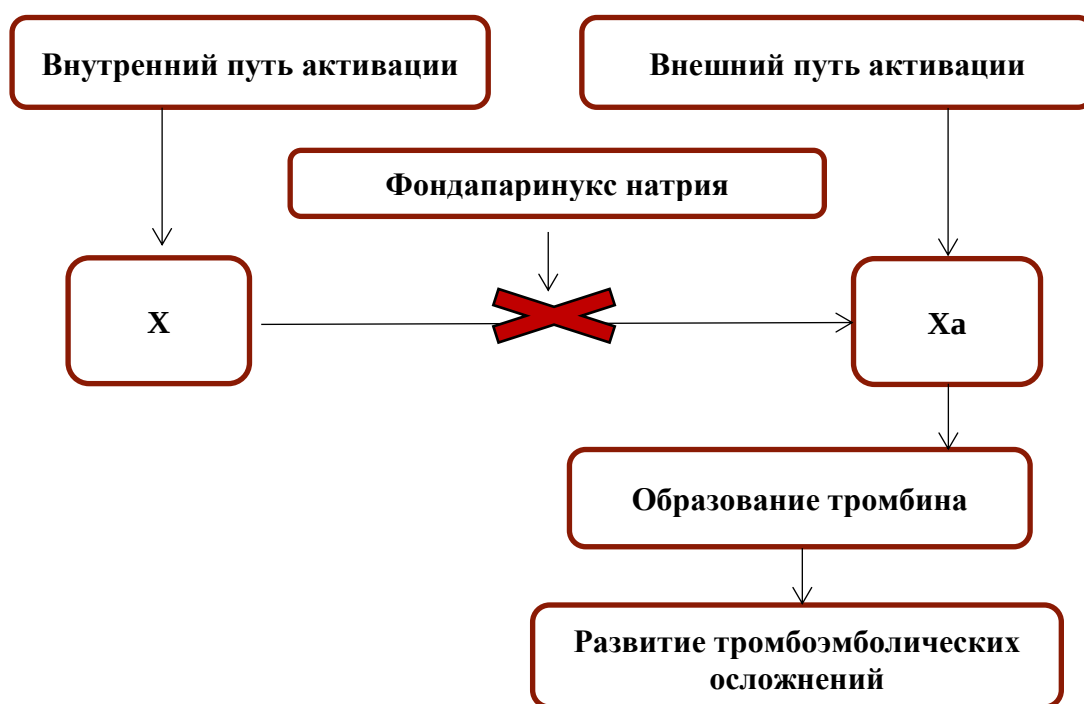


Рисунок 3 – Механизм действия фондапаринукса натрия
(авторский рис.)

Кроме того, для оценки эффективности и безопасности использования фондапаринукса натрия используются рутинные скрининговые показатели коагулолограммы - протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, на которые он не оказывает влияние [А.А. Купряшов и соавт., 2018; T.E. Warkentin et al., 2007; E. Rota et al., 2008; L.A. Linkins et al., 2012]. Это обусловлено отсутствием в литературе данных об эффективности и безопасности использования фондапаринукса натрия для лечения ГИТ II типа. В связи с этим представляет интерес изучить эффективность и безопасность использования фондапаринукса натрия с помощью показателей гемостаза у кардиохирургических больных с ГИТ II типа.

I.5 Место биохимических показателей в диагностике и прогнозировании ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных

Биохимические показатели используются в клинической практике для диагностики патологических процессов, верификации диагноза, дифференциальной диагностики, оценки эффективности проводимой терапии и исхода заболевания.

Биохимическими маркерами сердечной недостаточности являются натрийуретические пептиды (natriuretic peptides, NP), которые были открыты и описаны более 30 лет назад. Образование NP преимущественно происходит в кардиомиоцитах сердца в неактивном состоянии в виде proBNP (pro-brain natriuretic peptide, промозгового натрийуретического пептида), который под действием протеолитического фермента (фурина) расщепляется на BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, аминотерминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида типа B). Схема образования NT-proBNP представлена на рисунке 4.

BNP осуществляют гормональную регуляцию водно-солевого обмена, артериального давления, объема циркулирующей жидкости, в то время как, образовавшийся в результате ферментативного расщепления фрагмент NT-proBNP не обладает регуляторными механизмами.

Определение NT-proBNP в крови имеет преимущество над другими NP за счет длительной циркуляции в периферической крови, его период полувыведения составляет около 2 часов. Это позволяет использовать NT-proBNP в качестве биохимического показателя.

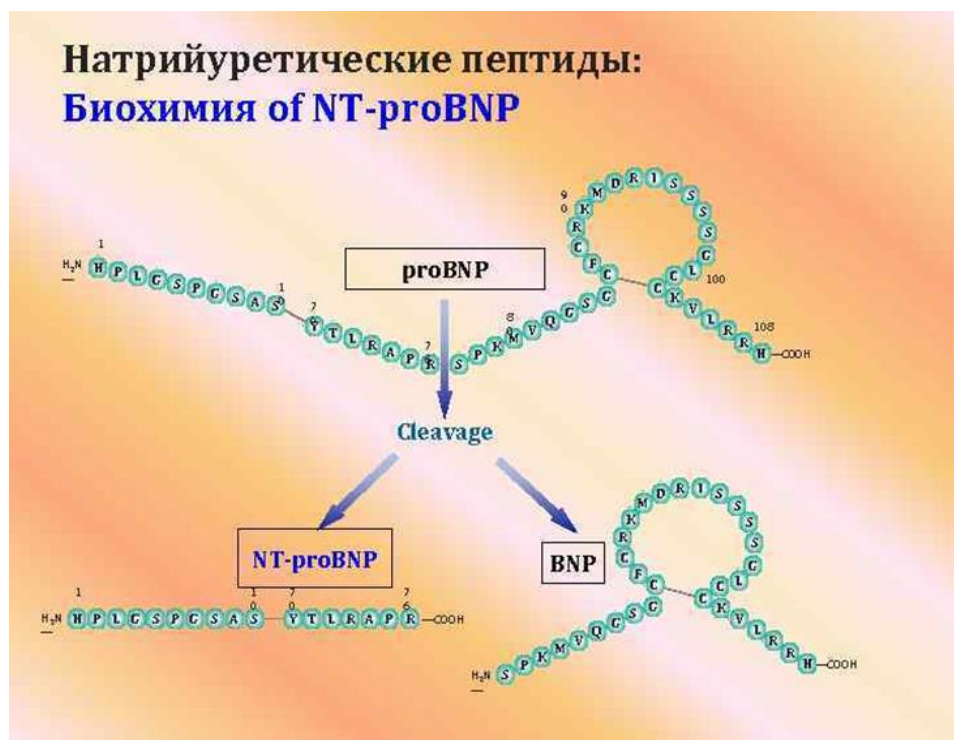


Рисунок 4 – Схема образования NT-proBNP

(L.B. Daniels et al., 2007)

«Золотым стандартом» в определении уровня NT-proBNP в крови является электрохемилюминесцентный метод, который по сравнению с радиоиммунным является высокочувствительным и высокоспецифичным, и позволяет определять данный показатель в диапазоне от 5 до 35000 пг/мл, что имеет важное диагностическое значение.

Внедрение в практику высокочувствительных методов исследования NT-proBNP позволило установить его референтный интервал (РИ), который у мужчин составил от 0 до 93 пг/мл, у женщин – от 0 до 114 пг/мл [И.А. Козлов с соавт., 2009].

Определение РИ NT-proBNP послужило началом для дальнейшего изучения значения NT-proBNP в клинической практике. В 90 годах прошлого века активно изучалось клинико-диагностическое значение NP. Так, в 1986 году Burnett J.C.Jr. с соавторами [J.C. Jr. Burnett et al., 1986] при изучении уровней NP у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обнаружил высокие значения NT-proBNP у пациентов с IV ФК СН. Позже

Mukoyama M. с соавторами [M. Mukoyama et al., 1991] подтвердил данные полученные Burnett J.C.Jr., выявив положительную корреляцию между NT-proBNP и ФК СН NYHA.

Morwani J.G. с соавторами [J.G. Morwani et al., 1993] исследуя уровни NT-proBNP у больных ХСН, обратил внимание на то, что высокие значения NT-proBNP наблюдались у пациентов с низкой ФИЛЖ. Davidson N.C. с соавторами [N.C. Davidson et al., 1996] подтвердил результаты исследования Morwani J.G, выявив отрицательную взаимосвязь между NP и ФИЛЖ.

В.М. Al-Meslmani с соавторами [В.М. Al-Meslmani et al., 2005] исследовал уровни NP у больных с ХСН и обнаружил, что высокие уровни NT-proBNP отмечались у пациентов с нарушением систолической и диастолической функцией ЛЖ.

Наряду с определением клинико-диагностического значения NP, изучали механизмы повышения уровня NP. Так было установлено, что причинами прироста NP в крови является компенсаторная реакция на перегрузку ЛЖ объемом или давлением [J. Grewal et al., 2008; G. Kahveci et al., 2009; V. Mannacio et al., 2013].

Кроме того, было продемонстрировано клинико-диагностическое значение NT-proBNP, а также показано преимущество использования его для диагностики ХСН и оценки ее тяжести перед клинико-инструментальными методами исследования [R. Pudil et al., 2007; O. Amir et al., 2008; R.W. Troughton et al., 2009]. Это позволило включить NP в международные и отечественные рекомендации по диагностике и лечению СН [В.Ю. Мареев и соавт., 2010, 2013; П. Пониковский и соавт., 2017; K. Dickstein et al., 2008; M. Jessup et al., 2009].

При изучении клинико-диагностического значения NP, авторы обратили внимание на прогностическое значение данного пептида. В 1997 году они впервые показали, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) NT-proBNP является фактором риска кардиальной смерти. В исследованиях [З.М. Шахнович и соавт., 2008; И.А. Козлов и соавт., 2009;

Е.В. Шрейдер и соавт., 2008, 2010; Н.В. Фурман и соавт., 2017; Н. Radavan et al., 2014] было установлено, что уровень NT-proBNP у больных с ОКС служит предиктором выживаемости.

В работах Daniels L.B. [L.B. Daniels et al., 2007] повышение концентрации NT-proBNP более 600 пг/мл у пациентов с систолической и диастолической дисфункции ЛЖ указывало на неблагоприятный исход.

По данным исследования А.З. Жолбаевой с соавторами [А.З. Жолбаева и соавт., 2015] значения NT-proBNP более 787 пг/мл являлось прогностическим в отношении развития нарушения ритма сердца.

Впервые пороговые значения NT-proBNP были установлены в 1986 году Alibay Y. и Maeda K. [А.И. Козлов и соавт., 2009]. Авторы, изучая пептид у пациентов с ИБС и без ИБС, пришли к выводу, что уровень NT-proBNP меньше 125 пг/мл исключает развитие СН, а уровень NT-proBNP более 125 пг/мл указывает на наличие у пациента СН. Результаты исследования Alibay Y. и Maeda K. позволили разработать алгоритм для диагностики СН, который используется в наше время [А.И. Козлов и соавт., 2009; А.М. Алиева и соавт., 2017].

Изучение значения NT-proBNP в сердечно-сосудистой хирургии было начато в 1993 году. Японские исследователи на 18 больных ИБС установили взаимосвязь между предоперационным уровнем пептида и течением послеоперационного периода и показали, что критический уровень пептида составляет 385 пг/мл [А.И. Козлов и соавт., 2009].

А по данным Wazni M. [M. Wazni, 2017] с соавторами критическое значение дооперационных уровней NT-proBNP, указывающих на риск развития послеоперационных ССО, при КШ (187 пациентов) составляет 615 пг/мл.

Amir O. с соавторами [Amir O. et al., 2008] указали на еще более высокий критический уровень концентрации NT-proBNP (более 2000 пг/мл) у больных с ИБС и высокий риск развития ССО в раннем послеоперационном периоде. Аналогичные результаты были получены и Kaneko T. [T. Kaneko,

2012] при обследовании 137 пациентов с ИБС: дооперационный уровень NT-proBNP выше 1800 пг/мл коррелировал с высоким риском развития в послеоперационном периоде нарушения ритма сердца.

Vergaro G. с соавторами [G. Vergaro et al., 2018] показали значение NT-proBNP: при дооперационных уровнях NT-proBNP более 4188 пг/мл высокий риск развития ССО и летальных исходов в послеоперационном периоде у пациентов с осложненной формой ИБС.

Анализ литературных данных показал, что NT-proBNP является независимым предиктором развития кардиальных осложнений у больных с сердечно-сосудистой патологией в раннем послеоперационном периоде [С.С. Гутор и соавт., 2013; А.В. Зыков, 2018; П.В. Лазырев и соавт., 2013; В.Н. Протасов и соавт., 2014; Е.В. Резник и соавт., 2014; А.А. Скворцов и соавт., 2016; M. Escande, 2009; C. Bosseau et al., 2015; G.A. MacGowan et al., 2010; E. Svennberg et al., 2016; Y.T. Huang et al., 2016]. Кроме того, в ходе этих исследований обозначилась перспектива практического использования NT-proBNP для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.

Однако прогностические значения NT-proBNP у больных ИБС гетерогенны. Это обусловлено тем, что исследования проводились в неоднородных выборках (группах) пациентов с ИБС (с разной тяжестью СН, выраженностью гемодинамических нарушений, сопутствующей патологий).

Для диагностики СД, оценки эффективности пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина используется определение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови. HbA_{1c} образуется в результате необратимого гликирования молекулы гемоглобина А, скорость гликирования пропорциональна уровню глюкозы в крови. Гликирование гемоглобина протекает в течение всей жизни эритроцита (около 120 дней), поэтому определение HbA_{1c} дает представление об уровне глюкозы крови за предшествующие 3 месяца. У здоровых людей уровень HbA_{1c} в крови колеблется от 0 до 5,7%. Диагноз СД устанавливается при уровне $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

Определение HbA_{1c} имеет преимущество по сравнению с глюкозой: на уровень HbA_{1c} не оказывает влияние прием пищи, физические нагрузки, стресс, интеркуррентные заболевания. У больных СД 2 типа уровень HbA_{1c} зависит от степени гипергликемии: чем выше уровень HbA_{1c} , тем выше была гликемия за последние 3 месяца и, соответственно, больше риск развития осложнений СД.

Прогностическое значение HbA_{1c} было изучено у 3000 пациентов с ИБС и СД 2 типа, поступивших на плановую реваскуляризацию миокарда. Установлено, что у 74% пациентов дооперационный уровень HbA_{1c} был менее 7%, 26% пациентов – более 7%. У пациентов с уровнем HbA_{1c} более 7% достоверно чаще отмечалось развитие инфекций в области хирургического вмешательства. На основании полученных результатов исследования авторы сделали вывод, что HbA_{1c} является предиктором развития ПИВО [M.E. Halkos et al., 2008].

В то же время изучение течения раннего послеоперационного периода у больных с СД и без него с уровнем HbA_{1c} менее и более 7% позволило сделать вывод, что частота развития ПИВО не зависела от уровня HbA_{1c} ($p=0,8$) [S. Strahan et al., 2013].

В другом проспективном одноцентровом исследовании больные ИБС и СД 2 типа были разделены на две группы: первая группа пациентов с дооперационным уровнем HbA_{1c} менее 6,5%; вторая группа – более 6,5%. Пациентам было выполнено КШ. При изучении взаимосвязи между дооперационным уровнем HbA_{1c} и частотой развития ПИВО было установлено, что у пациентов с дооперационным уровнем HbA_{1c} выше 6,5% достоверно чаще ($p=0,006$) регистрировались ПИВО, чем у пациентов с уровнем HbA_{1c} менее 6,5% [C. Tennyson et al., 2013]. Также и в исследовании Alserius T. с соавторами [T. Alserius et al., 2008] при оценке связи уровня HbA_{1c} с частотой развития ПИВО у 161 больного ИБС и СД 2 типа после КШ показан значительный рост частоты развития ПИВО у больных с уровнем HbA_{1c} 6% и более.

В то же время, японские авторы [Т. Kinoshita et al., 2012] в аналогичном предыдущим исследованиям ретроспективном изучении течения раннего послеоперационного периода у 100 больных ИБС с СД 2 типа не выявили достоверных различий в частоте развития ПИВО между группами пациентов с уровнем HbA_{1c} менее 6,5% и более 6,5% ($p=0,86$). Аналогичные результаты были получены и Кнарик Р. [Р. Кнарик, 2011] при ретроспективном анализе базы данных 735 больных с ИБС и СД 2 типа. У пациентов с уровнем HbA_{1c} более 7,0% не выявлено корреляции с частотой развития ПИВО.

Неоднозначные результаты по прогностическому уровню HbA_{1c} приводятся и при операции реваскуляризации миокарда: одни исследователи называют его достоверным предиктором ПИВО [Г.В. Кукушкин и соавт., 2016; Н.А. Безденежных и соавт., 2017; А.Н. Сумин и соавт., 2018; М.Е. Halkos et al., 2008; Т. Alserius et al., 2008; G. R. Tsurura et al., 2011; B. Subramaniam et al., 2014; Gatti et al., 2016; F. Nicolini et al., 2018; F. Biancari et al., 2019; G. Paone, 2019; J. Wang et al., 2020], другие [Р. Кнарик, 2011; S. Strahan et al., 2013; S. Surer et al., 2016; A. Bardia et al., 2017] все же ставят под сомнение прогностическую ценность HbA_{1c} .

Более 30 лет изучается диагностическое и прогностическое значение первичных и вторичных маркеров воспалительного ответа у кардиохирургических больных, о чем свидетельствуют многочисленные работы [О.Л. Барбараш и соавт., 2015; Е.Н. Березикова и соавт., 2012; Е.О. Вершинина и соавт., 2018; А.С. Драганова и соавт., 2020; Н.А. Казаева и соавт., 2016; Л.Л. Плоткин и соавт., 2008; Е.В. Шкорик и соавт., 2017; М.П. Смирнова и соавт., 2018; Д.Ю. Соснин и соавт., 2018; Е.А. Попов и соавт., 2018; U. Ikeda et al., 2001; C. Mueller et al., 2004; A. Kalogeropoulos et al., 2010; A.L. Ai et al., 2012; C.W. Yu et al., 2013; H.C. Pan et al., 2015; R.G. Branco et al., 2017; R.I. Mincu et al., 2017; D. Wussler et al., 2019; H. Li et al., 2020; I. Świątkiewicz et al., 2021].

Приведём основные исследования, выполненные за последнее десятилетие. Бабаев М.А. с соавторами изучали значение цитокинов, прокальцитонина и СРБ в прогнозировании и диагностике синдрома послеоперационных

осложнений у пациентов после операций на сердце. Авторы показали, что определение Ил-6 и СРБ в периоперационном периоде у кардиохирургических больных имеет прогностическое и диагностическое значение в отношении синдрома полиорганной недостаточности [М.А. Бабаев и соавт., 2013].

Наиболее часто изучали маркеры воспаления у больных, оперированных по поводу ИБС.

Так, Байракова Ю.В. с соавторами [Ю.В. Байракова и соавт., 2013] исследовали значения цитокинов, СРБ, гаптоглобина и церулоплазмينا у больных, оперированных по поводу ИБС. Установили, что Ил-6 и СРБ являются неспецифическими маркерами послеоперационных сердечно-сосудистых и инфекционно-воспалительных осложнений.

Шкорик Е.В. [Е.В. Шкорик, 2017] изучала динамику изменения уровней про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ у больных, оперированных по поводу ИБС, и показала значение Ил-6 и СРБ в прогнозировании и диагностике послеоперационных кровотечений и тромбозов.

Головкин А.С. с соавторами [А.С. Головкин и соавт., 2015] определяли у больных с ИБС дооперационные уровни про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ, и сопоставляли их с течением послеоперационного периода. С помощью регрессионного анализа показали, что из изученных маркеров прогностическое значение имеет определение СРБ, Ил-6 для оценки риска развития послеоперационных инфекций.

Ucar H.I. с соавторами. [H.I. Ucar et al., 2007] при изучении диагностического и прогностического значения про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ у больных, оперированных по поводу ИБС, и установили, что Ил-6 и СРБ имеют хорошую предсказательную точность для прогнозирования развития осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Sander M. с соавторами [M. Sander et al., 2006] отметили, что у пациентов с развитием послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений отмечались высокие уровни Ил-6 и СРБ в группе про- и противовоспалительных цитокинов. Lvovschi V. с соавторами [V. Lvovschi et al., 2011] при

многофакторном анализе про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ также указали на то, что высокие уровни Ил-6 и СРБ коррелировали с развитием послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. Jekarl D.W. с соавторами [D.W. Jekarl et al., 2019] наблюдали за изменением уровней про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ у больных с инфекционными осложнениями после операций на сердце и отметили, что только Ил-6 и СРБ являются наиболее информативными маркерами послеоперационных инфекций.

Непомнящих В.А. с соавторами [В.А. Непомнящих и соавт., 2012] изучали интенсивность воспалительного ответа по содержанию в сыворотке крови СРБ, α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина и церулоплазмина у больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца. Авторы показали, что СРБ является прогностическим и диагностическим маркером развития послеоперационных инфекционно-воспалительных процессов.

Понасенко А.В. с соавторами [Понасенко А.В. и соавт., 2014] наблюдали за динамикой изменения про- и противовоспалительных цитокинов и СРБ у пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца. Авторы подтвердили данные имеющиеся в литературе о том, что Ил-6 и СРБ являются неспецифическими маркерами послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений и синдрома полиорганной недостаточности.

Анализ сведений из литературных источников позволяет заключить, что наиболее информативными маркерами воспалительного ответа у кардиохирургических больных являются Ил-6 и СРБ.

Как подчеркивают многие авторы, эти показатели являются неспецифическими маркерами, так как уровни их изменяются при различных патологических процессах (инфекции, тромбозе, кровотечении, печеночной и почечной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности) [М.А. Бабаев и соавт., 2013; А.С. Головкин и соавт., 2015; В.Е. Шкорик, 2017; S.R. Rasmussen et al., 2021]. Однако стоит заметить, что во всех случаях имеют место звенья патогенеза, обусловленные функцией этих белков, связанных с реали-

зацией реакции иммунной системы. СРБ – классический острофазовый белок, функционально связанный с активностью системы комплемента. Результаты многолетних исследований астраханских ученых подтверждают его снижение до дискриминационной величины к 7-10 дню заболевания [Г.А. Трубников и соавт., 1975, 1998; Д.М. Никулина и соавт., 1991]

Другим хорошо изученным маркером воспаления является ферритин (Ф). Однозначно, что сывороточный Ф является показателем тканевой деструкции при воспалении, но при этом, есть мнение, не исключена иммуносупрессивная функция. С учетом присутствия Ф во всех клетках организма, в том числе и в кардиомиоцитах. Представляет интерес изучить значение Ф в комплексе с Ил-6 и hsCRB в прогнозировании и диагностике послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных. Расширение перечня маркеров воспаления позволит повысить диагностическую и прогностическую эффективность молекулярных маркеров в этой группе больных.

Показатели коагуляционного гемостаза используются у кардиохирургических больных на всех этапах лечения: на дооперационном этапе для прогнозирования развития послеоперационных коагулопатий; в интра- и послеоперационном периоде для диагностики коагулопатий и оценки эффективности их коррекции. Определение протомбинового времени (ПВ) позволяет оценить активность факторов внешнего пути свертывания крови (I, II, V, VII, X); активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) - оценить активность факторов внутреннего пути свертывания крови (I, II, VIII, IX, X, XII) [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; А.А. Кишкун, 2007; З.С. Баркаган и соавт., 2008; Г.Б. Алан, 2013].

Диагностическое значение имеет как удлинение, так и укорочение этих показателей. Удлинение показателей коагуляционного гемостаза свидетельствует о склонности к гипокоагуляции и указывает на риск развития геморрагических осложнений; укорочение - свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции и указывает на риск развития тромбоэмболических осложнений.

Удлинение ПВ может наблюдаться при наследственном дефиците II, V, VII и X факторов свёртывания крови, а также при заболеваниях печени. Укорочение ПВ - при использовании пероральных контрацептивов и ацетилсалициловой кислоты. Удлинение АЧТВ отмечается при наследственном дефиците I, II, VIII, IX, X, XII факторов свёртывания крови, а также при заболеваниях печени, ДВС-синдроме. Укорочение - при тромбофилиях [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; А.А. Кишкун, 2007; З.С. Баркаган и соавт., 2008; Г.Б. Алан, 2013].

Использование антикоагулянтных препаратов у кардиохирургических больных в периоперационном периоде для профилактики и лечения тромбозов и тромбоэмболических осложнений сопряжено с риском развития кровотечений и тромбозов [А.В. Бутров и соавт., 2013; Н.А. Воробьева и соавт., 2008; М. Константинова, 2008; Е.П. Панченко и соавт., 2006; Е.В. Ройтман, 2007;]. Оценка эффективности и безопасности их использования осуществляется на основании результатов определения коагулологических показателей. Так, оценка безопасности и эффективности использования варфарина, непрямого ингибитора факторов внешнего пути (I, II, V, VII, X) свертывания крови, осуществляется с помощью определения ПВ и расчетного из него международного нормализованного отношения (МНО).

Контроль использования НФГ, прямого ингибитора факторов внутреннего пути (I, II, VIII, IX, X, XII) свертывания крови, производится с помощью определения АЧТВ. Мониторинг селективных ингибиторов X фактора (фондапаринукс натрия, ривароксабан, апиксабан) с помощью определения анти-Ха активности (анти-Ха) [И.П. Антропова и соавт., 2010; Н.А. Воробьева и соавт., 2016; М.Н. Кудыкин, 2017; S.R. Menta et al., 2009; R.G. Summerhayes et al., 2010].

У пациентов, получающих антикоагулянтные препараты, коагулологические показатели (МНО, АЧТВ, анти-Ха) должны быть в пределах «терапевтического окна», что указывает на безопасность и эффективность их использования. При использовании варфарина «терапевтическое окно» МНО

составляет от 2 до 4; НФГ - «терапевтическое окно» АЧТВ - от 40 до 60 сек в зависимости от аналитической системы (анализатора, реактивов); ингибиторов фактора X - «терапевтическое окно» анти-Ха - от 0,5 до 1,0 МЕ/мл. Значения МНО, АЧТВ и анти-Ха ниже нижней границы «терапевтического окна» свидетельствуют о состоянии гиперкоагуляции и указывают на риск развития тромбозов, и наоборот, значения МНО, АЧТВ и анти-Ха выше верхней границы «терапевтического окна» свидетельствуют о состоянии гипокоагуляции и указывают на риск развития кровотечений [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005].

Определение ПВ, АЧТВ и анти-Ха позволяет судить о коагуляционном звене гемостаза. Для прогнозирования и диагностики послеоперационных коагулопатий важно оценивать состояние не только коагуляционного звена гемостаза, но и сосудисто-тромбоцитарного, главным компонентом которого являются тромбоциты. Определение количества тромбоцитов в периферической крови у кардиохирургических больных имеет диагностическое и прогностическое значение. Показано, что снижение их количества в периферической крови ниже $150 \cdot 10^9/\text{л}$ указывает на риск развития кровотечения, повышение - выше $400 \cdot 10^9/\text{л}$ указывает на риск развития тромбоза. Стойкое снижение количества тромбоцитов на фоне проводимой терапии у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями, тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями свидетельствует о неблагоприятном исходе лечения (ведения) [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005].

К показателям активации свертывания крови относятся фибрин-мономер (ФМ) и Д-димер (ДД) (рисунок 5).

При развитии патологических процессов, сопровождающихся активацией свёртывания крови, под действием тромбина из фибриногена (Фг) происходит образование ФМ, фибринопептидов А и В. Под действием активированного фибринстабилизирующего фактора XIIIa и в присутствии ионов Ca^{2+} молекулы ФМ сшиваются и образуют фибрин.

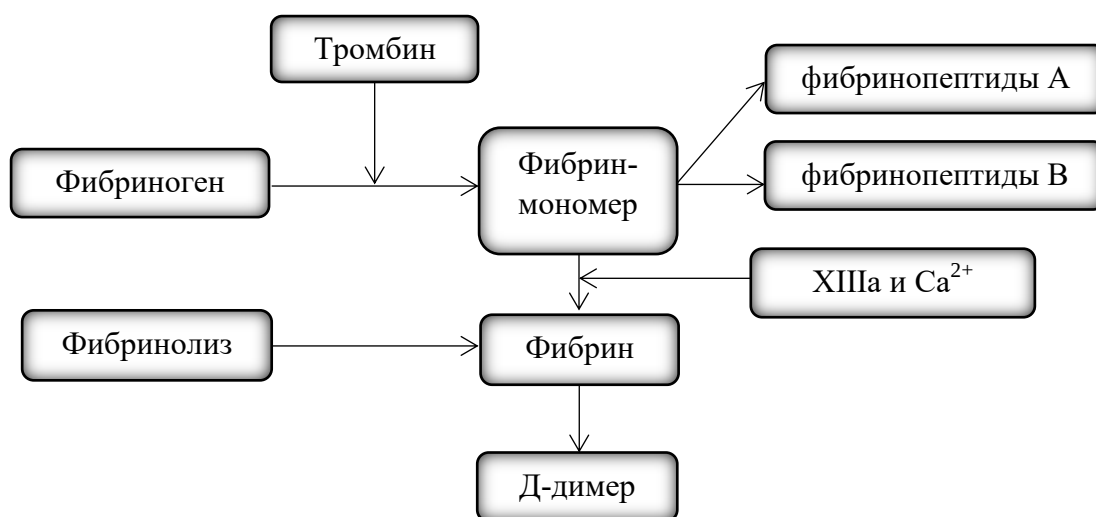


Рисунок 5 – Схема образования ДД и ФМ
(О.В. Булашова и соавт., 2012)

Одновременно происходит активация фибринолиза, в результате чего в крови фибрин деградирует на ДД. Диагностическое и прогностическое значение ДД и ФМ изучалось многими авторами. Схема использования ДД в клинической практике для оценки вероятности развития тромботических осложнений представлена на рисунке 6.

На основании проведенных исследований было установлено, что при значениях ДД и ФМ выше пороговых значений высока вероятность развития тромботических осложнений [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; О.В. Булашова и соавт., 2012; Н.А. Воробьева и соавт., 2016].

Кроме того, определение ДД и ФМ у пациентов, принимающих антиромбоцитарную терапию для лечения тромбоэмболических осложнений, позволяет определить ее эффективность и сроки (длительность) ее проведения: значения ДД и ФМ ниже пороговых значений указывают на эффективность проводимой терапии и на необходимость ее отмены; значения ДД и ФМ выше cut off указывают на отсутствие эффекта от антиромбоцитарной терапии и на необходимость ее продолжения с последующим исследованием этих показателей для определения сроков их отмены.

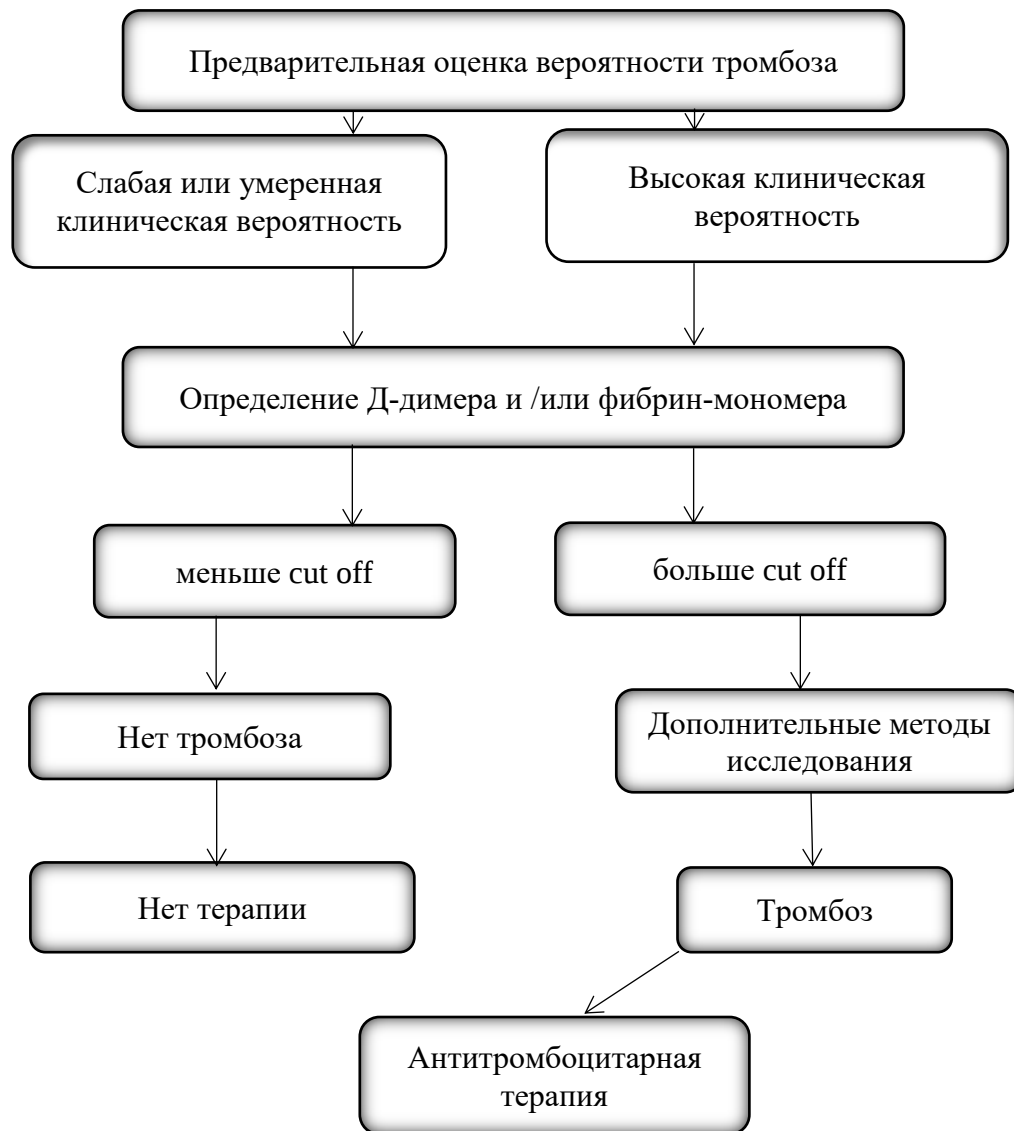


Рисунок 6 – Схема использования ДД и ФМ для оценки вероятности развития тромботических осложнений
(Т.В. Вавилова, 2005)

Антитромбин III (АТ III) – гликопротеин, состоит из 42 аминокислот, синтезируется в печени и эндотелии сосудов. Основная функция АТ III антикоагулянтная: ингибирует тромбин, IXa, Xa, XIa, XIIa. Референтный интервал активности АТ III в плазме крови составляет от 80 до 120%. Клиническое значение имеет снижение активности АТ III. Различают врожденную и приобретенную гипоантитромбинемия, которые характеризуются тромбофилиями. Врожденная гипоантитромбинемия развивается в результате нарушения синтеза АТ III. Приобретенная гипоантитромбинемия - за счет избыточного

потребления его при использовании прямых антикоагулянтов (НФГ, НМГ), развития инфекционно-воспалительных процессов (сепсиса), а также при заболеваниях печени и почек [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; З.С. Баркаган и соавт., 2008]. Определение активности АТ III в плазме крови имеет диагностическое значение: позволяет выявить резистентность к НФГ и НМГ у пациентов, принимающих их. Для создания адекватной гипокоагуляции, на фоне применения антикоагулянтных препаратов, активность АТ III должна быть более 75%. При снижении активности АТ III меньше 75% наблюдается развитие резистентности к антикоагулянтным препаратам, которая сопровождается тромбоэмболическими осложнениями [О.В. Булашова и соавт., 2012; Н.А. Воробьева и соавт., 2016; R.G. Summerhayes et al., 2010;].

Кроме того, ряд авторов рассматривают АТ III как отрицательный реактант острой фазы воспаления. В связи с этим было изучено прогностическое значение АТ III у больных с инфекционно-воспалительным процессом (сепсисом). Было показано, что снижение активности АТ III ниже 60% у пациентов с сепсисом указывает на риск развития неблагоприятного исхода [А.А. Афанасьева и соавт., 2018].

Представляет интерес изучить значение показателей гемостаза у пациентов с ГИТ II типа, после коррекции ВПС, в оценке эффективности и безопасности использования антикоагулянтных препаратов. Ранее подобные исследования не проводились.

Анализ сведений из доступных литературных источников свидетельствует о целесообразности изучения молекулярных механизмов и поиска отражающих их маркеров в качестве прогностических и дополнительных диагностических критериев ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения и предупреждения тяжелого исхода заболевания.

ГЛАВА 2

ОБЪЕКТЫ 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 дали осознанное письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

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

2.1. Объем исследований и общая характеристика контингента обследованных

Биологическим материалом для биохимических и гематологических исследований являлась кровь. Взятие крови у пациентов производили с помощью флеботомии в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями [В.В. Долгов и соавт., 2005; А.А. Кишкун, 2007; W.G. Guder et al., 2009]. Пациентам с ССЗ - на дооперационном и послеоперационном (кроме реанимационных пациентов) этапе, здоровым лицам контрольной и референтной групп взятие образца крови осуществляли натошак в утренние часы с использованием вакуумных систем (фирмы «Sarstedt», Германия) с 3,2 % цитратом натрия для определения показателей гемостаза, с ЭДТА-К₂ - гематологических показателей и HbA_{1c}, с активатором свертывания крови и сепарационными гранулами - NT-proBNP, Ил-6, hsCRP и Ф.

Количество и номенклатура лабораторных исследований с учетом мониторинга представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Номенклатура и количество лабораторных исследований с учетом мониторинга

Наименование исследования	Количество
Определение NT-proBNP в сыворотке крови	1060
Определение HbA _{1c} 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-ТФ4 в сыворотке крови	42
Определение количества лейкоцитов в периферической крови	1042
Определение количества тромбоцитов в периферической крови	1342
Итого	12049

Исследование биохимических и гематологических показателей крови проводилось у всех пациентов с ССЗ за двое суток до операций на сердце и в 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.

Для решения поставленных задач использовали клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. В клиническое обследо-

вание были включены электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, коронарография.

Контингент обследованных составил 2070 лиц, в том числе из 630 пациентов с ССЗ, 600 условно здоровых взрослых, 840 условно здоровых детей (рисунок 7).

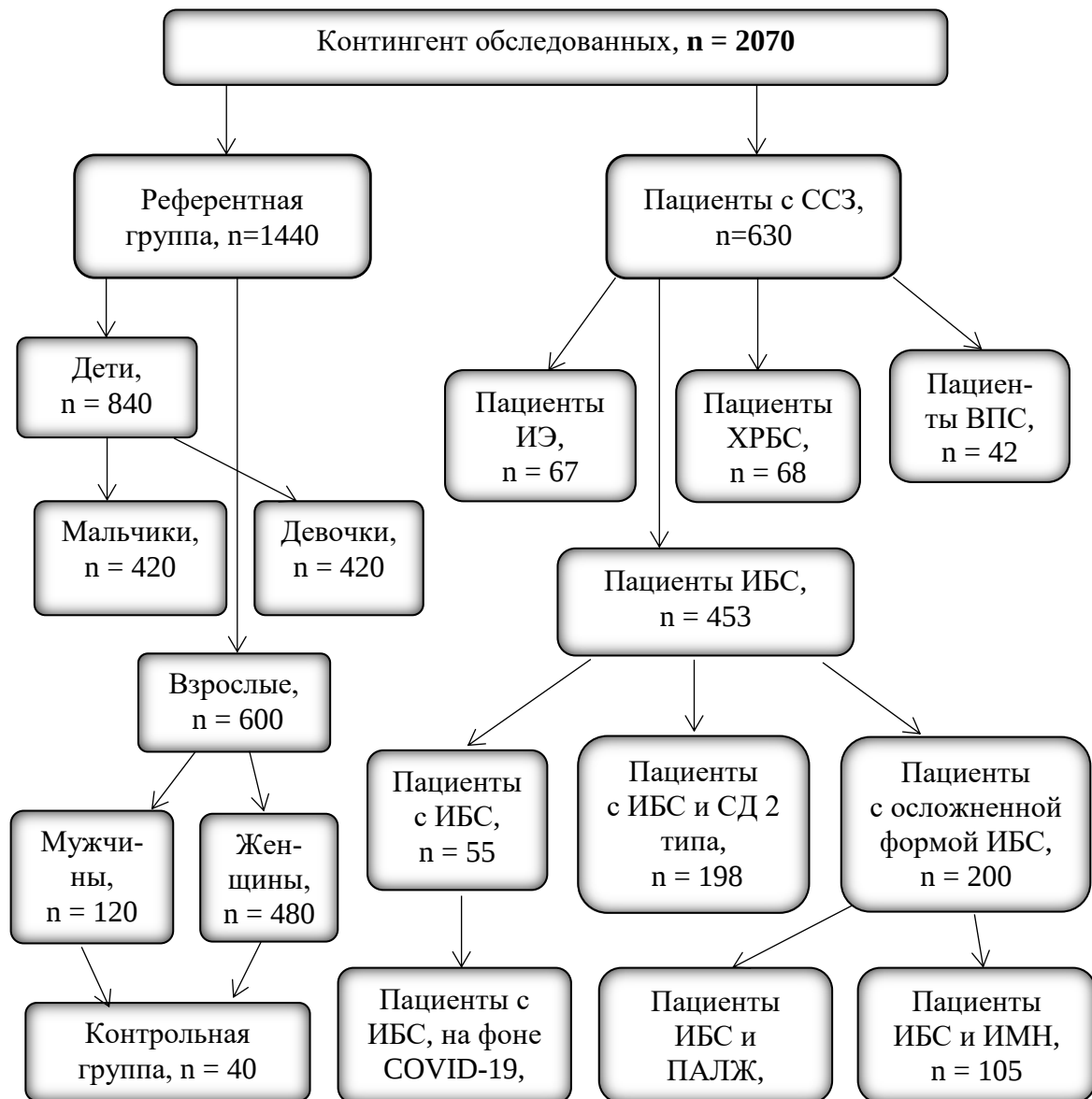


Рисунок 7 – Общая характеристика обследованных

2.1.1. Характеристика пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Формирование групп, обследованных определялось задачами работы в соответствии с критериями включения и исключения пациентов в исследование: больных с ИБС, ИБС на фоне СД 2 типа, инфекционным эндокардитом (ИЭ), хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) II типа в послеоперационном периоде; групп условно здоровых лиц. Выбор пациентов был обусловлен частотой распространённости ССЗ в популяции. Дизайн исследования пациентов с ССЗ представлен на рисунке 8.

Диагноз ИБС, СД 2 типа, ИЭ, ХРБС и ВПС был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями [Мареев В.Ю. и соавт., 2010, 2013].

Возраст пациентов с ССЗ составлял от 1 месяца до 65 лет. Все пациенты на периоперационном этапе проходили обследование согласно действующим стандартам оказания помощи кардиохирургическим больным, включая сбор анамнеза, клинико-инструментальные и лабораторные исследования. Характеристика больных с ССЗ представлена в приложении.

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. Всем пациентам выполнялись кардиохирургические операции. Виды оперативного вмешательства представлены в таблице 2.

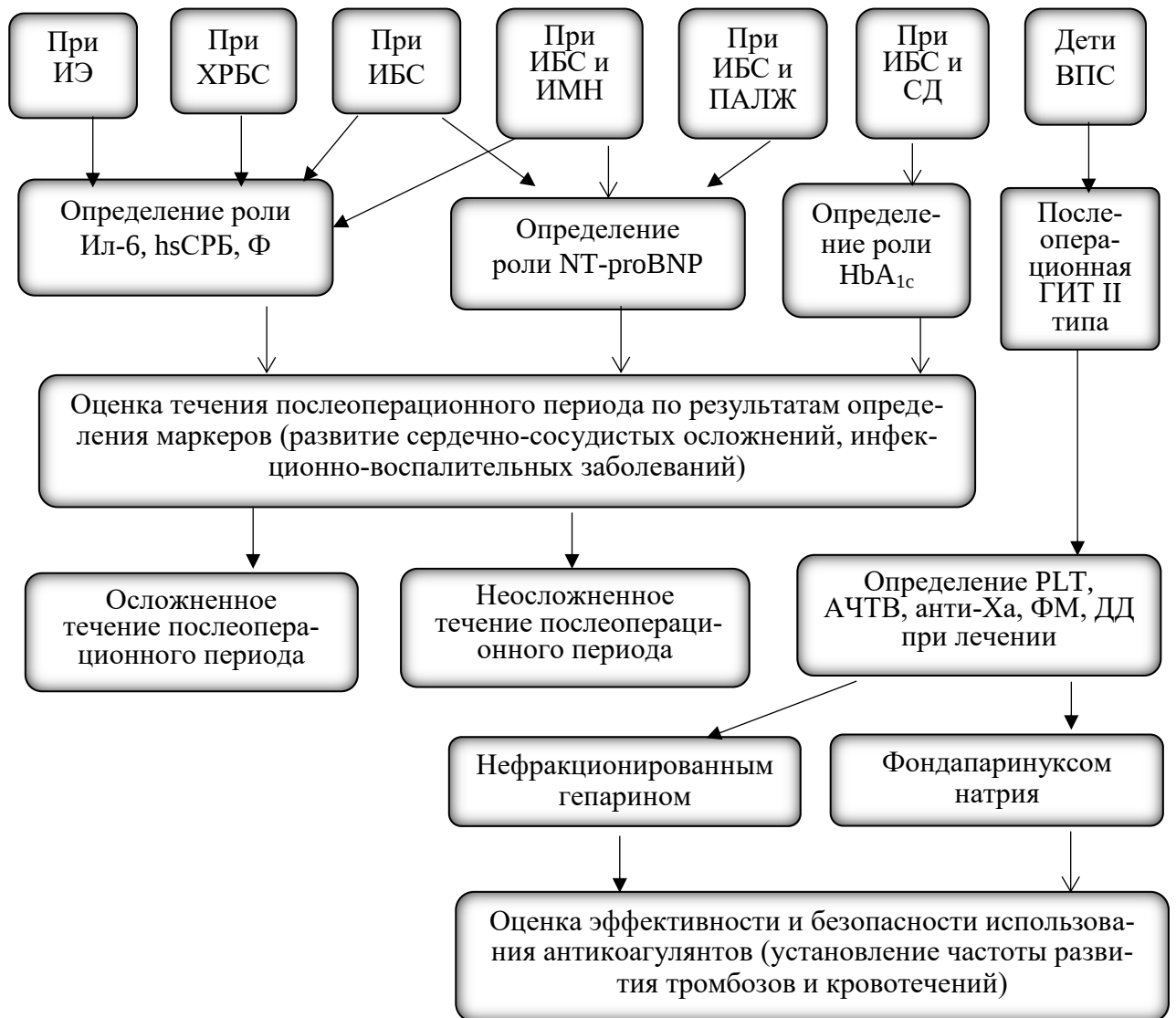


Рисунок 8 – Дизайн молекулярных объектов обследования у пациентов с ССЗ

Пациентам с неосложненными формами ИБС коронарное шунтирование (КШ) проводилось на работающем сердце без искусственного кровообращения (ИК). Пациентам с осложненными формами ИБС, ИЭ, ХРБС и ВПС вмешательство проводилось в условиях ИК и кардиopleгии.

Ранний послеоперационный период у кардиохирургических больных осложнялся сердечно-сосудистой недостаточностью, перикардитом, инфекционно-воспалительными заболеваниями, ГИТ II типа, COVID-19.

Таблица 2 – Вид выполненного оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Количество
Коронарное шунтирование	253
Коронарное шунтирование с резекцией левого желудочка	95
Коронарное шунтирование с пластикой митрального клапана	105
Протезирование клапанов сердца	135
Коррекция тетрада Фалло	6
Коррекция атрезии легочной артерии	6
Формирование модифицированного подключично-легочного анастомоза по Blalock-Taussig	6
Транслуминальная балонная атриосептостомия (операция Рашкинда)	4
Процедура артериального переключения (Jatane)	4
Пластика дуги аорты	8
Операция Фонтена	4
Процедура Norwood с формированием правостороннего подключично-легочного анастомоза	4
Итого	630

2.1.2. Описание группы экспериментальных животных

Изучение влияния синтетических антикоагулянтов было выполнено на 20 белых беспородных крысах-самцах. Животные содержались в соответствии с государственными отраслевыми стандартами [ГОСТ 33215-2014 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организация процедур», «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами»].

Экспериментальное воспроизведение тромбоза было выполнено с помощью изолированной нормобарической гипоксии, которую формировали с использованием затравочных камер объемом 200 литров с контролируемым составом воздушно-газовой смеси. Особи экспериментальной группы ($n=20$) находились в данных условиях по четыре часа в день, в течение пяти дней в неделю. Особей контрольной группы ($n=5$) помещали в камеру в аналогичном временном режиме, но с обычным составом воздуха.

Экспериментальных животных разделили на 2-е группы:

1-я группа животных ($n=10$) - вводили внутривенно ДНК аптамер Re 31 из расчета 1 мг/мл на 1 кг массы тела;

2-я группа животных ($n=10$) – вводили внутривенно фондапаринукс натрия из расчета 0,2 мг/мл на 1 кг массы тела.

Через 1 час после введения антикоагулянтов осуществляли взятие крови из нижней полой вены в вакуумные системы с ЭДТА-К2 с предварительной наркотизацией тиопенталом натрия из расчета 40 мг на 1 кг массы тела.

2.2. Объекты и методы исследования

Выбор молекулярных объектов исследования и функциональных показателей был основан на их биологическом значении и роли в развитии патологического процесса: NT-proBNP, HbA_{1c}, hsCRP, Ф, Фг, Ил-6, АТ III, ДД и ФМ, а также количество лейкоцитов, АЧТВ, анти-Ха активности, количественные и качественные показатели тромбоцитов и другие.

Для интерпретации результатов исследования показателей крови рекомендуется устанавливать референтные интервалы (РИ) для каждой популяции и аналитической системы. Критерий включения в исследование – условно здоровые лица; критерии исключения - беременные женщины, прием лекарственных препаратов, наличие острых и хронических заболеваний [G.L. Horowitz, 2010; A. Katayev et al., 2010; C.H. Daly et al., 2013]. Для оценки и сравнительного анализа NT-proBNP, Ил-6, Ф, hsCRP из референтной группы была сформирована контрольная группа, которая состояла из 40 условно здо-

ровых взрослых (20 мужчин, 20 женщин).

В работе использовали биохимические и гематологические методы исследования.

2.2.1. Биохимические методы исследования

2.2.1.1. Определение аминотерминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида типа В

Определение NT-proBNP проводили на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e 411» (фирмы «Roche Diagnostica», Германия) в сыворотке крови.

Получение сыворотки крови проводили центрифугированием пробирок с кровью в течение 15 минут при относительной центрифужной силе 2500 G.

В основе метода электрохемилюминесценции лежит принцип «сэндвича». Сначала проба пациента перемешивается с антителами, связанными с биотином и антителами, связанными с рутением, после инкубирования в смеси добавляются парамагнитные микрочастицы, покрытые стрептавидином (твердая фаза). После второго инкубирования реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, а свободный конъюгат удаляется. В дальнейшем используется электрический ток для возбуждения рутения и генерации сигнала, позволяющего выявить комплекс антиген-антитело, количество вырабатываемого света прямо пропорционально количеству антигена в пробе. Концентрацию NT-proBNP определяют с помощью калибровочной кривой. Диапазон измерения NT-proBNP от 5 до 35000 пг/мл, пороговые значения для диагностики СН - 125 пг/мл [А.И. Козлов и соавт., 2009].

2.2.1.2. Определение гликированного гемоглобина

Определение HbA_{1c} в цельной крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas c 311» («Roche Diagnostica», Германия) с помощью иммунотурбидиметрического метода, в основе которого лежит измерение интенсивности помутнения раствора за счет образующихся иммунных комплексов при взаимодействии крови со специфическими антителами. Сначала в пробу добавляют латексные микрочастицы, затем моноклональные

антитела к HbA_{1c}, в результате чего происходит образования комплекса антиген-антитело с последующей агглютинацией латексных микрочастиц, что приводит к увеличению мутности реакционной смеси, которая измеряется фотометрически. Расчет количества HbA_{1c} осуществляется автоматически (программой анализатора) по формуле: $HbA_{1c} = (HbA_{1c}/Hb)87,6 + 2,27$.

РИ HbA_{1c} у взрослых от 0 до 4,2%.

2.2.1.3. Определение маркеров воспаления

Определение маркеров воспаления (Ил-6, hsCRP, Ф) в сыворотке крови проводили на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostica», Германия).

Получение сыворотки крови проводили центрифугированием пробирок с кровью в течение 15 минут при относительной центрифужной силе 2500 G.

В основе метода электрохемилюминесценции лежит принцип «сэндвича». Проба перемешивается с антителами, связанными с биотином и антителами, связанными с рутением, а после инкубирования в смеси добавляют парамагнитные микрочастицы, покрытые стрептавидином (твердая фаза). После второго инкубирования реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, а свободный конъюгат удаляется. В дальнейшем используется электрический ток для возбуждения рутения и генерации сигнала, позволяющего выявить комплекс антиген-антитело. Количество вырабатываемого света прямо пропорционально количеству антигена в пробе. Концентрацию маркеров воспаления определяли с помощью калибровочной кривой.

Диапазон измерения hsCRP от 0,15 до 20 мг/л. РИ у взрослых от 0 до 5 мг/л. Диапазон измерения Ил-6 от 1,5 до 5000 пг/мл. РИ от 0 до 5,6 пг/мл.

Диапазон измерения Ф от 0,5 до 2000 нг/мл. РИ Ф у мужчин в возрасте 20-60 лет от 30 до 400 нг/мл, у женщин в возрасте 17-60 лет - от 13 до 150 нг/мл [Г.Б. Алан, 2013].

2.2.1.4. Определение коагулологических показателей крови

Определение АЧТВ, Фг, АТ III, ДД, ФМ, анти-Ха в плазме крови проводили на автоматических коагулометрах «Sta Compact» («Stago Diagnostica», Франция) и «ACL 9000» («Instrumentation Laboratory», США).

Плазму крови получали центрифугированием вакуумных пробирок с кровью в течение 10 минут при относительной центрифужной силе 2000 G.

АЧТВ (сек) и Фг (г/л) определяли с помощью клоттингового метода, который основан на измерении времени свертывания плазмы крови в присутствии активаторов: для АЧТВ – факторы «внутреннего» пути, Фг – тромбина. Значения этих показателей автоматически рассчитывались по калибровочному графику.

Активность АТ III (%) определяли хромогенным методом, в основе которого лежит оптическое определение хромогенных веществ (нитроанилина), связанных с субстратами (белками) специфических реакций. Пробу смешивают с гепарином и избытком тромбина, в результате чего образуются комплексы АТ III-гепарин и ингибирующая часть тромбина. Остаточное количество тромбина катализирует отщепление нитроанилина от синтетического хромогенного субстрата с образованием окраски, интенсивность которой обратно пропорциональна активности АТ III в исследуемой плазме. Оптическую плотность раствора определяли методом фиксированного времени на анализаторе при длине волны 405 нм.

Определение анти-Ха активности (анти-Ха, МЕ/мл) определяли с помощью хромогенного метода. Пробу смешивают с X фактором и избытком субстрата, в результате чего образуются комплексы гепарин/антитромбин и ингибирующая часть Ха фактора. Оставшееся количество Ха фактора катализирует отщепление нитроанилина от синтетического хромогенного субстрата с образованием окраски, интенсивность которой обратно пропорциональна анти-Ха в исследуемой плазме. Оптическую плотность раствора определяют методом фиксированного времени на анализаторе при длине волны 405 нм. Границы «терапевтического

окна» при использовании селективных ингибиторов анти-Ха составляют 0,5-1,0 МЕ/мл [Т.В. Вавилова, 2005].

Для определения ДД (мкг/мл) и ФМ (мкг/мл) использовали иммуно-турбидиметрический метод, основанный на измерении интенсивности помутнения образующихся иммунных комплексов при взаимодействии крови со специфическими антителами. В пробу добавляют латексные микрочастицы, затем моноклональные антитела к ДД (или ФМ), что приводит к образованию комплексов антиген-антитело с последующей агглютинацией латексных микрочастиц и увеличением мутности реакционной смеси, которая измеряется фотометрически.

Для диагностики тромбоэмболических осложнений пороговое значение ДД $\geq 0,5$ мкг/мл, ФМ - ≥ 5 мкг /мл [Т.В. Вавилова, 2005].

2.2.2. Гематологические методы исследования

Показатели периферической крови исследовали в цельной крови на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XN 2000» (фирмы «Sysmex Corporation», Япония).

Для определения показателей периферической крови использовали методы кондуктометрии и флуоресцентной проточной цитометрии. Принцип кондуктометрии заключается в измерении ёмкости электрического сопротивления, возникающего при прохождении клетки через апертуру, при этом генерируемый электрический импульс пропорциональный объёму данной клетки.

Принцип флуоресцентной проточной цитометрии заключается в определении и дифференцировке клеток посредством их суправитального окрашивания с использованием специальных флуоресцентных маркёров и последующего воздействия на них лазерного света при прохождении через проточную ячейку, при этом для анализа клеток используется три сигнала, позволяющих дифференцировать их по размеру, сложности внутренних структур и содержанию нуклеиновых кислот.

2.3. Методы статистической обработки данных

Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA). С помощью Microsoft Office Excel 2016 была создана электронная база данных.

При статистической обработке использовали:

1. Описательную статистику:

Для качественных признаков рассчитывали абсолютные и относительные частоты с указанием количества и доли в процентах.

Для количественных признаков рассчитывали среднюю, медиану, стандартную ошибку средней, стандартное отклонение.

Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, описаны в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm m$).

Количественные признаки, имеющие ненормальное распределение, описаны в виде медианы (Me), 25%-75% квартилем (25% Q_1 ; 75% Q_3).

Расчет РИ осуществляли с помощью формулы $X_{cp} \pm 1,96SD$ [G.L. Horowitz, 2010; A. Katayev et al., 2010; C.H. Daly et al., 2013].

2. Проверку значимых различий между сравниваемыми признаками:

Для выявления достоверности различий между количественными признаками, имеющими нормальное распределение, использовали параметрический критерий Стьюдента с расчетом t и значения p .

Для выявления достоверности различий между количественными признаками, имеющими ненормальное распределение, использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни.

3. Выявление корреляционных взаимосвязей между количественными данными или количественными данными и качественными признаками:

Использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена с расчетом коэффициентов корреляции (r) и критериев статистической значимости (p). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: $\geq 0,7$ – выраженная; $0,4 - 0,69$ – умеренная; $\leq 0,39$ – слабая. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

4. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

ГЛАВА 3

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ АМИНОТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРО-МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ИБС

Развитие кардиологии, с одной стороны, позволило улучшить результаты лечения больных с инфарктом миокарда, с другой, послужило причиной увеличения числа больных с осложнёнными формами ИБС. Частота развития постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда составляет от 10 до 35 % случаев, ишемической митральной недостаточности (ИМН) - от 20 до 25% случаев. Вопрос хирургического лечения больных с осложненными формами ИБС остается дискуссионным в связи с высокой летальностью в раннем послеоперационном периоде, которая варьирует от 7 до 20% случаев [В.Е. Бабокин и соавт., 2004; Ю.И. Бузиашвили и соавт., 2012; М.М. Алшибая и соавт., 2014; Ш.Г. Махмудов и соавт., 2013; А.В. Павлов и соавт., 2015; М. А. Чернявский и соавт., 2015; С.Т. Мацкеплишвили и соавт., 2016; Д.Г. Тарасов и соавт., 2019].

Факторами риска развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с осложненными формами ИБС являются высокий функциональный класс (ФК) СН NYHA, низкая фракция изгнания левого желудочка (ФИЛЖ), недостаточность митрального клапана, легочная гипертензия (ЛГ), постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ) влияющие на тяжесть исходного состояния пациентов и течение раннего послеоперационного периода.

В связи с этим дооперационная оценка риска развития ранних послеоперационных осложнений у данной категории пациентов имеет важное значение для принятия решения о целесообразности и объемах хирургического лечения. В литературе имеются данные о прогностическом значении NT-proBNP развития нарушения функции ЛЖ и ритма сердца у кардиохирургических больных [McKie et al., 2010; С.Н. Борисов и соавт.,

2011; С.С. Гутор и соавт., 2013; А.В. Зыков, 2018; P.M. I. Iskesen et al., 2011; X.Y. Zhao et al., 2012; H. Radavan et al., 2014; S.H. Kang et al., 2015; E. Svennberg et al., 2016; Y. T. Huang et al., 2016; S.S. Khanam et al., 2017; J. Brynildsen et al., 2018; W. Chan et al., 2019].

Представляло интерес определить пороговые уровни NT-proBNP у больных для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также для планирования тактики ведения и лечения, объема оперативного вмешательства у больных с осложненными формами ИБС.

3.1. Дооперационные уровни NT-proBNP у больных с неосложненной формой ИБС

Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных с неосложненной формой ИБС варьировали в пределах от 250,0 до 894 пг/мл, и в среднем, составили $468,08 \pm 64,12$ пг/мл, что достоверно в 6,79 раз ($p < 0,001$) выше значений контрольной группы (таблица 3).

Таблица 3 – Дооперационные уровни NT-proBNP у больных с ИБС

Группы обследованных	NT-proBNP, пг/мл		
	min	max	M $\pm$ m
Больные ИБС, n=50	250,0	894,0	$468,08 \pm 64,12^1$
Доноры, n=20	РИ: 0 - 125		$68,97 \pm 3,65$

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,001$)

Для определения тактики лечения пациентов на дооперационном этапе были проведены традиционные инструментальные исследования – коронарография (КГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Эти методы позволили выявить у пациентов с ИБС многососудистое поражение коронарных артерий, снижение ФИЛЖ, увеличение КДОЛЖ (таблица 4). Обследуемую группу состави-

ли пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, с пограничной ФИЛЖ (41-49%), увеличенным диастолическим объемом ЛЖ.

Таблица 4 – Результаты инструментальных исследований у больных с ИБС, n=50

Показатель	M±m	РИ
Количество пораженных коронарных артерий, n	2,36±0,14	-
ФИЛЖ, %	44±1,94	более 60%
КДОЛЖ, мл	205,79±21,58	65-193, мл
КСОЛЖ, мл	101,28±11,72	65-193, мл

Для подтверждения имеющихся в литературе данных о клинко-диагностическом значении NT-proBNP у больных ССЗ мы провели корреляционный анализ между дооперационным уровнем пептида и дооперационными клинко-инструментальными данными пациентов. В качестве клинческих данных пациента использовали ФК класс СН NYHA и степень НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, инструментальных данных – эхокардиографии (размеры ЛЖ и ФИЛЖ). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 5.

Корреляционный анализ выявил отсутствие корреляции между NT-proBNP и возрастом, а также полом; умеренную положительную корреляцию между NT-proBNP и ФК СН NYHA, а также стадией НК; умеренную отрицательную корреляцию между NT-proBNP и ФИЛЖ; умеренную положительную корреляцию между NTproBNP и КДОЛЖ, слабую положительную корреляцию между NT-proBNP и КСОЛЖ.

Таблица 5 – Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-инструментальными данными больных ИБС

Клинико-инструментальные показатели	r	p
Возраст, лет	0,06	>0,05
Пол	0,07	>0,05
ФК СН NYHA	0,41	0,002
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	0,37	>0,05
ФИЛЖ, %	-0,63	0,02
КДОЛЖ, мл	0,36	0,02
КСОЛЖ, мл	0,25	>0,05

В этой группе пациентов после планового КШ на работающем сердце послеоперационный период протекал благоприятно, осложнений не было выявлено. Пациенты через 6-8 часов после оперативного вмешательства были экстубированы, их пребывание в отделении реанимации, в среднем, составило $21,33 \pm 3,46$ час. В послеоперационном периоде пациенты получали лечение согласно стандартам ведения кардиохирургических больных. На $12,79 \pm 0,42$ сутки пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Кроме определения дооперационных уровней NT-proBNP у больных с неосложненной ИБС была изучена динамика изменения данного показателя в послеоперационном периоде (таблица 6).

В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня NT-proBNP по сравнению с дооперационными значениями. На 3-и сутки - сохраняется тенденция к достоверному ($p < 0,05$) увеличению уровня NT-proBNP. На 6-е сутки отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня NT-proBNP по сравнению с 3-ми сутками. На 10-е сутки сохраняется тенденция к достоверному ($p < 0,05$) снижению уровня NT-proBNP, однако значения NT-proBNP не достигают исходных значений и остаются достоверно ($p < 0,05$) выше исходных.

Таблица 6 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в сыворотке крови у больных ИБС

Этапы исследования	NT-proBNP, (M±m), пг/мл
До операции	468,08±64,12 ¹
1-е сутки после операции	728,10±132,82 ¹
3-и сутки после операции	1018,31±155,03 ¹
6-е сутки после операции	721,64±136,55 ¹
10-е сутки после операции	699,81±52,96 ¹

Примечание:¹ – достоверность различий (p<0,05)

3.2. Дооперационные уровни NT-proBNP в группах больных с ИБС и постинфарктной аневризмой левого желудочка

Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС с ПАЛЖ варьировали в пределах от 551,0 до 6624,0 пг/мл, и, в среднем, составили 2010,51±440,17 пг/мл, что в 29,15 раз достоверно (p<0,001) выше значений контрольной группы (таблица 7).

Таблица 7 – Дооперационные уровни NT-proBNP у больных ИБС и ПАЛЖ (n=95)

Группы обследованных	NT-proBNP, пг/мл		
	min	max	M±m
Больные ИБС, n=95	551,0	6624,0	2010,51±440,17 ¹
Доноры, n=20	РИ: 0 - 125		68,97±3,65

Примечание:¹ – достоверность (p<0,001).

Результаты выполненных пациентам инструментальных методов исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты инструментальных исследований у больных ИБС и ПАЛЖ

Показатель	М±m	РИ
Количество пораженных коронарных артерий, n	2,94±0,053	-
ФИЛЖ, %	36,11±2,41	более 60%
КДОЛЖ, мл	211,72±12,47	65-193, мл
КСОЛЖ, мл	138,00±10,70	65-193, мл

Исследуемую группу составили пациенты со сниженной ФИЛЖ (36%), увеличенным диастолическим объемом ЛЖ и многососудистым поражением коронарных артерий.

Для изучения клинико-диагностического значения NT-proBNP у больных ИБС и ПАЛЖ провели корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-инструментальными данными больных ИБС с ПАЛЖ

Клинико-функциональный показатель		r	p
Возраст		0,02	0,03
Пол		0,023	0,04
ФК СН NYHA		0,31	0,05
Стадия НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко		0,27	0,05
ФИЛЖ, %		-0,36	0,05
КДОЛЖ, мл		0,38	0,05
КСОЛЖ, мл		0,27	0,05

Также как в предыдущей группе выявлено отсутствие корреляции между пептидом и возрастом, полом. Слабую положительную корреляцию констатировали между уровнем NT-proBNP и КСОЛЖ. Умеренная положительная корреляция установлена между уровнем NT-proBNP и ФК СН НУНА, а также стадией НК и КДОЛЖ. Умеренную отрицательную установили между уровнем пептида и ФИЛЖ.

Пациентам ИБС и ПАЛЖ были выполнены операции КШ с резекцией ПАЛЖ в условиях ИК. По течению послеоперационного периода пациентов разделили на 3-и группы.

У пациентов 1-й группы (n=41) послеоперационный период протекал без осложнений, их пребывание в отделении реанимации составило, в среднем, $18,83 \pm 1,81$ часов. Из стационара пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, в среднем, на 10-11 сутки.

Изучение динамики синтеза NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы выявило в 1-е сутки после операции достоверное ($p < 0,001$) повышение его уровня по сравнению с дооперационным. На 3-и сутки сохранялась тенденция к достоверному ($p < 0,001$) повышению уровня NT-proBNP по сравнению с 1-ми сутками после операции. На 6-е сутки началось достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня NT-proBNP по сравнению с 3-и сутками, которое продолжалось до 10-х суток, в том числе по сравнению с 6-ми сутками, на которые уровень NT-proBNP не достиг исходных значений (таблица 10).

У 2-й группы пациентов (n=30) послеоперационный период осложнился нарушением сердечного ритма, потребовалась инотропная терапия. В отделении реанимации пациенты в среднем находились $49,0 \pm 6,67$ часов и были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на 13-14 сутки. Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы представлена в таблице 11.

Таблица 10 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы

Этапы исследования	NT-proBNP, (M±m), пг/мл
До операции	1216,14±191,16
1-е сутки после операции	3052,00±234,86 ¹
3-и сутки после операции	3540,17±245,52 ¹
6-е сутки после операции	2385,56±245,82 ¹
10--е сутки после операции	1790,50±221,05

Примечание:¹ – достоверность различий (p<0,001).

Из представленных в таблице данных очевидно достоверное (p<0,001) повышение уровня NT-proBNP в 1-е сутки после оперативного вмешательства по сравнению с дооперационным. На 3-и сутки сохраняется тенденция к достоверному (p<0,05) повышению уровня NT-proBNP, в том числе по сравнению с 1-ми сутками. Достоверное (p<0,05) снижение сформировалось к 6-м суткам по сравнению с 3-ми сутками. На 10-е сутки сохранялась тенденция к достоверному (p<0,001) снижению средних значений уровня NT-proBNP по сравнению с 6-ми сутками, которые почти достигли исходных значений на 10-е сутки.

Таблица 11 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы

Этапы исследования	NT-proBNP, (M±m), пг/мл
До операции	2743,67±163,87
1-е сутки после операции	6258,03±364,78 ²
3-и сутки после операции	8041,50±381,35 ¹
6-е сутки после операции	5872,34±312,64 ²
10-е сутки после операции	3888,75±245,76 ¹

Примечание: ¹ – достоверность различий (p<0,001);

² – достоверность различий (p<0,05).

В 3-й группе (n=24) послеоперационный период у пациентов осложнился острой сердечной недостаточностью, которая поддавалась интенсивной терапии и не сопровождалась летальными исходами. В отделении реанимации пациенты в среднем находились $208,63 \pm 46,21$ часов и были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, в среднем, на 15-16 сутки. Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 3-й группы представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 3-й группы

Этапы исследования	NT-proBNP, (M $\pm$ m), пг/мл
До операции	6225,67 $\pm$ 419,51
1-е сутки после операции	14435,61 $\pm$ 790,57 ¹
3-и сутки после операции	16875,37 $\pm$ 748,52 ²
6-е сутки после операции	13546,58 $\pm$ 724,38 ¹
10-е сутки после операции	8053,67 $\pm$ 558,68 ¹

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,001$);

² – достоверность различий ($p < 0,05$).

Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 3-й группы выглядела следующим образом: достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня NT-proBNP в 1-е сутки после оперативного вмешательства по сравнению с дооперационными уровнями. На 3-и сутки сохранялась тенденция к достоверному ($p < 0,05$) увеличению уровня NT-proBNP по сравнению с 1-ми сутками. На 6-е сутки после оперативного вмешательства началось достоверное ($p < 0,001$) снижение NT-proBNP по сравнению с 3-ми сутками с сохранением этой тенденции ($p < 0,001$) на 10-е сутки по сравнению с 6-ми, однако средние значения NT-proBNP оставались достоверно выше ($p < 0,05$) исходных значений.

3.3. Дооперационные уровни NT-proBNP в группах больных с ИБС и ишемической митральной недостаточностью

Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС с ИМН варьировали 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 выше ($p < 0,001$) значений контрольной группы (таблица 13).

Таблица 13 – Дооперационные уровни NT-proBNP у больных ИБС и ИМН (n=105)

Группы обследованных	NT-proBNP, пг/мл		
	min	max	M±m
Больные ИБС, n=105	779,0	5554,0	$2342,27 \pm 318,35^1$
Доноры, n=20	РИ: 0 - 125		$68,97 \pm 3,65$

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,001$).

Результаты инструментальных методов исследования пациентов представлены в таблице 14.

Исследуемую группу составили пациенты со сниженной ФИЛЖ, увеличенным диастолическим объемом ЛЖ и многососудистым поражением коронарных артерий.

Таблица 14 – Результаты инструментальных исследований у больных ИБС и ИМН

Показатель	M±m	РИ
Количество пораженных коронарных артерий, n	$2,78 \pm 0,10$	-
ФИЛЖ, %	$35,64 \pm 1,40$	более 60%
КДОЛЖ, мл	$230,86 \pm 13,00$	65-193, мл
КСОЛЖ, мл	$142,15 \pm 10,52$	65-193, мл

Результаты корреляционного анализа для определения клинико-диагностического значения NT-proBNP у больных ИБС и ИМН представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-инструментальными данными больных ИБС и ИМН

Клинико-инструментальные показатели	r	p
Возраст, лет	0,01	>0,05
Пол	0,023	0,04
ФК СН NYHA	0,36	<0,05
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	0,32	>0,05
ФИЛЖ, %	-0,38	<0,05
КДОЛЖ, мл	0,38	<0,05
КСОЛЖ, мл	0,35	<0,05

Выявлено отсутствие корреляции между NT-proBNP и возрастом, полом. Слабая положительная корреляция имела место между уровнем NT-proBNP и КСОЛЖ, умеренная положительная корреляция - между уровнем NT-proBNP и ФК СН NYHA, а также стадией НК и КДОЛЖ. Умеренную отрицательную корреляцию установили между уровнем NT-proBNP и ФИЛЖ, умеренную положительную корреляцию между уровнем NT-proBNP и КДОЛЖ.

Пациентам ИБС и ИМН были выполнены операции КШ с протезированием митрального клапана в условиях ИК. По характеру течения послеоперационного периода сформировали 3 группы.

Пациенты 1-й группы (n=45) с послеоперационным периодом без осложнений находились в отделении реанимации, в среднем, $22,88 \pm 2,68$ часа и были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на $12,5 \pm 1,68$ сутки. Динамика уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде

у пациентов этой группы представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы

Этапы исследования	NT-proBNP, (M±m), пг/мл
До операции	946,55±70,39
1-е сутки после операции	2300,12±137,26 ¹
3-и сутки после операции	2798,29±167,86 ²
6-е сутки после операции	1973,75±172,91
10-е сутки после операции	1452,67±221,05

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,001$);

² – достоверность различий ($p < 0,05$).

Отмечено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня NT-proBNP в 1-е сутки после операции по сравнению с дооперационными. На 3-и сутки продолжалось достоверное ($p < 0,05$) повышение по сравнению с 1-ми сутками после операции. На 6-е сутки обнаружено достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня NT-proBNP по сравнению с 3-ми сутками и на 10-е сутки - дальнейшее снижение пептида по сравнению с 6-ми сутками, но его уровень не достигал исходных значений.

У пациентов 2-й группы ($n=35$) послеоперационный период осложнился острой сердечной недостаточностью, которая поддавалась интенсивной терапии и не приводила к летальным исходам. В отделении реанимации пациенты в среднем находились $90,5 \pm 18,17$ часов и были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, в среднем, на $14,43 \pm 0,78$ суток. Динамика синтеза NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы представлена в таблице 17.

В 1-е сутки наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня NT-proBNP после оперативного вмешательства по сравнению с дооперационными уровнями. На 3-и сутки после оперативного вмешательства отмеча-

лось дальнейшее достоверное ($p<0,05$) повышение уровня по сравнению с 1-ми сутками. Но на 6-е сутки началось достоверное ($p<0,001$) снижение NT-proBNP по сравнению с 3-ми сутками и до 10-х суток сохранялась тенденция к достоверному ($p<0,001$) снижению по сравнению с 6-ми сутками с достижением средних исходных уровней на 10-е сутки.

Таблица 17 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы

Этапы исследования	NT-proBNP, (M $\pm$ m), пг/мл
До операции	1922,25 $\pm$ 204,07
1-е сутки после операции	4643,39 $\pm$ 381,35 ¹
3-и сутки после операции	5736,96 $\pm$ 364,78 ²
6-е сутки после операции	4083,44 $\pm$ 312,64 ¹
10-е сутки после операции	1987,50 $\pm$ 172,88

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p<0,001$);

² – достоверность различий ($p<0,05$).

У пациентов 3-й группы (n=25) послеоперационный период осложнился острой сердечной недостаточностью, в связи с чем проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация с отрицательным эффектом. В отделении реанимации пациенты в среднем находились 113,75 $\pm$ 20,21 часов. Несмотря на предпринятые попытки, пациенты погибли, в среднем, на 6,5 $\pm$ 1 сутки по причине острой полиорганной недостаточности.

Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 3-й группы (таблица 18) выглядела следующим образом: значительное повышение ($p<0,001$) уровня NT-proBNP в 1-е сутки после оперативного вмешательства по сравнению с дооперационными уровнями.

На 3-и сутки после оперативного вмешательства сохранялось еще более интенсивное увеличение ($p<0,05$) уровня NT-proBNP по сравнению с 1-ми сут-

ками. Дальнейшее наблюдение не представлялось целесообразным в связи с прогрессивным ухудшением состояния прооперированных.

Таблица 18 – Динамика изменения уровня NT-proBNP в послеоперационном периоде у пациентов 3-й группы

Этапы исследования	NT-proBNP, (M±m), пг/мл
До операции	4779,0±367,01
1-е сутки после операции	10842,55±603,88 ¹
3-и сутки после операции	26388,90±2098,54 ¹

Примечание: ¹ – достоверность различий (p<0,001).

3.4. Корреляционный анализ между дооперационным уровнем NT-proBNP и развитием ранних послеоперационных осложнений у больных ИБС

Благодаря развитию коронарной хирургии доля хирургического лечения осложнённых форм ИБС в настоящее время составляет 15-27% от общего числа больных [В.Е. Бабокин и соавт., 2004; Ю.И. Бузиашвили и соавт., 2012]. Интерес к данной категории пациентов обусловлен высокой частотой развития кардиальных осложнений в раннем послеоперационном периоде [Ш.Г. Махмудов и соавт., 2013; М.А. Чернявский и соавт., 2015; А.В. Павлов и соавт., 2015], однако вопрос о необходимости и возможности хирургического лечения у данной категории больных окончательно не решен. Крайне актуальным и значимым является определение риска развития ССО на дооперационном этапе у пациентов с осложнёнными формами ИБС [М.М. Алшибая и соавт., 2014; С.Т. Мацкеплишвили и соавт., 2016; Д.Г. Тарасов и соавт., 2019].

Клинико-диагностическое значение NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС ранее не изучалось, в связи с чем для его уточнения на первом этапе исследования был проведен корреляционный анализ между

дооперационным уровнем NT-proBNP и данными клинико-инструментального обследования больных ИБС.

Результаты, представленные в таблице 19, позволяют выявить общие закономерности у пациентов с разными формами ИБС: положительная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и ФК NYHA; положительная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и стадией НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко; отрицательная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и ФВЛЖ; положительная взаимосвязь между концентрацией NT-proBNP и размерами ЛЖ (КДОЛЖ и КСОЛЖ).

Таблица 19 – Коэффициенты корреляции (r) между дооперационными значениями концентрации NT-proBNP и клинико-инструментальными данными больных с разными формами ИБС

Клинико-инструментальные показатели	ИБС	ИБС и ПАЛЖ	ИБС и ИМН
ФК СН NYHA	0,41	0,31	0,36
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	0,37	0,27	0,32
ФВЛЖ, %	-0,63	-0,36	-0,38
КДОЛЖ, мл	0,36	0,38	0,38
КСОЛЖ, мл	0,25	0,27	0,35

Для определения порогового значения NT-proBNP мы проанализировали течение раннего послеоперационного периода у больных с осложненными формами ИБС.

У пациентов с ИБС (n=50) ранний послеоперационный период протекал без осложнений. У 54 пациентов с ИБС и ПАЛЖ ранний послеоперационный период осложнился ССО: у 30 пациентов отмечалось развитие нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердия), у 24 пациентов – острая сер-

дечно-сосудистая недостаточность. В связи с этим пациентов с ИБС и ПАЛЖ разделили на 3 группы (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика дооперационных уровней NT-proBNP, клинико-инструментальных данных, течения раннего послеоперационного периода у больных ИБС с ПАЛЖ

Исследуемый показатель, единицы измерения	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 ¹	6225,67± 419,51 ¹
Возраст, М±m, лет	60±2,34	55,92±1,77	58,8±4,59
ФК СН NYHA, М±m	2,75±0,18	2,88±0,13	3,0±0,00
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. 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 сердечно-сосудистая недостаточность	0	0	24 (100)
Пребывание в отделение реанимации, М±m, часы	18,83±1,81	59,0±3,67 ²	208,63±46,21 ¹
Койко-дней, М±m, сутки	11,75±1,53	16,42±1,34 ²	20,24±1,61 ²

Примечание: ¹ – достоверность различий между группами (p<0,001);

² – достоверность различий между группами (p<0,05).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и количеству. Из представленных данных видно, максимальные средние значения уровня NT-proBNP отмечаются у пациентов 3-й группы, минимальные – у пациентов 1-й группы. У пациентов 1-й группы дооперационные уровни NT-proBNP были достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й. У пациентов 2-й группы дооперационные уровни NT-proBNP были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов 1-й группы, и у пациентов 3-й группы дооперационные уровни NT-proBNP были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп.

Не обнаружено статистически значимых различий между ФК СН NYHA, НК, ФИЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, несмотря на то, что отмечается увеличение ФК СН NYHA, НК, снижение ФИЛЖ, увеличение размеров ЛЖ (КДОЛЖ, КСОЛЖ) во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой. Развитие ССО осложнений у всех пациентов 2-й и 3-й групп привело к достоверному увеличению сроков их пребывания в отделении реанимации и стационаре. Достоверных различий в частоте развития ССО в исследуемых группах не выявлено.

У 60 пациентов с ИБС и ИМН ранний послеоперационный период осложнился ССО: у 35 пациентов отмечалось развитие ССО с благоприятным исходом, у 25 – с неблагоприятным исходом. На основании этого пациентов по течению послеоперационного периода разделили на 3 группы (таблица 21).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и численности. Из представленных данных видно, максимальные средние значения уровня NT-proBNP отмечаются у пациентов 3-й группы, минимальные – у пациентов 1-й группы.

В 1-й группе дооперационные уровни NT-proBNP были достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й групп. У пациентов 2-й группы дооперационные уровни NT-proBNP были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов 1-й группы, и достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у пациентов 3-й группы.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика дооперационных уровней NT-proBNP, клинико-инструментальных данных, течения раннего послеоперационного периода у больных ИБС с ИМН

Исследуемые показатели	Исследуемые группы (n=105)		
	1 (n=45)	2 (n=35)	3 (n=25)
NT-proBNP, М±m, пг/мл	946,55±70,39	1922,25±204,07 ¹	4779,0±367,01
Возраст, М±m, лет	60,0±2,35	56,14±1,53	58,8±1,60
ФК СН NYHA, М±m	2,5±0,13	2,74±0,16 ¹	3,0±0,00 ¹
НК по Стражеско и Василенко, М±m, стадия	1,88±0,13	2,0±0,00	2,0±0,00
ФИЛЖ, М±m%	40,87±2,14	37,5±2,59	37,2±2,42
КДОЛЖ, М±m, мл	209,13±15,26	209,13±15,26	208,6±39,83
КСОЛЖ, М±m, мл	124,75±13,06	131,05±16,81	150,60±24,51
Недостаточность МК, степень, М±m	1,5±0,11	1,93±0,2 ¹	2,38±0,18 ¹
СДЛА, мм рт ст, М±m	48,25±1,92	44,57±1,61 ¹	42,5±1,25 ¹
ЛГ, М±m, степень	0,28±0,06	0,79±0,26 ¹	1,25±0,48 ¹
Регургитация ТК, М±m, степень	1,0±0	1,0±0	1,21±0,15
ССО, абс.число (%):	0	35 (100)	25 (100)
- нарушение ритма сердца, абс.число (%)	0	0	0
- острая ССН, абс. (%)	0	35 (100)	25 (100)
Пребывание в отделение реанимации, М±m, часы	22,88±2,68	90,0±19,62 ¹	113,75±20,21 ¹
Койко-дней, М±m, сутки	12,50±1,68 ¹	16,42±0,76 ¹	6,50±1,04

Примечание: ¹ – достоверность различий между группами (p<0,001).

У пациентов 3-й группы дооперационные уровни NT-proBNP были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп. Не обнаружено статистически значимых различий при НК, ФИЛЖ, КДОЛЖ, КСОЛЖ, несмотря на то, что отмечается изменение этих показателей.

ССО развились только у пациентов 2-й и 3-й групп, у которых отмечались достоверные различия в ФК NYHA, МН, СДЛА, ЛГ. Степень МН и ЛГ были достоверно ($p < 0,001$) выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой. Также отмечалось ($p < 0,001$) снижение СДЛА у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой.

Развитие ССО привело к достоверному ($p < 0,001$) увеличению сроков пребывания пациентов 2-й и 3-й группы в отделении реанимации. Количество койко-дней было достоверно ($p < 0,001$) больше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й и 3-й, что обусловлено особенностями течения ССО раннего послеоперационного периода.

Обращает на себя внимание тот факт, что высокие уровни NT-proBNP коррелировали с развитием ССО именно в раннем послеоперационном периоде. Для уточнения связи между концентрацией NT-proBNP и частотой развития ССО в раннем послеоперационном периоде у пациентов с осложненными формами ИБС был проведен корреляционный анализ, выявивший сильную положительную связь между изучаемыми показателями ($r = +0,78$; $p < 0,001$).

Для определения порогового значения NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС, предсказывающего развитие ССО в раннем послеоперационном периоде, провели ROC-анализ, результаты которого представлены в таблице 22 и на рисунке 12. Полученные данные указывают на хорошее качество модели и возможность ее использования в клинической практике.

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа у больных с осложненными формами ИБС

Показатель	ИБС и ПАЛЖ	ИБС и ИМН
Площадь под ROC - кривой (AUC)	0,89	0,91
Стандартная ошибка	0,021	0,019
p	0,000	0,000
95% доверительный интервал	0,86-1,000	0,853-1,000
Чувствительность, %	95	94
Специфичность, %	91	89
cut off NT-proBNP, нг/мл	1592,0	985,0

Пороговое значение (cut off) NT-proBNP у пациентов ИБС и ПАЛЖ составило 1592,0 пг/мл, у пациентов ИБС и ИМН - 985,0 пг/мл.

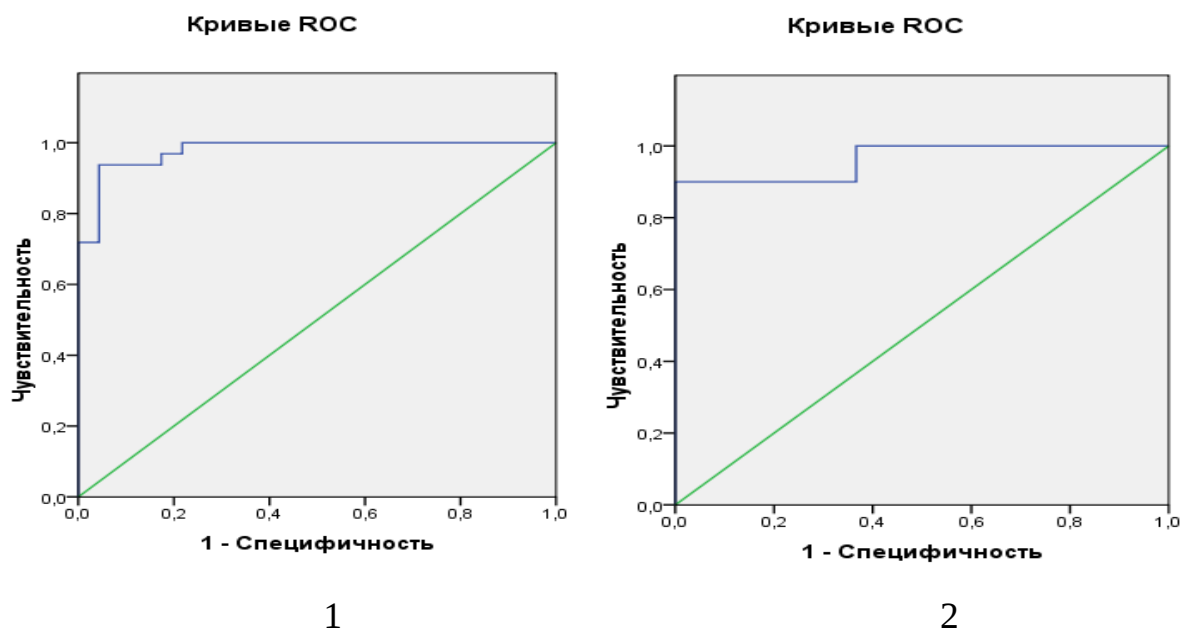


Рисунок 12 – ROC-кривая математической модели прогнозирования развития ССО у пациентов с осложненными формами ИБС
1 – пациенты с ИБС и ПАЛЖ, 2 – пациенты с ИБС и ИМН

Мотивацией проведения исследования по пороговым значениям NT-proBNP у больных с осложненными формами ИБС было отсутствие све-

дений об этом, а также неоднозначность и противоречивость литературных данных о прогностическом значении ФК СН и ФИЛЖ у больных с ССЗ.

На первых этапах исследования для уточнения значения NT-proBNP у больных с осложненными формами ИБС был проведен корреляционный анализ между дооперационными уровнями пептида и клинико-инструментальными данными пациентов, который позволил выявить общие тенденции в исследуемых группах (таблица 5, 9, 15): положительную корреляцию между NT-proBNP и ФК NYHA, отрицательную корреляцию между NT-proBNP и ФИЛЖ, положительную корреляцию между NT-proBNP и КСОЛЖ, а также КДОЛЖ.

Несмотря на низкую воспроизводимость и высокую вариабельность ФК NYHA этот критерий в настоящее время является единственным показателем тяжести СН [М.А. Чернявский и соавт., 2015; Е.В. Базаева и соавт., 2017; М.К. Мусимхан и соавт., 2018; G. Kahveci et al., 2009; A.P. Kalogeropoulos et al., 2010, 2012]. Обнаруженная нами положительная взаимосвязь между NT-proBNP и ФК NYHA указывает на то, что NT-proBNP является самостоятельным достоверным маркером СН. Корреляция между NT-proBNP и ФК NYHA свидетельствует о том, что чем выше значения дооперационных уровней пептида, тем больше ФК NYHA.

Установленная отрицательная взаимосвязь между NT-proBNP и ФИЛЖ указывает на то, что NT-proBNP коррелирует и с гемодинамическими нарушениями у больных с ССЗ: чем больше дооперационные уровни NT-proBNP, тем ниже ФИЛЖ, основной эхокардиографический показатель степени выраженности гемодинамических нарушений [B.M. Al-Meslmani et al., 2005; R. Pudil et al., 2007; A. Barragán et al., 2008; J. Grewal et al., 2008; R.W. Troughton et al., 2009; W.H. Yin et al., 2012; A.J. Jorge et al., 2013]

КСОЛЖ является ЭхоКГ показателем систолической дисфункции ЛЖ (миокарда) [И.А. Козлов и соавт., 2009; Н.А. Кошелева и соавт., 2011, 2015; G. Vergaro et al., 2018; I. Andrijevic et al., 2018]. Положительная взаимосвязь между NT-proBNP и КСОЛЖ указывает на то, что NT-proBNP тоже является

показателем систолической дисфункции ЛЖ (миокарда): характер корреляции между NT-proBNP и КСОЛЖ свидетельствует о том, что чем выше дооперационные уровни NT-proBNP, тем больше КСОЛЖ.

Аналогичные данные были получены по корреляции между КДОЛЖ – ЭхоКГ показателем диастолической дисфункции ЛЖ и NT-proBNP: положительная взаимосвязь между ними также указывает на то, что пептид является показателем и диастолической дисфункции ЛЖ (миокарда). Чем выше дооперационные уровни NT-proBNP, тем больше выражена КДОЛЖ.

Выявленные нами корреляции между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-инструментальными данными больных с разными формами ИБС согласуются с литературными данными [И.А. Козлов и соавт., 2009; B.M. Al-Meslmani et al., 2005; R. Pudil et al., 2007; J. Grewal et al., 2008; A. Barragán et al., 2008; R.W. Troughton et al., 2009; D. Vondrakova et al., 2011; F.I. Dini et al., 2017]. И свидетельствуют о том, что NT-proBNP является самостоятельным маркером тяжести СН и степени выраженности гемодинамических нарушений.

Таким образом, исследование на дооперационном этапе только одного NT-proBNP позволит прогнозировать развитие послеоперационных ССО, а также уменьшить затраты на проведение клинико-инструментальных исследований и повысить эффективность оказания помощи больным с ССЗ.

Общая картина по исследуемым группам следующая:

- Пациенты с неосложненной формой ИБС - мужчины с ФК СН II NYHA, сохраненной ФИЛЖ.

- Пациенты с осложненной формой ИБС и ПАЛЖ - мужчины с ФК СН III NYHA, сниженной ФИЛЖ, нарушением диастолической функцией ЛЖ, ПАЛЖ.

- Пациенты с осложненной формой ИБС и ИМН (таблица 14) - мужчины с ФК СН III NYHA, сниженной ФИЛЖ, нарушением диастолической функцией ЛЖ, МН, ЛГ.

Пациенты в группах отличались друг от друга тяжестью состояния.

В среднем дооперационные уровни NT-proBNP у больных с неосложнённой ИБС составили $468,08 \pm 64$ пг/мл, у больных с ПАЛЖ - $2010,51 \pm 440$ пг/мл, у больных с ИМН - $2342,27 \pm 318,35$ пг/мл (таблица 3, 7, 13). Дооперационные уровни пептида у пациентов с осложненными формами ИБС были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у пациентов с неосложненной формой ИБС.

Однако сопоставлять средние значения NT-proBNP не совсем корректно, так как пациенты в исследуемых группах отличаются друг от друга тяжестью состояния. В то же время изученные нами дооперационные уровни пептида и данные клинико-инструментальных исследований у пациентов с разными формами ИБС указывают на необходимость персонализированного подхода в определении пороговых значений NT-proBNP.

Дооперационные уровни NT-proBNP в исследуемых группах мы сопоставили с течением раннего послеоперационного периода (таблица 20, 21). Из представленных в таблицах данных видно, что с увеличением дооперационных уровней пептида увеличивается частота развития ССО в раннем послеоперационном периоде у больных с осложненными формами ИБС.

Частота развития ССО у пациентов с ИБС и ПАЛЖ составила 56,84%, у больных с ИБС и ИМН – 57,14% (рисунок 13).

Проведенный корреляционный анализ между дооперационными уровнями пептида NT-proBNP и частотой развития ССО в раннем послеоперационном периоде выявил сильную положительную корреляцию между изучаемыми показателями ($r = +0,78$; $p < 0,001$).

Таким образом, NT-proBNP может быть использован как универсальный маркер всех вариантов ССО.

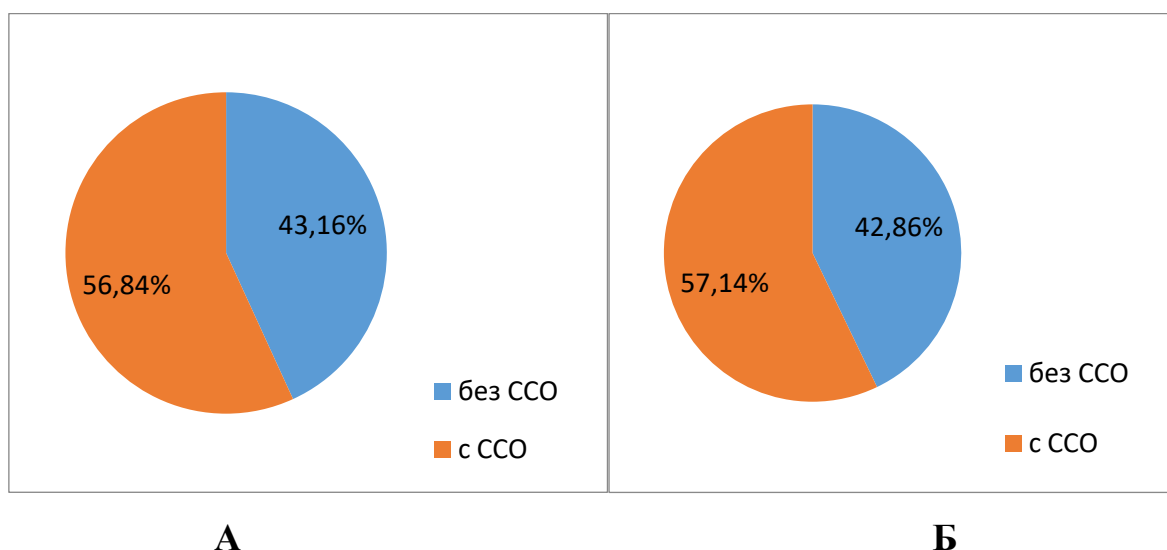


Рисунок 13 – Частота развития ССО у пациентов
с осложненными формами ИБС
А – ИБС и ПАЛЖ, Б – ИБС и ИМН

Для практической реализации полученных данных о прогностическом значении дооперационной концентрации NT-proBNP понадобилось определение пороговых значений пептида у пациентов с осложненными формами ИБС. С помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение (cut off) NT-proBNP у пациентов ИБС и ПАЛЖ, составившее 1592,0 пг/мл и у пациентов ИБС и ИМН - 985,0 пг/мл (таблица 22).

Сопоставить полученные нами пороговые значения с результатами других авторов не представляется возможным из-за их высокой вариабельности в разных исследованиях [П.В. Леднев и соавт., 2016], что вероятно, обусловлено разной выборкой пациентов.

По данным Stienen S. с соавторами [S.et al., 2018] пороговое значение дооперационных уровней NT-proBNP у больных ИБС в возрасте от 65 до 75 лет с ФК III СН NYHA и ФИЛЖ менее 40% составляет 3000 пг/мл.

В то же время Brynildsen J. с соавторами [J. Brynildsen et al., 2018] в группе больных ИБС (мужчин и женщин) в возрасте от 68 до 75 лет с ФК III СН NYHA и ФИЛЖ менее 50% установили, что дооперационный уровень

NT-proBNP более 2027 пг/мл указывает на риск развития кардиальных осложнений в послеоперационном периоде.

Опираясь на литературные данные о возможности использования NT-proBNP в качестве дополнительного критерия оценки эффективности проводимого лечения у пациентов ХСН [А.А. Скворцов и соавт., 2013, 2015; Д.Е. Кошкина и соавт., 2015], мы провели изучение изменения данного пептида у больных ИБС в динамике (рисунок 14, 15, 16).

У пациентов с неосложненной формой ИБС повышение уровня NT-proBNP начинается в 1-е сутки после оперативного вмешательства и достигает максимальных значений на 3-и сутки, на 6-е сутки и последующие сутки отмечается снижение уровня пептида в крови (рисунок 14).

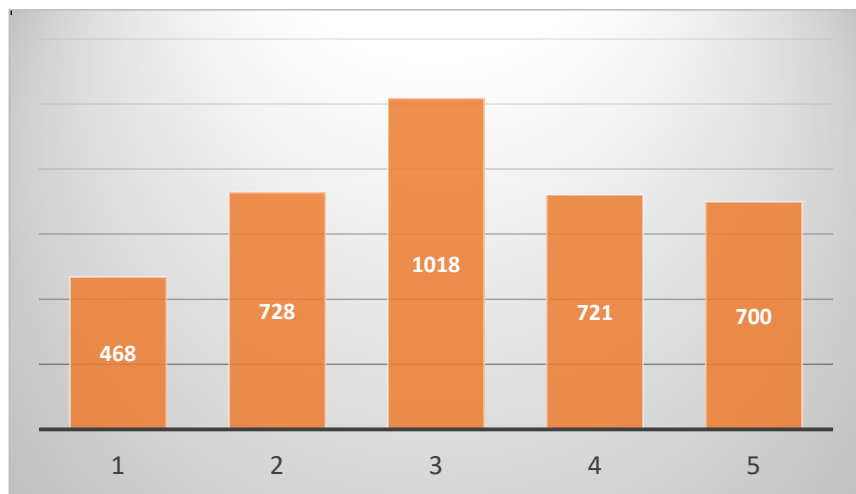


Рисунок 14 – Динамика изменения NT-proBNP (пг/мл)

у пациентов с неосложненной формой ИБС

1 – до оперативного вмешательства

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 10-е сутки после оперативного вмешательства

У пациентов с ИБС и ПАЛЖ динамика изменения периоперационных уровней NT-proBNP была аналогична динамике пациентов с неосложненной

формой ИБС (рисунок 15).

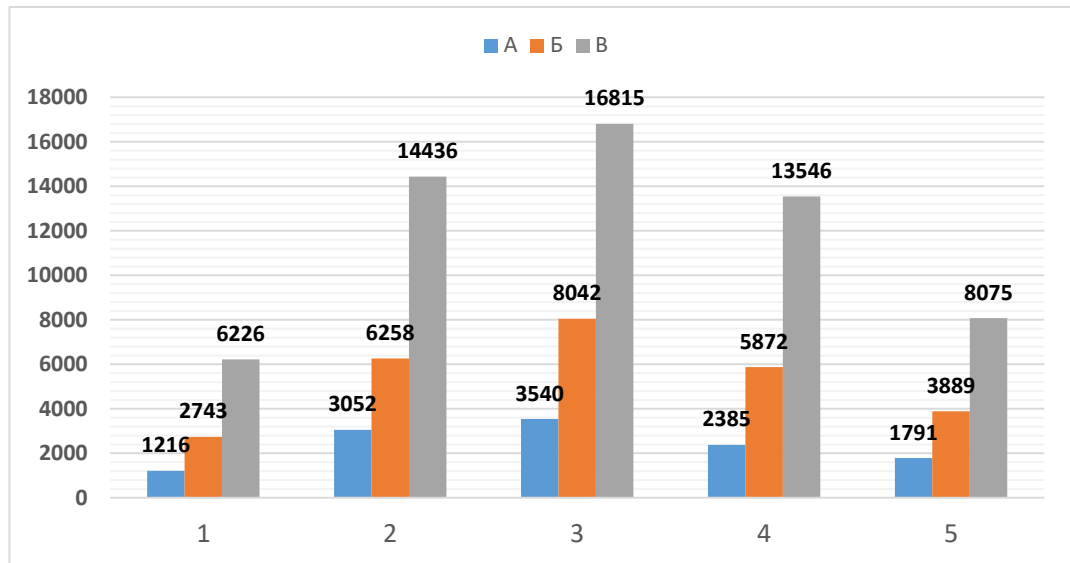


Рисунок 15 – Динамика изменения NT-proBNP (пг/мл) у пациентов с ИБС и ПАЛЖ

А, Б, В – группы пациентов с ИБС и ПАЛЖ

1 – до оперативного вмешательства,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 10-е сутки после оперативного вмешательства

Аналогичные изменения отмечались у пациентов с ИБС и ИМН (рисунок 16).

Обращает на себя внимание тот факт, что динамика изменения уровня пептида аналогична динамике изменения высокоспецифичных тропонина Т (ТнТ) и СРБ у пациентов с ИБС после КШ.

СРБ является ключевым маркером системного воспаления различного генеза и широко используется в хирургической практике, в том числе и кардиохирургической. После КШ максимальные значения СРБ отмечаются на 3-и сутки после операции, и при благоприятном течении послеоперационного периода на 6-е сутки наблюдается снижение содержания СРБ в крови, который достигает исходных значений к 10-12-м суткам [Ю.В. Байракова и со-

авт., 2013; О.Л. Барбараш и соавт., 2015; М.И. Нажева и соавт., 2015; Н.І. Ucar et al., 2007].

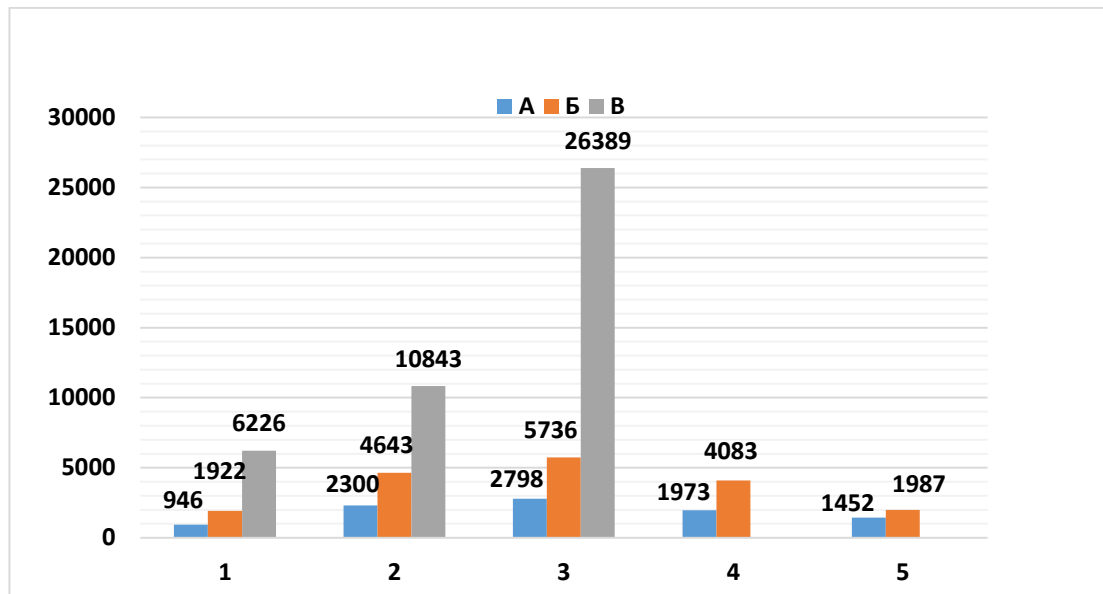


Рисунок 16 – Динамика изменения NT-proBNP (пг/мл) у пациентов с ИБС и ИМН

А, Б, В – группы пациентов с ИБС и ИМН

1 – до оперативного вмешательства;

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 10-е сутки после оперативного вмешательства

ТнТ – кардиоспецифический маркер. Его используют в кардиохирургической практике для определения периоперационного повреждения миокарда, адекватности защиты миокарда во время ИК, а также прогноза развития послеоперационных осложнений. В исследованиях показано, что в 1-е сутки после реваскуляризации миокарда отмечается увеличение содержания ТнТ по сравнению с исходными значениями. На 3-и сутки наблюдается снижение содержания ТнТ по сравнению с 1-ми сутками. К 6-м суткам сохраняется тенденция к снижению содержания ТнТ по сравнению с 3-ми сутками и на 9-

е сутки он достигает исходных значений [Е.И. Харламова и соавт., 2008; В.В. Угрюжников и соавт., 2010; К.С. Park et al., 2017].

По результатам проведенного исследования следует констатировать, что NT-proBNP в послеоперационном периоде ведет себя как маркер повреждения миокарда, то есть, повышение его на 1-3-и сутки после операции возникает в ответ на повреждение кардиомиоцитов во время операции на сердце.

Таким образом, анализ результатов исследования дооперационных уровней NT-proBNP у больных с осложненными формами ИБС позволяет сделать вывод, что NT-proBNP является маркером СН, гемодинамических нарушений и развития ССО в раннем послеоперационном периоде.

Дооперационный уровень NT-proBNP более 1592 пг/мл у больных ИБС и ПАЛЖ, ФК III СН NYHA, ФИЛЖ менее 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 менее 40% предсказывает развитие ССО в раннем послеоперационном периоде.

Для снижения риска развития ССО в раннем послеоперационном периоде больным ИБС и ПАЛЖ, и больным ИБС и ИМН с дооперационной концентрацией NT-proBNP выше 1592 нг/мл и 985 нг/мл необходимо провести предоперационную подготовку пациентов для компенсации СН.

ГЛАВА 4

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА У ПРООПЕРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ИБС НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Распространенность СД 2 типа у больных ИБС составляет около 50% [Н.А. Безденежных и соавт., 2016, 2017; Р.С. Акчуринов и соавт., 2012], частота развития инфекций в области хирургического вмешательства после КШ у данной категории больных составляет от 5% до 31%, летальность при этом доходит до 30%. «Золотым стандартом» в диагностике СД и оценке эффективности проводимой терапии является определение в крови гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [А.Н. Сумин и соавт., 2011, 2012, 2018].

Однако имеющиеся в литературе данные о прогностическом значении HbA_{1c} у больных ИБС неоднородны, что определило интерес к изучению пороговых значений дооперационных уровней HbA_{1c} у больных ИБС и СД 2 типа.

4.1. Дооперационные уровни гликированного гемоглобина у больных ИБС и СД 2 типа

Дооперационные уровни HbA_{1c} у больных ИБС и СД 2 типа представлены в таблице 23, из которых видно, что коэффициент вариации HbA_{1c} составил 31,54% и указывает на неоднородность совокупности из-за значительного разброса дооперационных уровней HbA_{1c}: 3,7% минимальное – и 14% максимальное значение.

Таблица 23 – Дооперационные уровни HbA_{1c} у больных ИБС и СД 2 типа

Показатель	HbA _{1c} (%)
Минимальный	3,7
Максимальный	14,0
Медиана	6,91
Коэффициент вариации (CV,%)	31,54

В связи с этим для проведения вариационного анализа результатов HbA_{1c} пациентов с ИБС и СД 2 типа разделили на 4 группы по стадии компенсации СД и уровню HbA_{1c} (таблица 24). При поступлении в стационар (табл. 24) у 27,78% пациентов СД был в стадии компенсации; 27,27% – субкомпенсации; 44,95% – декомпенсации.

Таблица 24 – Значения HbA_{1c} в группах больных ИБС и СД 2 типа с разной стадией компенсации СД

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	компенсированная	субкомпенсированная	декомпенсированная	декомпенсированная
Количество пациентов, абс	55	54	58	31
Минимальный уровень HbA_{1c} , %	3,7	6,6	7,6	9,3
Максимальный уровень HbA_{1c} , %	6,3	7,5	9,0	14,0
Медиана HbA_{1c} , %	5,17	7,06²	8,52²	11,53²

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,05$);

² – достоверность различий ($p < 0,001$).

Дооперационный уровень HbA_{1c} в 1-й группе в 1,36 раза ниже ($p < 0,001$), чем во 2-й группе, в 1,65 раза - чем в 3-й группе и в 2,23 раза по сравнению с 4-й группой.

Уровни HbA_{1c} 2-й группы были достоверно ниже ($p < 0,001$) в 1,21 раза по сравнению с 3-й группой и в 1,63 раза – с 4-й группой. В 3-й группе уровни HbA_{1c} ниже ($p < 0,001$) в 1,35 раза по сравнению с 4-й группой.

Характеристика исследуемых групп – возраст пациентов, длительность СД 2 типа, уровень глюкозы в крови, особенности терапии СД – представлена в таблице 25.

Возрастных различий по группам не выявлено, пациенты были практически одного возраста. 1-3-я группы были сопоставимы по количеству пациентов, но в 4-й группе (с уровнем $HbA_{1c} > 9,0\%$) было достоверно меньше пациентов. Длительность СД 2 типа у больных ИБС во 2-й и 4-й группах, в среднем, составила около 10 лет, у пациентов 1-й группы - была достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с другими. Средний уровень глюкозы в крови был также ниже ($p < 0,05$) у пациентов 1-й группы по сравнению со значениями у пациентов 3-й и 4-й группы.

Таблица 25 – Сравнительный анализ изучаемых показателей в исследуемых группах

Показатель	Группы с уровнем HbA_{1c}			
	1 <6,5%	2 6,6 - 7,5%	3 7,6 - 9,0%	4 > 9,0%
Стадии компенсации СД	компенсированная	субкомпенсированная	декомпенсированная	декомпенсированная
Количество пациентов, абс. число (%)	55 (27,78)	54 (27,27)	58 (29,29)	31 (15,66) ²
HbA_{1c} , $M \pm m$, %	5,17 $\pm$ 0,12 ¹	7,06 $\pm$ 0,04 ¹	8,52 $\pm$ 0,06 ¹	11,53 $\pm$ 0,26 ¹
Возраст, $M \pm m$, лет	60,2 $\pm$ 1,1	57,08 $\pm$ 1,50	58,3 $\pm$ 1,29	59,06 $\pm$ 2,28
Длительность СД 2 типа, лет, $M \pm m$	5,53 $\pm$ 0,72 ²	10,69 $\pm$ 2,08	7,01 $\pm$ 0,88	10,28 $\pm$ 2,06
Средняя гликемия за время наблюдения, ммоль/л	8,53 $\pm$ 0,28	9,56 $\pm$ 0,7	9,99 $\pm$ 0,63 ²	10,07 $\pm$ 0,76 ²
Терапия ПССП и диета до операции, абс. число (%)	55 (100) ²	30 (55,88)	30 (52,63)	18 (57,14)
Терапия инсулинами до операции, абс. число (%)	6 (11,43)	23 (44,12) ²	28 (47,74) ²	31 (100) ²
Доза инсулина в периоперационном периоде, $M \pm m$, Ед	26,47 $\pm$ 2,12 ¹	49,83 $\pm$ 6,23	49,3 $\pm$ 3,34	52,08 $\pm$ 6,42

Примечание: ¹ – достоверность различий ($p < 0,001$);

² – достоверность различий ($p < 0,05$).

В 100% случаях пациенты в 1-й группе и более 50% 2-й, 3-й и 4-й групп находились на диете и получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Инсулинотерапия на дооперационном этапе потребовалась 88 пациентам (44,44%): 6 – из 1-й группы, 23 – из 2-й группы, 28 – из 3-й группы и 31 пациенту 4-й группы. Показанием к переводу пациентов на инсулин являлось повышение уровня глюкозы в крови более 9 ммоль/л. Дозы инсулина у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп были достоверно выше 1-й группы. Корреляционный анализ выявил сильные положительные корреляции между изучаемыми показателями (таблица 26).

Таблица 26 – Корреляционный анализ между HbA_{1c} длительностью СД, уровнем гликемии, дозой инсулина

Показатель	HbA_{1c}	
	r	p
Длительность СД 2 типа	+0,58	<0,001
Уровень гликемии	+0,67	<0,001
Доза инсулина	+0,68	<0,001

4.2. Корреляционный анализ между количественными значениями HbA_{1c} и развитием ранних послеоперационных осложнений у больных ИБС и СД 2 типа

Характеристика послеоперационных осложнений у пациентов ИБС и СД 2 типа после операции КШ на работающем сердце представлена в таблице 27.

У пациентов 1-й группы с благоприятным послеоперационным периодом средний уровень глюкозы в крови был $8,53 \pm 0,28$ ммоль/л, требовавший незначительных доз инсулина ($26,47 \pm 2,12$ МЕ).

Эти пациенты были экстубированы в первые 4-6 часов и через 18-24 часа пациенты были переведены из реанимационного отделения в кардиохирургическое для дальнейшего лечения.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика течения послеоперационного периода в исследуемых группах

Послеоперационные осложнения, абс.число (%)	Исследуемые группы				p
	1 группа, n=55	2 группа, n=54	3 группа, n=58	4 группа, n=31	
Нарушение ритма сердца	0	0	1 (1,85%)	0	p ₂ =0,80, p ₄ =0,80 p ₆ =0,80
Слабость сердечного выброса	0	0	0	1 (1,85%)	p ₃ =0,80, p ₅ =0,80 p ₆ =0,80
Сердечная недостаточность	0	0	1 (1,85%)	1 (1,85%)	p ₂ =0,80, p ₃ =0,80 p ₄ =0,80, p ₅ =0,80
Стернальная инфекция	0	6 (10,34%)	7 (12,96%)	9 (29,03%)	p ₁ =0,09, p ₂ =0,09 p ₃ =0,09, p ₄ =0,59 p ₅ =0,07, p ₆ =0,12
Остеомиелит грудины	0	0	3 (5,55%)	3 (9,68%)	p ₂ =0,09, p ₃ =0,09 p ₄ =0,09, p ₅ =0,09 p ₆ =0,36
Дыхательная недостаточность	0	0	1 (1,85%)	1 (1,85%)	p ₂ =0,80, p ₃ =0,80 p ₄ =0,80, p ₅ =0,80
Почечная недостаточность	0	0	1 (1,85%)	1 (1,85%)	p ₂ =0,80, p ₃ =0,80 p ₄ =0,80, p ₅ =0,80
Полиорганная недостаточность	0	0	1 (1,85%)	1 (1,85%)	p ₂ =0,80, p ₃ =0,80 p ₄ =0,80,

					$p_5=0,80$
Сердечно-сосудистая смерть	0	0	1 (1,85%)	1 (1,85%)	$p_2=0,80$, $p_3=0,80$ $p_4=0,80$, $p_5=0,80$

Примечание: p_1 – достоверность различий между 1 и 2 группами;
 p_2 – достоверность различий между 1 и 3 группами;
 p_3 – достоверность различий между 1 и 4 группами;
 p_4 – достоверность различий между 2 и 3 группами;
 p_5 – достоверность различий между 2 и 4 группами;
 p_6 – достоверность различий между 3 и 4 группами.

Рана зажила первичным натяжением. На 13-15 сутки пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

У 6 пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде наблюдалась инфекция стеральной раны. Средний уровень гликемии в периоперационном периоде составил $9,56 \pm 0,7$ ммоль/л, для поддержания нормогликемии применяли инсулин в дозе $49,83 \pm 6,23$ Ед. Развитие инфекции привело к многократной хирургической обработке раны, репозиции грудины и установке дренажно-вакуумной системы. В связи с этим пациенты были выписаны на 30-40 сутки после оперативного вмешательства.

У 11 пациентов 3-й группы в послеоперационном периоде развились осложнения: у 7 - стеральная инфекция; у 3 - остеомиелит грудины; у 1 пациента нарушение сердечного ритма сердца. В последнем случае развилась сердечно-сосудистая недостаточность, явившейся причиной смерти. В периоперационном периоде средний уровень гликемии составил $9,99 \pm 0,63$ ммоль/л с поддерживающей нормогликемию средней дозой инсулина $49,3 \pm 3,34$ Ед. При инфекции осуществляли многократную хирургическую обработку раны, репозицию грудины и установку дренажно-вакуумной системы. Пациенты 3-й группы были выписаны на 35-48 сутки после оперативного вмешательства.

У 13 пациентов 4-й группы в послеоперационном периоде кроме

стернальной инфекции у 9 пациентов также был диагностирован остеомиелит грудины у 3 пациентов. И у 1 пациента слабость сердечного выброса привела к развитию сердечно-сосудистой недостаточности, явившейся причиной смерти (таблица 27). В периоперационном периоде средний уровень гликемии составил $10,07 \pm 0,76$ ммоль/л и для поддержания нормогликемии потребовалась средняя доза инсулина в $52,08 \pm 6,42$ Ед. Пациенты 4-й группы были выписаны на 35-48 сутки после оперативного вмешательства. Развитие инфекции привело к многократной хирургической обработке раны, репозиции грудины и установке дренажно-вакуумной системы.

Анализ летальности показал, что по причине сердечно-сосудистой недостаточности погибло по 1 пациенту только в 3-й и 4-й группах (таблица 27).

Анализ частоты развития послеоперационных осложнений (таблица 28) позволил установить, что достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечались инфекционно-воспалительные заболевания (у 22 пациентов из 198), чем сердечно-сосудистые события (у 2 пациентов из 198). Послеоперационные осложнения развивались чаще у пациентов с СД в стадии субкомпенсации и декомпенсации на фоне высоких значений HbA_{1c} .

С увеличением уровня HbA_{1c} увеличивается частота развития инфекционно-воспалительных осложнений.

С целью уточнения взаимосвязи между изучаемыми показателями был проведен корреляционный анализ, который выявил умеренную положительную корреляцию ($r = 0,42$; $p < 0,001$) между дооперационными уровнями HbA_{1c} и послеоперационными осложнениями.

Таблица 28 – Средние уровни HbA_{1c} и частота развития послеоперационных осложнений

Показатель	Исследуемые группы			
	1 группа, n=55	2 группа, n=54	3 группа, n=58	4 группа, n=31
Дооперационный уровень HbA _{1c} , M±m, %	5,17±0,12	7,06±0,04	8,52±0,06	11,53±0,26
ССО, абс.число (%)	-	-	1 (1,85)	1 (3,23)
ПИБО, абс.число (%)	-	6 (10,34)	10 (18,52) ¹	12 (38,71) ¹

Примечание: ¹ – достоверность различий (p<0,001).

Для определения порогового значения HbA_{1c} у пациентов с ИБС и СД 2 типа, предсказывающего развитие послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде, провели ROC-анализ, результаты которого представлены в таблице 29 и на рисунке 17.

Таблица 29 – Результаты ROC-анализа у больных ИБС и СД 2 типа

Показатель	Значения
Площадь под ROC - кривой (AUC)	0,89
Стандартная ошибка	0,021
p	0,000
95% доверительный интервал	0,86-0,94
Чувствительность, %	86
Специфичность, %	83,5
cut off HbA _{1c} , %	7,3

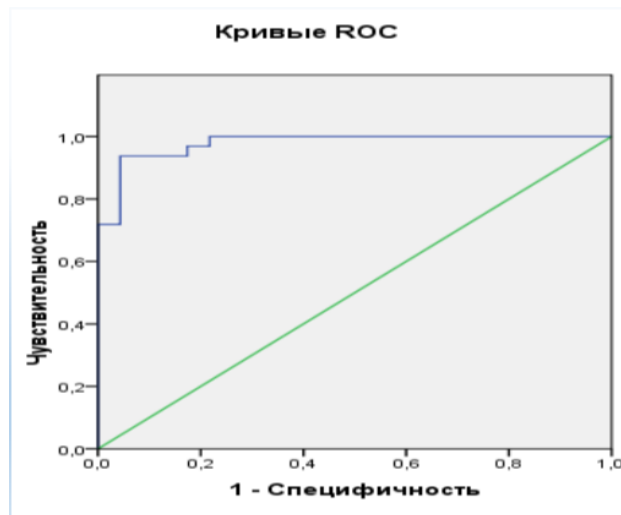


Рисунок 17 – ROC-кривая математической модели прогнозирования развития инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов с ИБС и СД 2 типа

Полученные результаты свидетельствуют о хорошем качестве модели и возможности ее использования в практике. Пороговое значение HbA_{1c} у пациентов ИБС и СД 2 типа составило 7,3%, следовательно, дооперационный уровень HbA_{1c} равный и более 7,3% указывает на риск развития послеоперационных инфекционных осложнений.

В литературе приводятся данные о влиянии СД на течение раннего послеоперационного периода после реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС в сочетании с СД на фоне роста количества пациентов с этой сочетанной патологией. Наличие СД создает определенные требования к отбору и ведению пациентов с ИБС. Однако достичь компенсации СД у пациентов с ИБС бывает очень трудно, что обусловлено тяжестью СН, степенью выраженности гемодинамических нарушений, наличием сопутствующей патологии - артериальной гипертензией, нефропатии, липидемии, ожирения.

Поскольку СД является независимым предиктором риска развития ранних послеоперационных осложнений, в настоящее время изучаются пороговые значения показателей углеводного обмена для минимизации негативного влияния гипергликемии и совершенствования способов подготовки и периоперационного ведения пациентов с ИБС и СД [S. Strahan et al., 2013; F.

Nicolini et al., 2018; F. Biancari et al., 2019].

Основными показателями углеводного обмена, используемыми для диагностики и оценки эффективности проводимой терапии, являются глюкоза и HbA_{1c} . Исследования уровня HbA_{1c} имеет ряд преимуществ по сравнению с методами определения глюкозы. На уровень HbA_{1c} не оказывают влияние прием и состав пищи, физические нагрузки и их интенсивность, эмоциональное состояние пациента, время суток. Кроме того, уровень HbA_{1c} позволяет судить о степени компенсации СД на протяжении 1-2 месяцев. Однако результаты изучения пороговых уровней HbA_{1c} гетерогенны [Т. Alserius et al., 2008; М.Е. Halkos et al., 2008; R. Tsurura et al., 2011; G. Paone, 2019; J. Wang et al., 2020]. Это, вероятно, обусловлено тем, что их определение проводилось в разных группах больных, в том числе по фенотипу.

В этой части нашего исследования основной задачей было уточнение прогностических дооперационных пороговых значений HbA_{1c} у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Все обследованные 198 пациентов с ИБС в анамнезе имели перенесенный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, почечную патологию, многососудистое поражение коронарного русла при сопутствующих артериальной гипертензии, нарушении липидного обмена, избыточной массы тела. СД у большинства пациентов имел тяжелое течение: при поступлении в стационар 27,78% находились в стадии компенсации углеводного обмена, 27,27% – субкомпенсации; 44,95% – декомпенсации.

Результаты показали, что дооперационные уровни HbA_{1c} выявлены в диапазоне от 3,7% до 14,0%, и, в среднем, он составил 6,91%, который был ниже значений, полученных в работах других авторов [Т. Alserius et al., 2008; М.Е. Halkos et al., 2008]. По-видимому, это связано с тем, что в исследование были включены больные ИБС, имевшие более длительный стаж заболевания СД, тяжелое течение СН при СД, выраженные гемодинамические нарушения.

В каждой из 4-х групп пациентов оценили дооперационные уровни HbA_{1c} , возраст, длительность СД, уровень гликемии, терапию, структуру и

частоту развития послеоперационных осложнений.

Корреляционный анализ выявил положительные зависимости между дооперационным уровнем HbA_{1c} и длительностью СД ($r=0,48$; $p<0,001$), HbA_{1c} и уровнем гликемии ($r=0,66$; $p<0,001$), HbA_{1c} и частотой развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде ($r=0,42$; $p<0,001$). Выявленная положительная умеренная взаимосвязь между HbA_{1c} и частотой развития инфекционно-воспалительных осложнений подтверждает значение HbA_{1c} как предиктора развития ранних послеоперационных осложнений [G. Gatti et al., 2016; F. Biancari et al., 2019; G. Paone, 2019]. С помощью ROC-анализа определили прогностическое значение HbA_{1c} , которое составило 7,3%.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили данные, имеющиеся в литературе, о прогностическом (предиктивном) значении определения дооперационных уровней HbA_{1c} позволили разработать способ прогнозирования вероятности развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных ИБС, ассоциированных с СД 2 типа, основанного на пороговом значении этого биохимического показателя.

Полученные данные позволяют повысить точность прогнозирования развития послеоперационных инфекционных осложнений за счет оценки персонального риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, а также повышения предсказательной ценности неблагоприятного течения послеоперационного периода у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших плановую коронарную реваскуляризацию.

ГЛАВА 5

РЕАКЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В настоящее время изучено более 100 молекулярных маркеров воспалительного ответа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Несмотря на это, авторы отдают предпочтение неспецифическим патогенетически связанным маркерам воспалительного ответа Ил-6 и СРБ. Показано их прогностическое и диагностическое значение в развитии послеоперационных осложнений: ССО, тромбоэмболических и геморрагических осложнений, инфекционно-воспалительных заболеваний и полиорганной недостаточности [С.И. Сусков и соавт, 2010; И.В. Логачева и соавт., 2009; М.А. Бабаев и соавт., 2013; А.С. Головкин и соавт., 2015; Е.В. Шкорик, 2017; М.И. Нажева и соавт., 2015; M. Beghetti et al., 2003; H.I. Ucar et al., 2007; R.W. Watkin et al., 2007; S. Ziabakhsh-Tabati, 2008].

Ил-6 является воспалительным цитокином с молекулярной массой около 24 кД и состоит из 4-х связанных между собой спиралей. Продуцируется макрофагами (моноцитами), фибробластами, эндотелием и астроцитами. Основные функции Ил-6 - регуляция иммунного и острофазового воспалительного ответа, ангиогенеза, гемопоеза и онкопоеза (дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, кардиомиоцитов, стволовых нервных клеток), а также метаболизма углеводов и липидов [М.Р. Газиев и соавт., 2010; Л.А. Беганская и соавт., 2017; U. Ikeda et al., 2001; A.L. Ai., 2012; I.S. Uyar et al., 2014; J. Slaats et al., 2016].

СРБ является белком острой фазы воспаления, состоит из 5-и связанных между собой субъединиц. Молекулярная масса составляет около 100 000 кД. На поверхности молекулы СБР располагаются два участка. Один участок связывается с ионами кальция, с помощью этого участка СРБ распознает чужеродный антиген. Второй участок молекулы СРБ связывается

с рецепторами комплемента, что способствует активации системы комплемента. Продуцируется гепатоцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелием и астроцитами. Стимулом для продукции СРБ является Ил-6, для этого в промоторе гена СРБ имеется регуляторная последовательность для связи с Ил-6. Основные функции СРБ - это участие в острофазовом ответе: распознавание чужеродного агента и активация системы комплемента. Благодаря активации системы комплемента происходит лизис клеток и высвобождение внутриклеточных белков, в том числе и Ф [Д.М. Никулина, 1976, 1991; Г.А. Трубников и соавт., 1975; Е.Ю. Гусев, 2014; А.Ю. Филатова и соавт., 2020; М. Sander et al., 2013; R.C. Bosseu et al., 2013; Н. Pan et al., 2015; Н. Li et al., 2020; I Światkiewicz et al., 2021].

Поиск и изучение маркеров воспаления астраханскими учеными имеет почти полувековую историю. Это научное направление присоединилось к изучению онкофетальных белков, так как была выявлена иммуносупрессивная функция у белка сыворотки крови, изначально ассоциировавшегося с беременностью. [Д.М. Никулина, 2009; Г.А. Трубников и соавт., 1975, 1998]. В группе изучаемых белков были как, уже ставший классическим, СРБ, так и другие белки, отражавшие разные стороны процесса воспаления, например, Ф.

Ф – сложный белок – содержится практически во всех клетках организма человека, состоит из белковой и кристаллической части. Белковая часть состоит из 24 субъединиц, кристаллическая часть - гидроксида железа. Молекулярная масса белка составляет около 450000 кД.

Основные функции Ф - депонирование железа в организме, а также защита организма от его токсического действия. Секреция его в кровь регулируется Ил-6 и СРБ.

Несмотря на значительное число и других публикаций [М.С. Савенков и соавт., 2006; В.П. Шпотин и соавт., 2008; М.А. Топчиев и соавт., 2018; R.G. Branco et al., 2017; J. Gomez-Pastora et al., 2020; C. Zhou et al., 2020], посвященных Ф при различных патологических процессах, в литературе отсутствуют данные о значении его определения у пациентов с сердечно-

сосудистой патологией.

При изучении группы термостабильных тканевых белков, в которую входил Ф, нами были разработаны этапы выделения и очистки, а также иммунодифузионная тест-система на Ф, с помощью которой было изучено содержание Ф в дефинитивных и патологически измененных тканях организма человека. В результате установили, что уровень Ф в сыворотке крови повышается при заболеваниях, сопровождающихся воспалительно-деструктивными, некротическими процессами и малигнизацией. Основной причиной увеличения Ф в крови является некроз клеток и высвобождение внутриклеточной фракции [Д.М. Никулина, 2009; О.В. Петрова, 2008, 2009].

Более двух лет мир находится в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. В кратчайшие сроки были изучены основные патогенетические звенья заболевания, в том числе изменение гомеостаза для определения оптимальных маркеров. Показано значение патогенетически связанных между собой маркеров воспалительного ответа (Ил-6, СРБ и Ф) в оценке тяжести течения «COVID-19», эффективности проводимой терапии и исходе заболевания [F. Zhou et al., 2020; M. Soy et al., 2020; J. Gomez-Pastora et al., 2020; Z. Lin et al., 2021; P. Ruscitti et al., 2020]. Результаты клинического применения [S. Colafrancesco et al., 2020; C. Qin et al., 2020; J. Lui et al., 2020; F. Jiang et al., 2020] позволили включить их в перечень исследований у пациентов с COVID-19 [«Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 от 08.02.2021»]. В связи с чем высокий интерес представляет определение Ил-6, СРБ и Ф у кардиохирургических пациентов на фоне «COVID-19» для установления их патогенетической и диагностической роли.

5.1. СРБ, ферритин и фибриноген в определении активности воспаления у больных, оперированных по поводу осложненного инфекционного эндокардита

ИЭ - инфекционно-воспалительное заболевание, которое характеризуется повреждением внутренней оболочки сердца (клапанов сердца, предклапанного аппарата и мышечно-фиброзных структур сердца), в результате чего формируется порок сердца, приводящий к развитию СН [Р.Р. Алтынбаев и соавт., 2018; А.А. Зарудский и соавт., 2018; А.В. Новиков и соавт., 2019; E. Widmer et al., 2006].

Несмотря на использование антибактериальной терапии летальность, на фоне консервативного лечения, при данной патологии достигает 100%. Развитие клапанной хирургии позволило улучшить качество жизни пациентов с ИЭ, однако частота развития послеоперационных осложнений остается высокой и достигает 37,8%. Структура послеоперационных осложнений представлена следующим образом: острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, кровотечения, нарушение ритма сердца, инфекции, постперикардиомиотомный синдром [А.И. Углов, 2008; Р.Р. Алтынбаев и соавт., 2018; А.В. Новиков и соавт., 2019; К.С. Ялалова и соавт., 2019].

Высокая частота развития послеоперационных осложнений у больных ИЭ обусловлена недостаточным количеством в клинической практике прогностических и диагностических критериев, позволяющих на дооперационном этапе оценить течение раннего послеоперационного периода и риск развития послеоперационных осложнений, а также в послеоперационном периоде произвести своевременную диагностику осложнений [Р.Р. Алтынбаев и соавт., 2018; А.В. Новиков и соавт., 2019].

В связи с этим представляло интерес определить значение Ф в кардиохирургической практике наряду с традиционными маркерами воспалительного ответа у больных с ИЭ (hsСРБ, Фг, WBC и СОЭ), используемыми в клинической практике.

При поступлении в стационар состояние пациентов (мужчин, $n=67$) с подострым ИЭ было обусловлено тяжестью СН и активностью ИЭ. Пациентам с ИЭ были выполнены операции клапанной коррекции в условиях ИК.

По течению послеоперационного периода пациентов разделили на 2 группы:

В 1-ю группу объединили 39 пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода и с благоприятным исходом. Они были экстубированы в первые часы после оперативного вмешательства, на вторые сутки переведены из реанимационного отделения в кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения, и в среднем на $13,84 \pm 0,43$ сутки выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. В послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение.

Во 2-ю группу вошли 28 пациентов с осложненным течением послеоперационного периода и с благоприятным исходом. Пациенты были экстубированы в первые сутки после оперативного вмешательства, на вторые сутки переведены из реанимационного отделения в кардиохирургическое отделение для дальнейшего лечения. На 3-и сутки диагностирован экссудативный перикардит. Полученный при пункции перикардальный экссудат имел серозно-геморрагический характер. В послеоперационном периоде пациенты получали антибактериальные, антикоагулянтные, гормональные и нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики. В среднем, на $30,06 \pm 2,08$ сутки пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Динамика изменения Ф у пациентов 1-й и 2-й групп представлена в таблице 30 и на рисунке 18.

У пациентов 1-й группы при поступлении в стационар средний уровень Ф в крови был выше (в 1,98 раза) значений контрольной группы при $p < 0,001$. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось незначительное повышение Ф только в 1,17 раза по сравнению с исходными значениями. Но на 3-и сутки повышение уровня Ф стало достоверным ($p < 0,001$) по

сравнению с 1-и сутками в 1,66 раза. К 6-м суткам отмечалось достоверное ($p<0,001$) снижение Φ в 1,8 раза по сравнению с 3-ми сутками, тенденция к которому сохранялась до 12-х суток: к 9-м суткам снижение Φ было в 2,07 раза по сравнению с 6-ми сутками ($p<0,001$). К 12-м суткам отмечалось недостоверное снижение средних уровней Φ по сравнению с 9-ми сутками, значения Φ достигли значений контрольной группы и находились в пределах РИ (табл. 30).

Таблица 30 – Динамика изменения Φ ($M\pm m$, нг/мл) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ИЭ

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1-я группа, без осложнения	2-я группа, с осложнением
При поступлении	349,50 $\pm$ 18,90 ¹	427,80 $\pm$ 22,50 ^{1,2}
1-е сутки после операции	407,90 $\pm$ 41,90	909,80 $\pm$ 23,20 ^{1,2}
3-и сутки после операции	675,10 $\pm$ 26,70 ¹	1344,30 $\pm$ 36,20 ^{1,2}
6-е сутки после операции	375,50 $\pm$ 44,0 ¹	435,10 $\pm$ 19,30 ¹
9-е сутки после операции	181,10 $\pm$ 20,80 ¹	364,73 $\pm$ 12,30 ^{1,2}
12-е сутки после операции	123,50 $\pm$ 15,40	273,10 $\pm$ 7,50 ^{1,2}
Контрольная группа	176,5 $\pm$ 26,01	
РИ	20-250	

Примечание: ¹ – достоверность различий внутри группы;

² – достоверность различий между группами.

У пациентов 2-й группы при поступлении в стационар средний уровень Φ в крови был достоверно ($p<0,001$) выше в 2,42 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось достоверное ($p<0,001$) повышение средних значений Φ в 2,13 раза по сравнению с исходными значениями. На 3-и сутки наблюдалось достоверное ($p<0,001$) повышение значений Φ в 1,48 раза уже по сравнению с 1-и сутками. На 6-е

сутки отмечено резкое снижение Φ в 3,09 раза по сравнению с 3-ми сутками ($p < 0,001$). К 9-м суткам сохранилось достоверное ($p < 0,001$) снижению Φ в 1,19 раза по сравнению с 6-ми сутками, которое продолжилось до 12-х суток при том, что значения Φ оставались достоверно ($p < 0,001$) выше значений контрольной группы, но достоверно ($p < 0,001$) ниже исходных значений (таблица 30).

Динамика изменения уровней Φ у пациентов 1-й и 2-й групп была односторонней на протяжении всего периода наблюдения (рисунок 18).

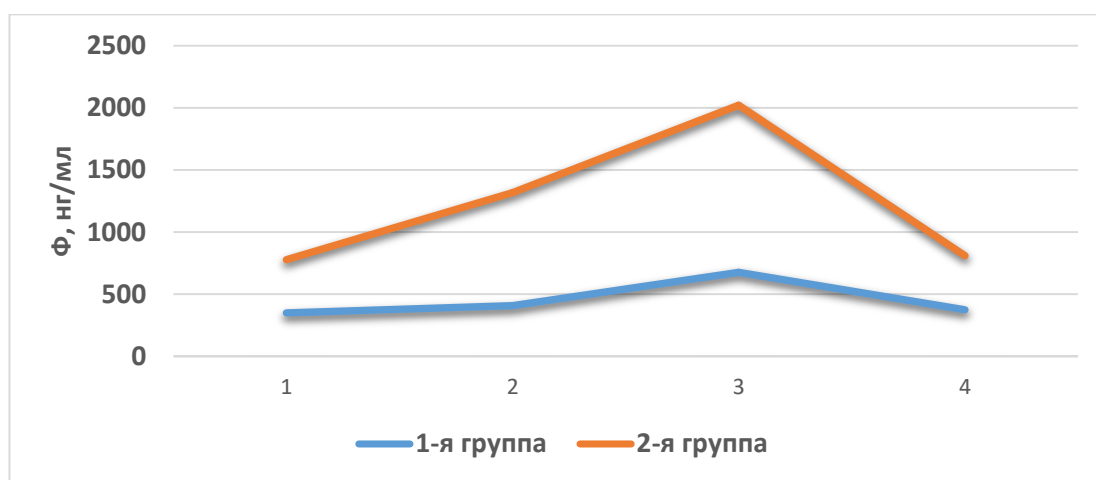


Рисунок 18 – Динамика изменения Φ у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

При сравнении уровней Φ у пациентов 1-й и 2-й групп обнаружены статистически значимые различия на всех этапах лечения до 6-х суток после операции. При поступлении уровень Φ у пациентов 2-й группы был выше в 1,22 раза значений 1-й группы ($p < 0,05$). После операции эта разница возросла в 2,23 раза на 1-е сутки ($p < 0,001$), в 1,99 раза на 3-и сутки ($p < 0,001$) после оперативного вмешательства при росте уровня белка в обеих группах. К 3-м

суткам уровень Φ в обеих группах достиг максимума. На 6-е сутки наблюдалось выраженное снижение уровня Φ у всех пациентов, при этом у пациентов 2-й группы он был только в 1,16 раза выше значений 1-й группы. На 9-12-е сутки продолжалось снижение уровня Φ у всех пациентов, но во 2-й группе он снижался медленнее, чем в 1-й группе с разницей значений в 2 и 2,2 раза ($p < 0,001$).

Динамика изменения высокочувствительного СРБ (hsСРБ) у пациентов 1-й и 2-й групп представлена в таблице 31 и на рисунке 19.

Таблица 31 – Динамика изменения hsСРБ ($M \pm m$, мг/л) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ИЭ

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1-я группа, без осложнения	2-я группа, с осложнением
При поступлении	$26,87 \pm 3,59^1$	$38,82 \pm 1,83^{1,2}$
1-е сутки после операции	$59,4 \pm 7,60^1$	$82,34 \pm 4,58^{1,2}$
3-и сутки после операции	$88,6 \pm 4,87^1$	$106,73 \pm 2,53^{1,2}$
6-е сутки после операции	$42,79 \pm 3,32^1$	$83,3 \pm 2,73^{1,2}$
9-е сутки после операции	$19,93 \pm 1,85^1$	$66,03 \pm 1,55^{1,2}$
12-е сутки после операции	$5,9 \pm 0,38$	$14,78 \pm 2,64^{1,2}$
Контрольная группа	$3,5 \pm 0,71$	
РИ	0-5	

Примечание: ¹ – достоверность различий внутри группы;

² – достоверность различий между группами.

У пациентов 1-й группы при поступлении в стационар средняя концентрация hsСРБ в крови была достоверно ($p < 0,001$) выше в 7,68 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось повышение средних значений hsСРБ в 2,21 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$) и на 3-и сутки в 1,49 раза

по сравнению с 1-ми сутками ($p<0,001$). С 6-х суток начинается достоверное снижение hsCRP по сравнению с 3-ми сутками (в 2,07 раза). На 9-е сутки уровень hsCRP снизился в 2,14 раза по сравнению с 6-ми сутками ($p<0,001$). К 12-м суткам уровень hsCRP снизился практически до контрольной группы и верхней границы РИ.

У пациентов 2-й группы при поступлении в стационар средняя концентрация hsCRP в крови была достоверно ($p<0,001$) выше в 11,09 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень hsCRP повысился в 2,12 раза по сравнению с исходными значениями ($p<0,001$), на 3-и сутки - в 1,29 раза по сравнению с 1-ми сутками. С 6-х суток отмечается снижение hsCRP в 1,28 раза по сравнению с 3-ми сутками ($p<0,001$), на 9-е сутки - в 1,26 раза по сравнению с 6-ми сутками. К 12-м суткам уровень hsCRP снизился значительно, но остался достоверно ($p<0,001$) выше значений контрольной группы (в 4,22 раза) и верхней границы РИ.

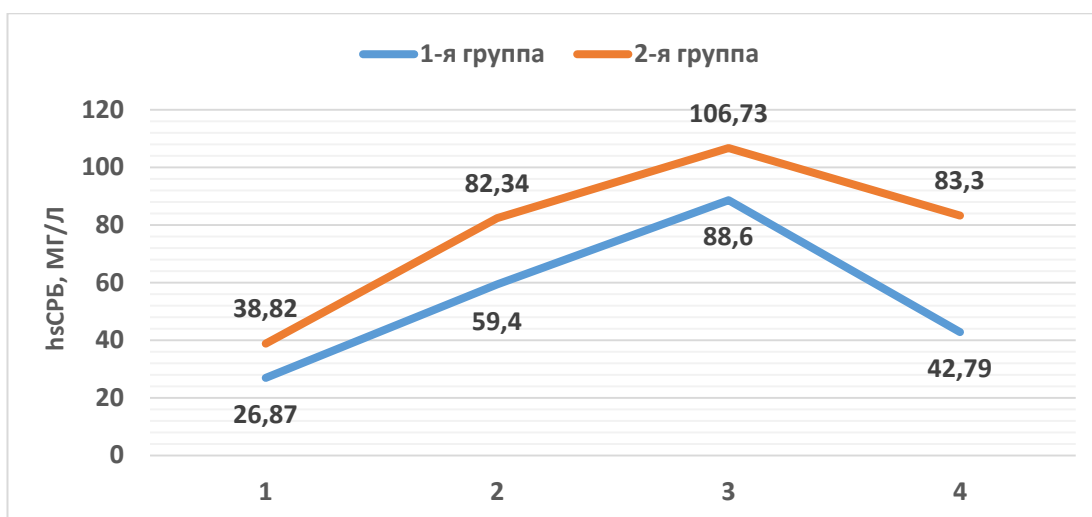


Рисунок 19 – Динамика изменения hsCRP у пациентов

1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства,

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

При сопоставлении концентрации hsCRP у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены статистически значимые различия на всех этапах лечения (таблица 31): при поступлении концентрация hsCRP у пациентов 2-й группы была достоверно ($p<0,05$) выше в 1,44 раза значений 1-й группы; в первые сутки после оперативного вмешательства - в 1,39; на 3-и сутки в 1,2; на 6-е сутки в 1,95 ($p<0,001$); на 9-е сутки в 3,31 ($p<0,001$); на 12-е сутки в 2,51 раза ($p<0,001$) выше значений 1-й группы.

Сравнительный анализ концентрации hsCRP в крови у пациентов с ИЭ позволил выявить, что динамика изменения уровня hsCRP в 1-й и 2-й группах была идентичной: в 1-е и 3-и сутки после операции отмечалось повышение с достижением максимальных значений уровня hsCRP на 3-и сутки после вмешательства, на 6-е и последующие сутки послеоперационного периода наблюдалось снижение уровня hsCRP (таблица 31, рисунок 19).

Динамика изменения Фг у пациентов 1-й и 2-й группы представлена в таблице 32 и рисунке 20.

Таблица 32 – Динамика изменения Фг ($M\pm m$, г/л) в плазме крови у больных, оперированных по поводу ИЭ

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1 группа, без осложнения	2 группа, с осложнением
При поступлении	3,59 $\pm$ 0,29	4,45 $\pm$ 0,27
1-е сутки после операции	2,96 $\pm$ 0,21	3,87 $\pm$ 0,19
3-и сутки после операции	4,62 $\pm$ 0,28 ¹	5,52 $\pm$ 0,44 ¹
6-е сутки после операции	5,4 $\pm$ 0,4	5,74 $\pm$ 0,43
9-е сутки после операции	4,42 $\pm$ 0,27	5,59 $\pm$ 0,89
12-е сутки после операции	4,19 $\pm$ 0,37	4,81 $\pm$ 0,52
Контрольная группа	2,54 $\pm$ 0,15	
РИ	2,2-4,96	

Примечание: ¹ – достоверность различий внутри группы.

При поступлении в стационар содержание Фг в плазме крови у пациентов 1-й и 2-й группы было в пределах РИ. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось недостоверное ($p>0,05$) снижение содержания Фг в обеих группах, остававшееся в пределах РИ, а на 3-и сутки динамика сменилась на достоверное ($p<0,001$) повышение содержания Фг в исследуемых группах. Тенденция к повышению наблюдалась и на 6-е сутки, достигнув максимальных значений Фг в плазме крови в 1-й группе и на 6-9-е сутки во 2-й группе.

К 12-м суткам послеоперационного периода содержание Фг в обеих группах снизилось до значений РИ, но было выше, чем в контрольной группе. При сравнении содержания Фг в исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено.

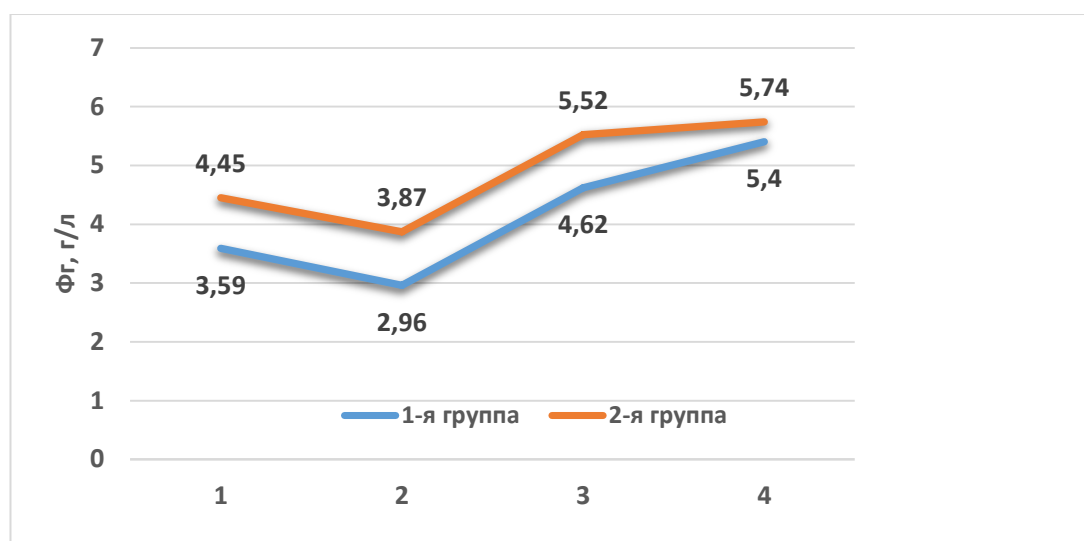


Рисунок 20 – Динамика изменения Фг у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ

1 – при поступлении, **2** – 1-е сутки после оперативного вмешательства,

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

Несмотря на то, что в литературе имеются данные о диагностическом и прогностическом значении определения Фг у больных ИЭ [Л.А. Беганская

и соавт., 2013? 2017; Т.А. Федорова и соавт., 2013-2019; R. F. Siciliana et al., 2020], результаты нашего исследования позволяют высказать предположение о том, что определение Фг у данной категории больных не дает адекватной информации об активности инфекционного процесса, тяжести состояния и риске развития послеоперационных осложнений.

Динамика изменения количества лейкоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп представлена в таблице 33 и на рисунке 21.

У пациентов 1-й группы при поступлении в стационар количество лейкоцитов в периферической крови было в пределах РИ. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось достоверное ($p<0,001$) увеличение количества лейкоцитов в 1,73 раза по сравнению с исходными значениями до максимальных значений; на 3-и и 6-е сутки количество WBC снизилось в 1,83 и 1,48 раза ($p<0,001$) по сравнению с 1-ми сутками. К 12-м суткам количество лейкоцитов в крови практически достигло значений контрольной группы.

Таблица 33 – Динамика изменения количества лейкоцитов ($M\pm m$, $10^9/\text{л}$) в периферической крови больных, оперированных по поводу ИЭ

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1 группа, без осложнения	2 группа, с осложнением
При поступлении	7,51 $\pm$ 0,98	15,50 $\pm$ 1,37 ^{1,2}
1-е сутки после операции	12,99 $\pm$ 1,03 ¹	17,05 $\pm$ 0,96 ^{1,2}
3-и сутки после операции	8,97 $\pm$ 0,58	12,94 $\pm$ 1,12 ^{1,2}
6-е сутки после операции	8,76 $\pm$ 0,41	9,37 $\pm$ 0,37 ¹
9-е сутки после операции	7,11 $\pm$ 1,34	9,12 $\pm$ 0,71
12-е сутки после операции	6,31 $\pm$ 0,64 ¹	6,50 $\pm$ 0,71 ¹
Контрольная группа	5,85 $\pm$ 0,13	
РИ	4,0-9,0	

Примечание: ¹ – достоверность различий внутри группы;

² – достоверность различий внутри группы.

У пациентов 2-й группы при поступлении в стационар количество лейкоцитов было достоверно ($p<0,001$) выше значений контрольной группы. В 1-е сутки после оперативного вмешательства количество лейкоцитов повысилось на 10%, по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки достоверно снизилось по сравнению с 1-ми сутками и к 12-м суткам достигло значений контрольной группы и РИ.

При сравнении количества лейкоцитов в исследуемых группах было обнаружено, что при поступлении в стационар у пациентов 2-й группы их значение было в 2,06 раза выше, чем в 1-й группе ($p<0,001$); в 1-е сутки после оперативного вмешательства количество лейкоцитов также было выше у пациентов 2-й группы (в 1,31 раза, $p<0,001$); на 3-и сутки - в 1,82 раза ($p<0,001$); на 6-9-е сутки количество лейкоцитов в обеих группах практически одинаковое и к 12-м суткам достигло значений контрольной группы.

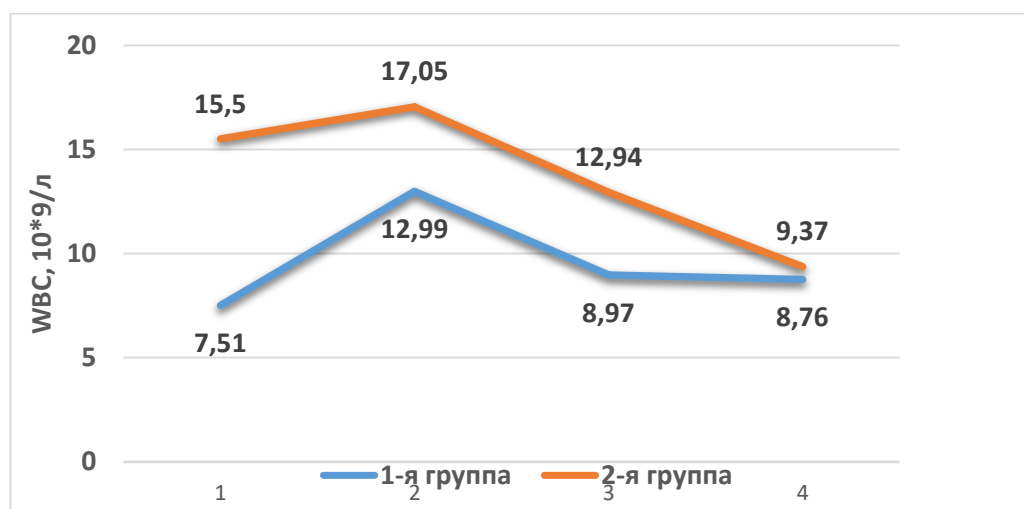


Рисунок 21 – Динамика изменения количества лейкоцитов у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ

1 – при поступлении

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

Динамика изменения количества лейкоцитов в исследуемых группах была одинаковой, в 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось повышение их количества в исследуемых группах, в эти же сутки отмечались максимальные значения. С 3-х суток наблюдалось снижение количества лейкоцитов в обеих группах до достижения контрольных значений к 12-м суткам.

Количество лейкоцитов в периферической крови является диагностическим критерием ИЭ. Известно, что с помощью данного показателя осуществляют оценку активности инфекционного процесса и эффективности проводимой терапии [И.И. Бадыков и соавт., 2016; Л.А. Беганская и соавт., 2017]. В нашем исследовании значительные изменения количества лейкоцитов отмечены у пациентов 2-й группы при поступлении на фоне антибактериальной терапии и в обеих группах только в первые сутки после оперативного вмешательства. Отсутствие статически значимых изменений в динамике лейкоцитов в послеоперационном периоде обусловлено применением антибактериальных препаратов [Д.А. Попов и соавт., 2017 - 2019; И.М. Усольцева и соавт., 2018], поэтому использование этого показателя у больных ИЭ в качестве единственного критерия ИЭ может привести к неправильной интерпретации результатов исследования и, соответственно, к неправильной тактике ведения больных с ИЭ.

Динамика изменения СОЭ у пациентов 1-й и 2-й групп представлена в таблице 34 и на рисунке 22.

У пациентов 1-й и 2-й групп СОЭ на всех этапах лечения была достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой.

Таблица 34 – Динамика изменения СОЭ ($M \pm m$, мм/час) в нативной крови больных, оперированных по поводу ИЭ

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1 группа, без осложнения	2 группа, с осложнением
При поступлении	42,6±13,75 ¹	37,43±2,94 ¹
1-3-и сутки после операции	105±12,34 ¹	93,30±10,43 ¹
6-е сутки после операции	118±15,63	120,26±12,85
9-12-е сутки после операции	126,3±8,95	
Контрольная группа	4,5±0,19	
РИ	0-20	

Примечание:¹ – достоверность различий внутри группы.

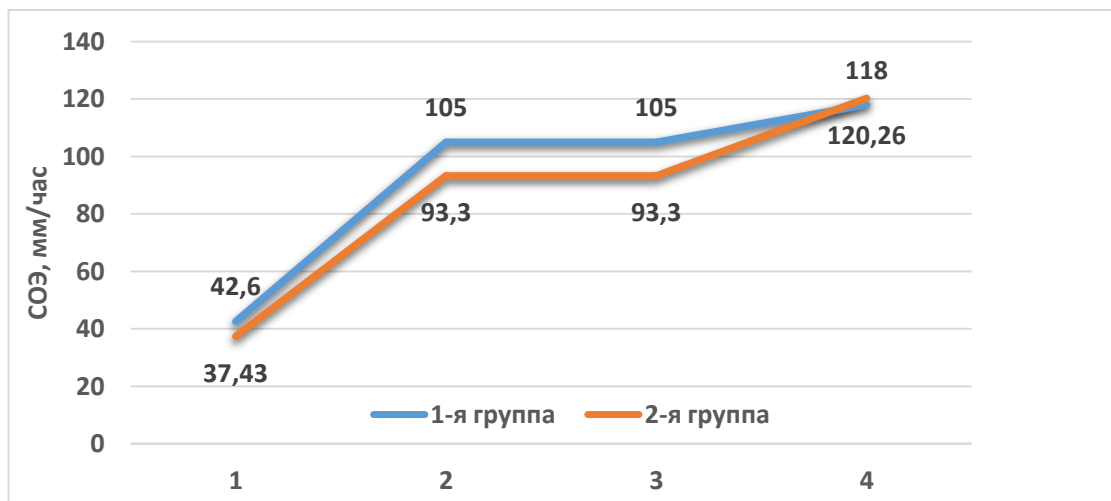


Рисунок 22 – Динамика изменения СОЭ у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ИЭ

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства,

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

В 1-е сутки после операции наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) повышение СОЭ в исследуемых группах по сравнению с исходными значениями.

В дальнейшие сутки послеоперационного периода существенных изменений в динамике СОЭ у больных ИЭ не отмечалось, СОЭ оставалась высокой.

Статистически значимых различий СОЭ между группами не выявлено.

Полученные нами результаты являются ожидаемыми и подтверждаются данными других авторов о низкой информативности СОЭ у пациентов с ИЭ [Д.А. Попов и соавт., 2017, 2019; Т.Т. Федорова и соавт., 2017; С.W. Yu et al., 2013].

Анализ динамики изменения белков острой фазы воспаления у больных ИЭ позволил выявить статистически значимые различия Ф и hsCRP у больных с ИЭ.

Для определения клинического значения Ф у больных с ИЭ был проведен корреляционный анализ между уровнем Ф и клинико-инструментальными данными пациентов при поступлении в стационар (таблица 35).

Таблица 35 – Результаты корреляционного анализа между Ф, hsCRP и клинико-инструментальными признаками ИЭ

Клинико-инструментальные признаки ИЭ	Ф, коэффициент корреляции (r)	hsCRP, коэффициент корреляции (r)
Клинические признаки ИЭ		
Лихорадка	+0,45	+0,47
Снижение массы тела	+0,41	+0,43
Инструментальные признаки ИЭ		
Микробные вегетации	+0,67	+0,67
Регургитации на клапанах	+0,79	+0,79

Результаты указывают на положительную корреляцию между Ф и клинико-инструментальными признаками ИЭ при поступлении в стационар, а также положительную корреляцию между hsCRP и клинико-

инструментальными признаками ИЭ. Наличие взаимосвязи указывает на то, что определение Ф, как и hsCRP, у больных с ИЭ имеет клиническое значение.

Известны указания на то, что CRP, классический белок острой фазы, является диагностическим критерием ИЭ [Е.Ю. Гусев и соавт., 2014; Т.А. Федорова и соавт., 2016; Л.А. Беганская и соавт., 2017; Д.А. Попов и соавт., 2019; R.W. Watkin et al., 2007; S. Mohanan et al., 2018; P. Duchnowski et al., 2020]. В связи с этим изучили взаимосвязь между Ф и hsCRP, и обнаружили умеренную положительную взаимосвязь ($r=+0,56$, $p<0,001$) между изучаемыми показателями у больных ИЭ. Результаты корреляционного анализа свидетельствует о патогенетической связи изучаемых белков (CRP индуцирует синтез Ф) и о диагностическом значении определения Ф у больных с ИЭ.

Анализ маркеров воспалительного ответа у больных, оперированных по поводу ИЭ, в периоперационном периоде показал следующее: у всех пациентов при поступлении в стационар отмечалось повышение Ф и hsCRP, что указывало на активность ИЭ.

У пациентов 1-й группы (с неосложненным послеоперационным периодом) значения Ф и hsCRP максимально повышались на 3-и сутки в ответ на операционную травму, к 6-м суткам наблюдалось снижение изучаемых белков, к 12-м суткам послеоперационного периода значения Ф и hsCRP достигали значений контрольной группы и укладывались в РИ. Снижение уровня Ф и hsCRP в сыворотке крови на 6-е и последующие сутки послеоперационного периода с учетом клинических данных пациентов (отсутствие признаков инфекционно-воспалительного процесса) свидетельствует о снижении активности воспалительного ответа, усилении процессов репарации, благоприятном течении послеоперационного периода у больных ИЭ и благоприятном исходе хирургического лечения ИЭ [Непомнящих и соавт., 2012; Е.В. Накацева и соавт., 2019; B.A. C. Mueller et al., 2004; I. Karu et al., 2010; M.L. Fernández Guerrero et al., 2012; J.M. Sinning et al., 2012; T. Ris et al., 2019].

У пациентов 2-й группы (с осложненным течением послеоперационного периода) значения Φ и hsCRP при поступлении в стационар статистически значимо превышали значения 1-й группы, что указывало на тяжесть состояния пациентов и риск развития послеоперационных осложнений. Повышенная продукция Φ и hsCRP коррелировало ($r=+0,52$, $p=0,01$ и $r=+0,5$, $p=0,01$) с развитием послеоперационного осложнения: экссудативного перикардита.

Таким образом, дооперационные уровни Φ (более 380 нг/мл, AUC – 0,75) и hsCRP (более 34 мг/л, AUC – 0,74) являются статистически значимыми прогностическими признаками развития экссудативного перикардита в послеоперационном периоде у пациентов с ИЭ.

Кроме того, было обращено внимание на то, что у пациентов с осложненным послеоперационным периодом максимальные значения Φ и hsCRP отмечались на 3-и сутки после операции (таблица 30, 31). Полученные результаты свидетельствуют о том, что определение Φ и hsCRP в послеоперационном периоде может быть использовано в качестве диагностического критерия у больных ИЭ: уровень Φ (более 728 нг/мл, AUC – 0,81) и содержание hsCRP (более 98 мг/л, AUC – 0,76) на 3-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми диагностическими критериями развития экссудативного перикардита у пациентов с ИЭ.

Экссудативный перикардит является наиболее частым осложнением у пациентов после хирургического лечения ИЭ. Причиной развития экссудативного перикардита является повреждение перикарда различного генеза, которое приводит к развитию «реактивного» перикардита [Н.Ю. Драненко, 2013; Е.В. Накацева и соавт., 2019].

По данным литературы экссудативный перикардит развивается в первые семь дней после операции на сердце [Ю.В. Вахненко и соавт., 2020; Р.Н. Комаров и соавт., 2020; Н.А. Морова и соавт., 2019; А.И. Углов, 2008; И.Ф. Шлык и соавт., 2019]. В нашем случае экссудативный перикардит был диагностирован, в среднем, на 3-и сутки, и регрессировал, в среднем, на 18-е сутки после операции, что подтверждается динамикой изменения Φ и hsCRP.

Определение Ф и hsCRБ у больных, оперированных по поводу ИЭ, в периоперационном периоде позволяет прогнозировать и диагностировать развитие послеоперационного экссудативного перикардита.

5.2. CRБ, ферритин и интерлейкин-6 в определении активности воспаления у больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца

ХРБС развивается после острой ревматической лихорадки, сопровождается повреждением клапанов сердца, которое приводит к развитию порока сердца и СН.

В настоящее время хирургическое лечение порока сердца ревматической природы является одним из способов продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество. Несмотря на значительный прогресс в хирургии клапанов сердца проблема развития ранних послеоперационных осложнений продолжает сохранять свою актуальность. Наиболее часто у данной категории больных регистрируется острая сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность, кровотечения, инфекция, в том числе пневмония [М.Р. Газиев, 2010; М.А. Бабаев и соавт., 2013].

У больных с приобретенными пороками клапанов для прогнозирования риска развития ранних послеоперационных осложнений, как правило, используются клинические (возраст, пол, тяжесть сердечной недостаточности, наличие сопутствующей патологии) и инструментальные (величина ФИЛЖ, степень регургитации на клапанах) данные пациентов [Ф.У. Курбанова и соавт., 2020]. Данные о значении биохимических маркеров в прогнозировании и диагностике осложнений малочисленные. Имеются единичные работы, посвящённые прогностическому и диагностическому значению NT-proBNP, CRБ и цитокинов в развитии кардиальных осложнений, почечной и полиорганной недостаточности у данной группы пациентов [Т.Г. Никитина и соавт., 2015; Н.А. Казаева и соавт., 2016; А.В. Зыков, 2016, 2018; В.С. Петров, 2018].

В связи с этим представляло интерес изучить значение патогенетически связанных маркеров воспалительного ответа у пациентов, оперированных по поводу ХРБС.

При поступлении в стационар состояние пациентов (женщин, $n=68$) с ХРБС было обусловлено тяжестью СН и НК. Всем были выполнены операции клапанной коррекции в условиях ИК.

По характеру течения послеоперационного периода пациентов разделили на 2 группы:

1-я группа ($n=43$) – пациенты с неосложненным течением послеоперационного периода и с благоприятным исходом. Пациенты были экстубированы в первые часы после оперативного вмешательства. Пребывание в реанимационном отделении составило, в среднем, $25,36 \pm 5,41$ часов, инотропная поддержка не потребовалась. Пациенты были выписаны на $16,13 \pm 0,62$ сутки и в послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение – антибактериальную и антикоагулянтную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты, муколитические и бронхолитические средства, лечебную физкультуру.

2-я группа ($n=25$) – пациенты с осложненным течением послеоперационного периода. Но с благоприятным исходом. В первые сутки после операции на сердце у пациентов наблюдалась дыхательная недостаточность, в связи с чем была пролонгирована искусственная вентиляция легких. В среднем, на 2-3 сутки пациенты были экстубированы. На 3-и сутки состояние пациентов тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью. При рентгенологическом исследовании легких выявлены признаки пневмонии. При микробиологическом исследовании отделяемого из трахеобронхиального дерева, выявлена грамотрицательная микрофлора: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Пребывание в отделении реанимации, в среднем, составило $13,15 \pm 0,60$ дней. В послеоперационном периоде пациенты получали лечение – антибактериальные, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, муколитические и бронхолитические сред-

ства, лечебную физкультуру. Пациенты были выписаны из стационара только на 23-24-е сутки ($23,26 \pm 0,81$) в удовлетворительном состоянии.

Динамика изменения Ил-6 в периоперационном периоде у пациентов с ХРБС представлена в таблице 36 и на рисунке 24. Содержание Ил-6 в крови у больных 1-й и 2-й групп при поступлении в стационар практически не отличалось от значений контрольной группы и соответствовало РИ (таблица 36).

Таблица 36 – Динамика изменения Ил-6 ($M \pm m$, пг/мл) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ХРБС

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1 группа, без осложнения	2 группа, с осложнением
При поступлении	$2,25 \pm 0,14^1$	
1-е сутки после операции	$119,60 \pm 10,90^1$	$149,43 \pm 4,40^{1,2}$
3-и сутки после операции	$62,60 \pm 8,96^1$	$482,78 \pm 23,57^{1,2}$
6-е сутки после операции	$23,70 \pm 2,73^1$	$241,90 \pm 8,20^{1,2}$
9-е сутки после операции	$8,10 \pm 0,40^1$	$155,62 \pm 7,11^{1,2}$
12-е сутки после операции	$3,90 \pm 0,12^1$	$89,8 \pm 4,13^{1,2}$
Контрольная группа	$2,02 \pm 0,12$	
РИ	0-5,90	

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после операции на сердце содержание Ил-6 в крови достоверно увеличилось в 53,16 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки содержание Ил-6 достоверно снижается в 1,91 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 1-ми сутками; на 6-е сутки - в 2,64 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 3-ми сутками; на 9-е сутки - в 2,93 раза

($p < 0,001$) по сравнению с 6-ми сутками; на 12-е сутки содержание Ил-6 в крови достиг исходных значений и находится в РИ.

У пациентов 2-й группы в 1-е сутки после коррекции клапанной патологии содержание Ил-6 в крови достоверно увеличилось в 66,41 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки содержание Ил-6 достоверно снизилось в 3,23 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 1-ми сутками; на 6-е сутки снизилось в 1,99 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 3-ми сутками; на 9-е сутки - в 1,55 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 6-ми сутками; на 12-е сутки продолжается достоверное снижение содержания Ил-6, однако его содержание не достигает исходных значений и значений контрольной группы. На 15-е сутки содержание Ил-6 составляет $50,90 \pm 1,46$ пг/мл, на 18-е сутки - $28,67 \pm 1,28$ пг/мл и только на 21-22 сутки достигает значение контрольной группы.

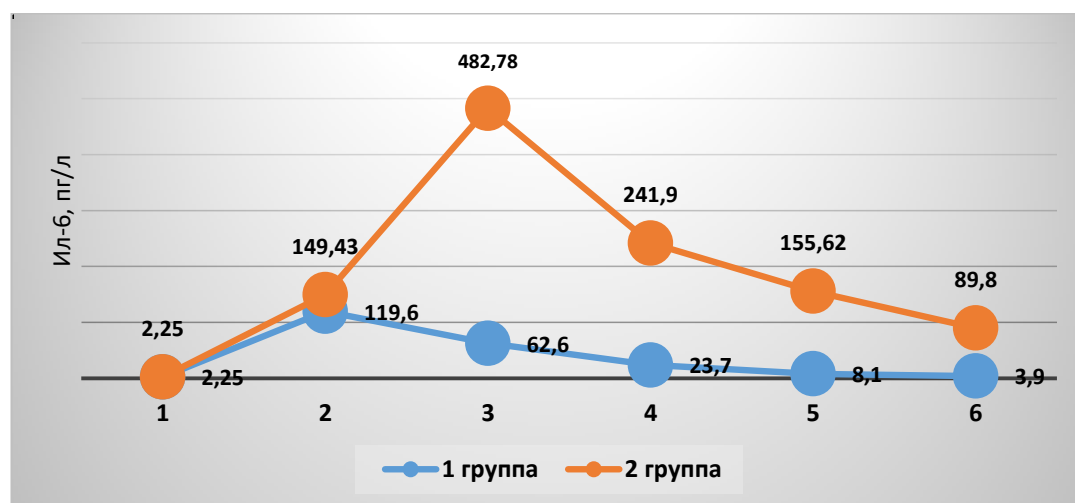


Рисунок 24 – Динамика изменения Ил-6 у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ХРБС

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

6 – 12-е сутки после оперативного вмешательства

При сравнении средних значений Ил-6 в обеих группах обнаружено, что у пациентов 2-й группы на всех этапах лечения достоверно выше значений 1-й группы. У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после операции на сердце отмечаются максимальные значения Ил-6, у пациентов 2-й - на 3-и сутки после вмешательства (таблица 36, рисунок 24).

Динамика изменения hsCRP в периоперационном периоде у пациентов с ХРБС представлена в таблице 37 и рисунке 25.

Таблица 37 – Динамика изменения hsCRP ($M \pm m$, мг/л) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ХРБС

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1 группа, без осложнения	2 группа, с осложнением
При поступлении	2,31 $\pm$ 0,19	
1-е сутки после операции	53,2 $\pm$ 4,10 ¹	144,85 $\pm$ 4,76 ^{1,2}
3-и сутки после операции	85,10 $\pm$ 8,90 ¹	176,76 $\pm$ 3,67 ^{1,2}
6-е сутки после операции	41,10 $\pm$ 3,70 ¹	231,67 $\pm$ 4,54 ^{1,2}
9-е сутки после операции	23,30 $\pm$ 0,58 ¹	124,70 $\pm$ 3,50 ^{1,2}
12-е сутки после операции	4,40 $\pm$ 0,40 [*]	87,17 $\pm$ 2,36 ^{1,2}
Контрольная группа	3,5 $\pm$ 0,71	
РИ	0-5,0	

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

У пациентов обеих групп концентрация hsCRP в крови при поступлении в стационар находилась в пределах РИ и не отличалась от значений контрольной группы. У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после клапанной коррекции концентрация hsCRP достоверно увеличилась в 23,03 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки продолжается достоверное увеличение концентрации hsCRP в 1,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с

1-ми сутками; к 6-м суткам после оперативного вмешательства отмечается достоверное уменьшение концентрации hsCRP в 2,07 раза ($p<0,001$) по сравнению с 3-ми сутками; на 9-е сутки - в 1,76 раза ($p<0,001$) по сравнению с 6-ми сутками; к 12-м суткам после оперативного вмешательства концентрация hsCRP в крови приближается к контрольным цифрам и достигает РИ.

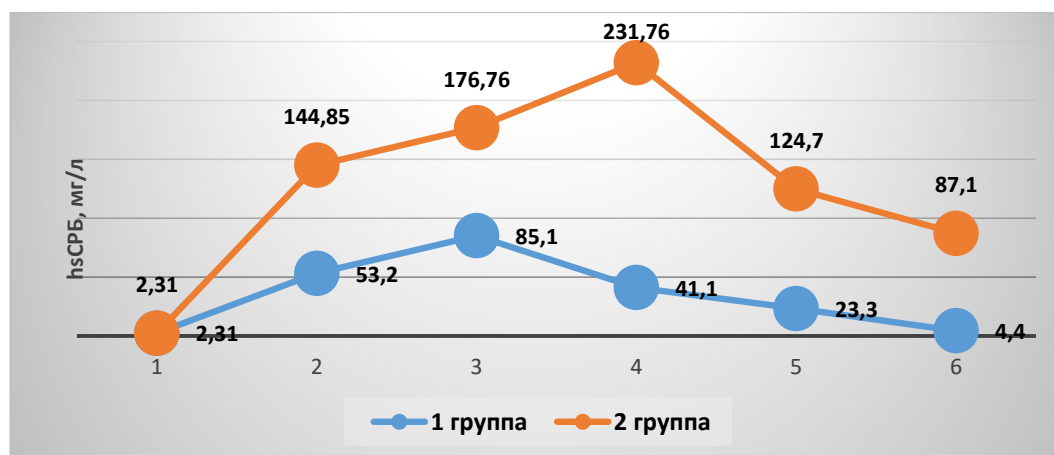


Рисунок 25 – Динамика изменения hsCRP у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ХРБС

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства,

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

6 – 12-е сутки после оперативного вмешательства

У пациентов 2-й группы в 1-е сутки после клапанной коррекции отмечается достоверное увеличение концентрации hsCRP в крови по сравнению с исходными значениями в 63,25 раза ($p<0,001$); на 3-и сутки концентрация hsCRP в 1,22 раза выше ($p<0,001$), чем в 1-е сутки; к 6-м суткам сохраняется тенденция к достоверному увеличению концентрации hsCRP по сравнению с 3-ми сутками в 1,31 раза ($p<0,001$); на 9-е сутки после оперативного вмешательства начинается достоверное уменьшение концентрации hsCRP по сравнению с 6-ми сутками в 1,42 раза ($p<0,001$); к 12-м суткам концентрация

hsCRP в крови в 1,43 раза ниже ($p<0,001$) по сравнению с 9-ми сутками. Несмотря на тенденцию к снижению концентрации hsCRP остается достоверно выше исходных значений и значений контрольной группы. На 15-е сутки концентрация hsCRP составляет, в среднем, 66,50 мг/л, на 18-е сутки - 16,41 мг/л и только к 21-22-м суткам концентрация hsCRP достигает РИ.

Сравнительный анализ средних концентраций hsCRP выявил достоверные отличия между группами в послеоперационном периоде: у пациентов 2-й группы концентрация hsCRP была достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы. Максимальные значения hsCRP у пациентов 1-й группы отмечались на 3-и сутки послеоперационного периода, 2-й группы – на 6-е сутки (табл. 37, рис. 25).

Динамика изменения Φ в периоперационном периоде у пациентов с ХРБС представлена в таблице 38 и рисунке 26.

Таблица 38 – Динамика изменения Φ ($M \pm m$, нг/мл) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ХРБС

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1 группа, без осложнения	2 группа, с осложнением
При поступлении	$115,71 \pm 10,11^{1,2}$	
1-е сутки после операции	$163,30 \pm 31,5$	$396,70 \pm 23,99^{1,2}$
3-и сутки после операции	$298,40 \pm 41,22^1$	$883,0 \pm 45,62^{1,2}$
6-е сутки после операции	$198,70 \pm 43,40$	$1375,02 \pm 119,08^{1,2}$
9-е сутки после операции	$137,80 \pm 39,70$	$220,0 \pm 25,41^{1,2}$
12-е сутки после операции	$91,23 \pm 23,50$	$159,10 \pm 8,28^2$
Контрольная группа	$118,90 \pm 21,35$	
РИ	6,00-159,00	

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

У пациентов обеих групп при поступлении в стационар уровень Φ в крови практически не отличался от значений контрольной группы и находился в РИ. У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень Φ увеличился 1,38 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки уровень Φ достоверно повысился в 1,83 раза ($p < 0,01$) по сравнению с 1-ми сутками; на 6-е сутки - недостоверно снизился в 1,5 раза по сравнению с 3-ми сутками. К 9-м и последующим суткам сохранялась тенденция к недостоверному снижению уровня Φ в сыворотке крови. На 12-е сутки уровень Φ в крови находился в пределах РИ.

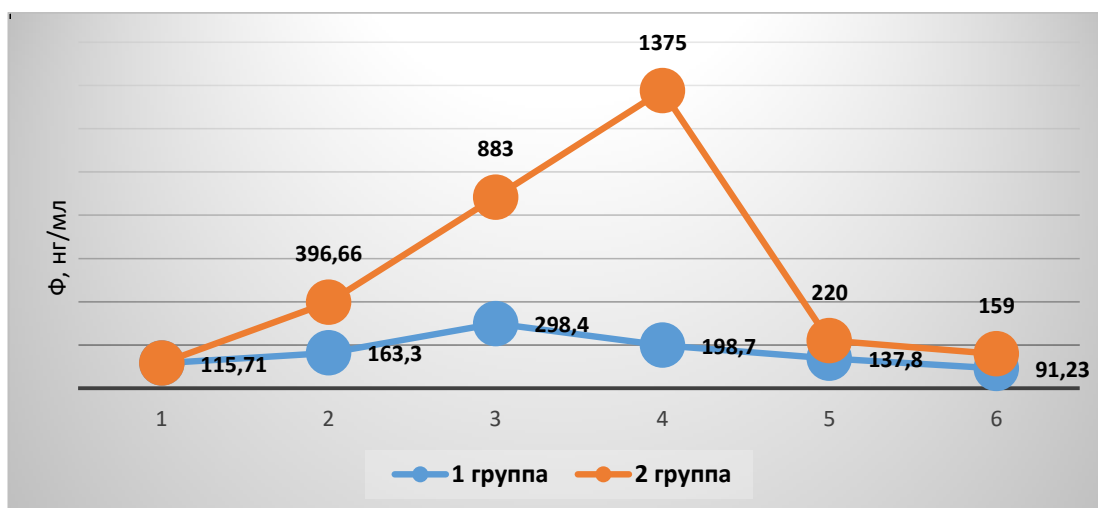


Рисунок 26 – Динамика изменения Φ у пациентов 1-й и 2-й групп, оперированных по поводу ХРБС

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства,

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства,

5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

6 – 12-е сутки после оперативного вмешательства

У пациентов 2-й группы в 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень Φ достоверно увеличился 3,43 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки уровень Φ повысился в 2,23 раза по сравнению с 1-ми

сутками ($p < 0,01$); на 6-е сутки – в 1,56 раза по сравнению с 3-ми сутками. К 9-м суткам отмечалось резкое снижение уровня Φ в крови в 6,25 раза по сравнению с 6-ми сутками ($p < 0,01$). На 12-е сутки уровень Φ приблизился к исходным значениям и в то же время был выше контрольных значений.

При сопоставлении результатов исследования было выявлено, что у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде значения Φ были достоверно выше значений 1-й группы. У пациентов 1-й группы максимальные значения Φ отмечались на 3-и сутки после оперативного вмешательства, у пациентов 2-й группы – на 6-е сутки.

Для подтверждения данных о патогенетической связи изучаемых показателей был проведен корреляционный анализ, который выявил:

- у пациентов 1-й группы положительную умеренную корреляцию между Ил-6 и hsCRP ($r = +0,41$; $p = 0,01$), умеренную корреляцию между Ил-6 и Φ ($r = +0,41$; $p = 0,01$), положительную сильную корреляцию между hsCRP и Φ ($r = +0,99$; $p = 0,01$);

- у пациентов 2-й группы положительную сильную корреляцию между Ил-6 и hsCRP ($r = +0,95$; $p = 0,01$), умеренную корреляцию между Ил-6 и Φ ($r = +0,96$; $p = 0,01$), положительную сильную корреляцию между hsCRP и Φ ($r = +0,97$; $p = 0,01$).

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом при поступлении значения Ил-6, hsCRP и Φ не отличались от значений контрольной группы и свидетельствовали об отсутствии инфекционно-воспалительного процесса. Увеличение изучаемых показателей в 1-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства указывает на развитие воспалительного ответа на хирургическую травму. Снижение на 6-е и последующие сутки после оперативного вмешательства обусловлено уменьшением проявлений воспалительного ответа и усилением процессов репарации. Значения Ил-6, hsCRP и Φ на 12-е сутки достигают исходных значений, не отличаются от значений контрольной группы и укладываются в РИ, что свидетельствует о благоприятном течении после-

операционного периода и исходе у больных, оперированных по поводу ХРБС [М.А. Бабаев и соавт., 2013; V. Lvovschi et al., 2011; I.S. Uyar et al., 2014; J. Slaats et al., 2016; D.W. Jekarl et al., 2019].

У пациентов с осложненным послеоперационным периодом при поступлении значения изучаемых маркеров не отличались от значений контрольной группы и пациентов 1-й группы. В 1-е сутки после клапанной коррекции отмечалось статистически значимое повышение содержания Ил-6, hsCRP и Ф. На 3-и сутки сохранялась тенденция к их повышению, особенно Ил-6, в отличие от пациентов 1-й группы, у которых на 3-и сутки после оперативного вмешательства констатируется снижение данного показателя. Наблюдаемые изменения в динамике изучаемых показателей свидетельствуют о развитии послеоперационных осложнений: гиперпродукция изучаемых показателей коррелирует с развитием послеоперационной пневмонии ($r=+0,58$; $p=0,01$).

Таким образом, значения Ил-6 более 80 пг/мл (AUC – 0,81), hsCRP – 102 мг/л (AUC – 0,84), и Ф – 380 нг/мл (AUC – 0,79) на 3-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми диагностическими критериями развития пневмонии у данной группы пациентов.

Определение Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов, оперированных по поводу ХРБС, имеет важное значение в диагностике, оценке развития заболевания и эффективности лечения послеоперационной бактериальной пневмонии.

5.3.1. Уровень СРБ, ферритина и интерлейкина-6 у больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца

В литературе имеются данные о прогностическом значении Ил-6 и СРБ у пациентов с изолированным и мультифокальным атеросклерозом в развитии послеоперационных осложнений [С.Ю. Волкова и соавт., 2009; Ю.В. Байракова и соавт., 2012; Е.Н. Березикова и соавт., 2012; О.Л. Барбараш и соавт., 2015; U. Ikeda et al., 2001; C. Kragelund et al., 2005; K. Ishida et al., 2006; R. Sukhija et al., 2007; M. Koc et al., 2010; H.C. Pan et al., 2015].

Несомненный интерес представляет изучение периоперационных уровней молекулярных маркеров воспалительного ответа у пациентов с ослож-

нённой формой ИБС и ИМН, у которых по литературным [В.Е. Бабокин и соавт., 2004; Ю.И. Бузиашвили и соавт., 2012; Ш.Г. Махмудов и соавт., 2013; М.М. Алшибая и соавт., 2014; М.А. Чернявский и соавт., 2015; А.В. Павлов и соавт., 2015; С.Т. Мацкеплишвили и соавт., 2016; Д.Г. Тарасов и соавт., 2019] и нашим данным (таблица 21) отмечается высокая частота развития послеоперационных ССО.

При поступлении в стационар состояние пациентов с ИБС и ИМН определялось тяжестью СН и НК. Пациентам была выполнена операция КШ с протезированием МК в условиях ИК.

По течению послеоперационного периода пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа – пациенты ($n=45$) с неосложненным течением послеоперационного периода и благоприятным исходом. Пациенты были экстубированы в первые часы после оперативного вмешательства. Пребывание пациентов в реанимационном отделении продолжалось, в среднем, $22,88 \pm 2,68$ часа без инотропной поддержки. Пациенты были выписаны на $12,5 \pm 1,68$ сутки и в послеоперационном периоде получали стандартное лечение.

2-я группа – пациенты ($n=35$) с осложненным течением послеоперационного периода и с благоприятным исходом. В первые сутки после операции на сердце развилась острая сердечная недостаточность, потребовалась кардиотоническая поддержка и искусственная вентиляция легких. Пребывание пациентов в отделении реанимации, в среднем, составило $90,5 \pm 18,17$ часов. В послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение и были выписаны из стационара на $14,43 \pm 0,78$ сутки в удовлетворительном состоянии.

3-я группа – пациентов ($n=25$) с осложненным течением послеоперационного периода и неблагоприятным исходом. В первые сутки после операции на сердце развилась острая сердечная недостаточность, потребовалась кардиотоническая поддержка и искусственная вентиляция легких. Пребывание пациентов в отделении реанимации в среднем составило $113,75 \pm 20,21$ часов. Несмотря на предпринятые попытки пациенты погибли на $6,1 \pm 1$ сутки.

Динамика изменения Ил-6 в периоперационном периоде у пациентов с ИБС и ИМН представлена в таблице 39 и на рисунке 27.

У пациентов 1-й группы содержание Ил-6 в сыворотке крови было в пределах РИ и не отличалось от значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции на сердце содержание Ил-6 в крови достоверно ($p<0,001$) увеличилось в 68,32 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки достоверно ($p<0,001$) снизилось в 1,57 раза по сравнению с 1-ми сутками; на 6-е сутки - в 2,37 раза по сравнению с 3-ми сутками ($p<0,001$); на 9-е сутки - в 2,33 раза по сравнению с 6-ми сутками; на 12-е сутки сохраняется тенденция к достоверному ($p<0,001$) снижению Ил-6 по сравнению с 9-ми сутками, однако содержание Ил-6 не достигло исходных значений и находилось вне РИ (таблица 39).

Таблица 39 – Динамика изменения Ил-6 (Ме (25%Q1; 75%Q3), пг/мл) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ИБС и ИМН

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=25)
При поступлении	2,02 [2,0;2,63]	7,14 ^{1,2} [6,08;8,1]	11,9 ² [10,8;14,0]
1-е сутки после операции	138,0 ¹ [121;167]	297,0 ^{1,2} [285;340]	520,0 ^{1,2} [472;608]
3-и сутки после операции	88,0 ¹ [80;105]	183,0 ^{1,2} [168;198]	647 ^{1,2} [504;812]
6-е сутки после операции	31,19 ¹ [24,5;42,3]	78,5 ^{1,2} [70,8;86,0]	-
9-е сутки после операции	13,41 [10,9;16,5]	27,9 ^{1,2} [22,05;30,4]	-
12-е сутки после операции	6,25 [5,11;7,74]	11,21 ^{1,2} [9,57;11,85]	-
Контрольная группа	2,02±0,12		
РИ	0-5,90		

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

У пациентов 2-й группы содержание Ил-6 в сыворотке крови было достоверно выше ($p<0,001$) в 3,53 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции на сердце содержание Ил-6 в крови достоверно ($p<0,001$) увеличилось в 41,60 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки - повысилось в 1,62 раза по сравнению с 1-ми сутками; а на 6-е сутки содержание Ил-6 достоверно ($p<0,001$) снизилось в 2,33 раза по сравнению с 3-ми сутками; на 9-е сутки - снизилось в 2,81 раза по сравнению с 6-ми сутками; на 12-е сутки снизилось в 2,49 раза по сравнению с 9-ми сутками ($p<0,001$), однако содержание Ил-6 не достигло исходных значений и значений контрольной группы.

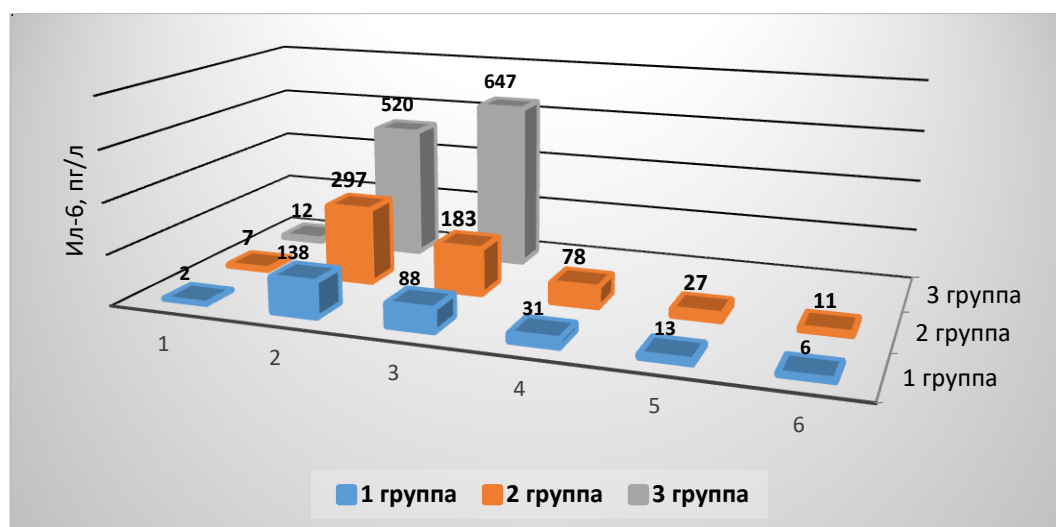


Рисунок 27 – Динамика изменения Ил-6 у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства,

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства,

5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

6 – 12-е сутки после оперативного вмешательства

У пациентов 3-й группы содержание Ил-6 в сыворотке крови было до-

статистически выше ($p < 0,001$) в 5,89 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции на сердце содержание Ил-6 в крови достоверно ($p < 0,001$) увеличилось в 43,70 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки увеличилось в 1,24 раза по сравнению с 1-ми сутками.

При сравнении содержания Ил-6 в крови в исследуемых группах выявлено, что у пациентов 3-й группы значения Ил-6 в послеоперационном периоде были достоверно ($p < 0,001$) выше значений 2-й и 1-й групп. У пациентов 2-й группы значения Ил-6 были достоверно ($p < 0,001$) выше значений 1-й группы и ниже значений 3-й группы.

У пациентов 3-й группы изменения содержания Ил-6 были диаметрально противоположны по сравнению с 1-й и 2-й группой: отмечалось повышение содержания Ил-6 на всех этапах лечения, максимальные значения отмечались на 3-и сутки послеоперационного периода; у пациентов 1-й и 2-й группы динамика изменения изучаемого маркера была однонаправленной с максимальными значениями на 1-е сутки после оперативного вмешательства с последующим снижением.

Динамика изменения hsCRP в периоперационном периоде у пациентов с ИБС представлена в таблице 40 и рисунке 28.

У пациентов 1-й группы концентрация hsCRP в крови при поступлении в стационар находилась в пределах РИ и не отличалась от значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции отмечалось достоверное увеличение концентрации hsCRP в 20,17 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки - в 2,68 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 1-ми сутками. На 6-е сутки после оперативного вмешательства концентрация hsCRP снизилась в 1,77 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 3-ми сутками; на 9-е сутки - в 1,62 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 6-ми сутками; на 12-е сутки после оперативного вмешательства - в 4,21 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 9-ми сутками, однако значения hsCRP не достигают исходных значений и значений контрольной группы, и остаются достоверно выше ($p < 0,001$) в 4,50 раза и 3,05 раза.

Таблица 40 – Динамика изменения hsCRP (Ме (25%Q1; 75%Q3), мг/мл) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ИБС и ИМН

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	1-я группа, n=45	2-я группа, n=35	3-я группа, n=25
При поступлении	2,38 [1,39; 3,39]	7,01 ¹ [6,11;7,90]	12,3 [10,6;14,3]
1-е сутки после операции	48,0 ¹ [42,34; 58,85]	96,0 ¹ [88,0; 105,3]	123,97 ¹ [113,65; 128,55]
3-и сутки после операции	128,5 ¹ [115; 147]	194,0 ¹ [170; 216]	359,0 ¹ [329; 417]
6-е сутки после операции	72,71 ¹ [62,0; 85,0]	133,0 ¹ [115; 166]	-
9-е сутки после операции	45,0 ¹ [40,0; 55,0]	114,0 ¹ [101; 117,5]	-
12-е сутки после операции	10,7 ¹ [6,12; 15,0]	44,28 ¹ [34,0; 59,0]	-
Контрольная группа	3,5±0,71		
РИ	0-5,0		

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

У пациентов 2-й группы концентрация hsCRP в крови при поступлении в стационар была достоверно ($p<0,001$) выше в 2 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции отмечено достоверное ($p<0,001$) увеличение концентрации hsCRP в 13,69 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки в 2,02 раза по сравнению с 1-ми сутками ($p<0,001$); к 6-м суткам после оперативного вмешательства отмечалось достоверное снижение концентрации hsCRP в 1,46 раза ($p<0,001$) по сравнению с 3-ми сутками; на 9-е сутки в 1,17 раза ($p<0,001$) по сравнению с 6-ми сутками; к 12-м суткам по-

сле оперативного вмешательства - в 2,57 раза ($p<0,001$) по сравнению с 9-ми сутками, однако значения hsCRP не достигают исходных значений и значений контрольной группы (достоверно выше в 6,32 раза и 12,65 раза).

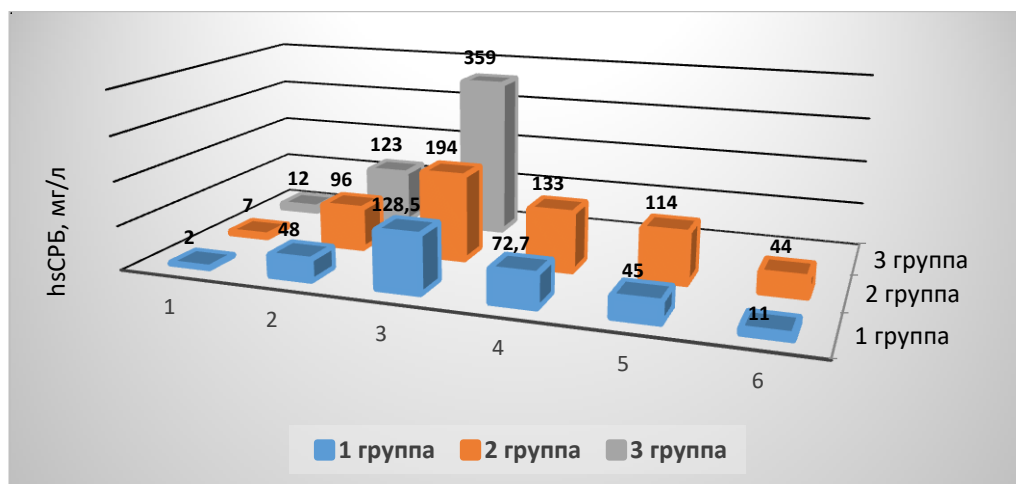


Рисунок 28 – Динамика изменения hsCRP у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства,

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства,

5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

6 – 12-е сутки после оперативного вмешательства

У пациентов 3-й группы концентрация hsCRP в сыворотке крови была достоверно выше ($p<0,001$) в 2,73 раза значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции на сердце концентрация hsCRP увеличилась в 10,08 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки концентрация - в 2,90 раза по сравнению с 1-ми сутками ($p<0,001$).

При сравнении концентрации hsCRP в исследуемых группах обнаружено, что у пациентов 3-й группы значения hsCRP в послеоперационном периоде были достоверно ($p<0,001$) выше значений 1-й и 2-й группы. У пациентов 2-й группы значения hsCRP были достоверно ($p<0,001$) выше значений 1-й

группы. Динамика изменения изучаемого маркера была однонаправленной в исследуемых группах с максимальными значениями на 3-и сутки после оперативного вмешательства.

Динамика изменения Φ в периоперационном периоде у пациентов с ИБС и ИМН представлена в таблице 41 и на рисунке 29.

Таблица 41 – Динамика изменения Φ (Ме (25%Q1; 75%Q3), нг/мл) в сыворотке крови больных, оперированных по поводу ИБС и ИМН

Этапы исследования	Исследуемые группы		
	1-я группа (n=45)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=25)
При поступлении	145,0 [140;156]		
1-е сутки после операции	275,5 [232,0; 290,0]	278,0 [250,0; 298,0]	416,0 ^{1,2} [375,0; 476]
3-и сутки после операции	316,0 ¹ [298,0; 343,0]	450,0 ¹ [401,0; 483,0]	600,0 ^{1,2} [576,0; 621,0]
6-е сутки после операции	287,0 [254,0; 300,0]	511,0 ² [451,0; 531,0]	-
9-е сутки после операции	227,0 [208,0; 253,0]	318,0 ² [298,0; 361,0]	-
12-е сутки после операции	160,0 [142,0; 187,0]	274,0 ² [249,0; 291,0]	-
Контрольная группа	176,5±26,01		
РИ	6,00-159,00		

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

При поступлении в стационар у всех пациентов с ИБС и ИМН уровень Φ в сыворотке крови был в пределах РИ.

У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень Ф увеличился в 1,9 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки достоверно повысился в 1,83 раза ($p<0,01$) по сравнению с 1-ми сутками; на 6-е сутки уровень Ф снизился в 1,5 раза по сравнению с 3-ми сутками. К 9-м и последующим суткам сохранилась тенденция к снижению уровня Ф в сыворотке крови и на 12-е сутки его уровень в крови находился в пределах РИ.

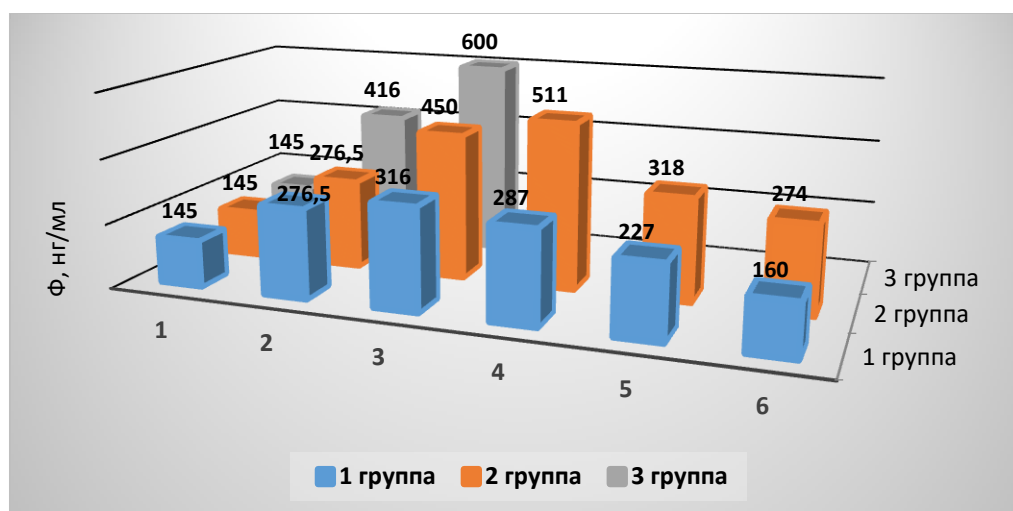


Рисунок 29 – Динамика изменения Ф у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

6 – 12-е сутки после оперативного вмешательства

У пациентов 2-й группы в 1-е сутки после оперативного вмешательства уровень Ф увеличился в 1,9 раза по сравнению с исходными значениями; на 3-и сутки его уровень повысился в 1,62 раза ($p<0,01$) по сравнению с 1-ми сутками; на 6-е сутки сохраняется тенденция к повышению уровня Ф по сравнению с 3-ми сутками. На 9-е и последующие сутки уровень Ф снизился,

но не до значений контрольной группы и РИ.

У пациентов 3-й группы в 1-е сутки и последующие отмечается достоверное ($p < 0,01$) увеличение уровня Ф в крови.

Сравнительный анализ уровня Ф в послеоперационном периоде у пациентов ИБС и ИМН показал, что у пациентов 3-й группы он был достоверно выше значений 1-й и 2-й группы.

Корреляционный анализ между изучаемыми показателями выявил:

- у пациентов 1-й группы между Ил-6 и hsCRP положительную умеренную взаимосвязь ($r = +0,52$; $p = 0,01$), Ил-6 и Ф положительную сильную взаимосвязь ($r = +0,70$; $p = 0,01$), hsCRP и Ф положительную сильную взаимосвязь ($r = +0,91$; $p = 0,01$);

- у пациентов 2-й группы между Ил-6 и hsCRP положительную умеренную взаимосвязь ($r = +0,49$; $p = 0,01$), Ил-6 и Ф положительную умеренную взаимосвязь ($r = +0,37$; $p = 0,01$), hsCRP и Ф положительную сильную взаимосвязь ($r = +0,86$; $p = 0,01$);

- у пациентов 3-й группы между Ил-6 и hsCRP положительную сильную взаимосвязь ($r = +0,86$; $p = 0,01$), Ил-6 и Ф положительную сильную взаимосвязь ($r = +0,98$; $p = 0,01$), hsCRP и Ф положительную сильную взаимосвязь ($r = +0,95$; $p = 0,01$).

Результаты корреляционного анализа подтверждают патогенетическую связь изучаемых показателей в воспалительном ответе у пациентов с ИБС и ИМН.

При изучении динамики изменения Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов 1-й группы с благоприятным течением послеоперационного периода изучаемые показатели при поступлении в стационар были в пределах РИ. Это свидетельствует об отсутствии инфекционно-воспалительного процесса. В 1-3-и сутки после оперативного вмешательства отмечалось увеличение их продукции, что указывало на развитие воспалительного ответа на хирургическую травму. На 3-6-е и последующие сутки после оперативного

вмешательства наблюдалось снижение их продукции, что обусловлено снижением проявлений воспалительного ответа и усилением процессов репарации. Динамика изменения Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов с ИБС и ИМН свидетельствовала о благоприятном течении послеоперационного периода и исходе лечения.

У пациентов с осложненным послеоперационным периодом (2-й и 3-й группы) дооперационные уровни Ил-6 и hsCRP были статистически выше значений 1-й группы, что указывало на активность атеросклеротического процесса в коронарных сосудах. В послеоперационном периоде у пациентов 2-й и 3-й группы развились ССО, которые сопровождались повышением уровня маркеров воспалительного ответа. Корреляционный анализ выявил положительные умеренные взаимосвязи между маркерами воспалительного ответа и развитием послеоперационных ССО: между Ил-6 и частотой развития послеоперационных ССО ($r=+0,42$; $p=0,01$); между hsCRP и частотой развития послеоперационных ССО ($r=+0,40$; $p=0,01$). Таким образом, дооперационные уровни Ил-6 более 6,08 пг/мл ($AUC=0,81$) и hsCRP – 6,11 мг/л ($AUC=0,78$) являются статистически значимыми прогностическими критериями развития ССО у данной группы пациентов.

Дооперационный уровень Ф в исследуемых группах был в пределах РИ. Это обусловлено тем, что Ф не содержится в эндотелии сосудов, а, следовательно, не является маркером специфического процесса (атеросклероза) в них. Повышение Ф в послеоперационном периоде происходит за счет повреждения кардиомиоцитов, о чем свидетельствует динамика его изменения у пациентов с ИБС и ИМН.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание то, что у выживших пациентов с ССО значения Ил-6, hsCRP и Ф на всех этапах лечения были достоверно ниже значений у умерших.

Наибольшие различия отмечались на 3-и сутки послеоперационного периода. Таким образом, значения Ил-6 более 250 пг/мл ($AUC=0,71$), hsCRP более 120 мг/л ($AUC=0,83$), Ф – 500 нг/мл ($AUC=0,84$) на 3-и сутки после-

операционного периода являются статистически значимыми прогностическими критериями неблагоприятного исхода у пациентов с ИБС и ИМН.

Определение Ил-6, hsСРБ и Ф у пациентов, оперированных по поводу ИБС и ИМН, имеет прогностическое значение в развитии послеоперационных ССО и неблагоприятного исхода заболевания.

5.3.2. Уровень СРБ, ферритина и интерлейкина-6 у больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца на фоне инфекции COVID-19

На сегодняшний день самой актуальной проблемой здравоохранения всех стран является COVID-19 (CoronaVirus Disease, короновирусная инфекция 2019 года), что связано с ее высокой контагиозностью.

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией также подвержены высокому риску инфицирования в период пандемии COVID-19 [F. Jiang et al., 2019; С. Qin et al., 2020]. Инфекция COVID-19 у кардиохирургических больных может влиять на течение послеоперационного периода, привести к ухудшению состояния по основному заболеванию и даже к летальному исходу. В литературе практически нет данных о течение инфекции COVID-19 в этой группе пациентов. Учитывая частоту развития пневмонии у больных с COVID-19 [S. Colafrancesco et al., 2020; G. Chen et al., 2020; J. Gomez-Pastora et al., 2020; J. Liu et al., 2020; M. Soy et al., 2020; C. Zhou et al., 2020; Z. Lin et al., 2021; P. Ruscitti et al., 2021], а также роль маркеров воспалительного ответа (СРБ, Ф и Ил-6) в патогенезе развития данного осложнения представляло интерес изучить их динамику у пациентов, оперированных по поводу ИБС на фоне COVID-19.

В период с января по июнь 2021 года в кардиохирургическом центре на лечении находились пять пациентов с ИБС и послеоперационной COVID-19 ассоциированной пневмонией (2-я группа). Группу сравнения составили пациенты ИБС без COVID-19 (1-я группа).

С учетом эпидемиологической ситуации всем пациентам при поступлении в стационар взятие биологического материала (мазка слизистой рото- и

носоглотки) для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2).

Тяжесть состояния пациентов на момент поступления в стационар была обусловлена СН, показатели периферической крови были в пределах РИ, что указывало на отсутствии инфекции. Уровень насыщения крови кислородом (SaO_2) был в пределах нормальных значений (98-99%).

На 2-е сутки пребывания в стационаре пациенты были прооперированы. Через 6-8 часов после операции были экстубированы, и, в среднем, через 18-20 часов были переведены из реанимационного отделения в кардиохирургическое для дальнейшего лечения.

На 3-и сутки пребывания в стационаре (1-е сутки после оперативного вмешательства) у пяти пациентов, прооперированных по поводу ИБС, получен положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2. Для подтверждения был анализ проведен повторно. Пациенты были помещены в «красную зону».

На 4-е сутки пребывания в стационаре у пациентов отмечалось ухудшение самочувствия, повышение температуры тела до 38°C , появилась одышка, кашель, снижение уровня насыщения кислородом гемоглобина до 93-95%. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой диагностировано поражение легких (КТ-1-2). С учетом клинических, инструментальных и лабораторных данных был поставлен диагноз «COVID-19».

На 5-е сутки пребывания в стационаре состояние пациентов тяжелое, обусловленное сердечной и дыхательной недостаточностью, развитием инфекционного процесса - COVID-19 ассоциированной пневмонией.

На 6-е сутки пациенты переведены в ковидный госпиталь для дальнейшего лечения, поэтому изучить динамику изменения маркеров воспалительного ответа позже не представилось возможным. В исследуемых группах летальных исходов не было.

Динамика изменения Ил-6 в периоперационном периоде у пациентов с ИБС представлена в таблице 42 при Me (25%Q1; 75%Q3).

Таблица 42 – Сравнительная динамика изменения Ил-6 (пг/мл) у больных, оперированных по поводу ИБС, включая группу с COVID-19

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1-я группа, n=50	2-я группа, n=5
При поступлении	2,02 [2,0; 2,63]	
1-е сутки после операции	113,5 ¹ [91,0; 135]	
3-и сутки после операции	72,3 ¹ [65,0; 91,0]	150,0 ^{1,2} [146,0; 156,0]
6-е сутки после операции	30,5 ¹ [25,5; 35,0]	228,0 ^{1,2} [216,0; 253,0]
9-е сутки после операции	10,39 ¹ [7,8; 12,5]	-
12-е сутки после операции	5,84 ¹ [4,03; 7,02]	-
Контрольная группа	2,02±0,12	-
РИ	0-5,90	

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

У пациентов 1-й и 2-й групп содержание Ил-6 в сыворотке крови при поступлении в стационар было в пределах РИ и не отличалось от значений контрольной группы, что указывало на отсутствие инфекционного процесса.

В 1-е сутки после операции на сердце в исследуемых группах содержание Ил-6 в крови достоверно ($p<0,001$) увеличилось в 56,9 раза по сравнению с исходными значениями. Это, возможно, обусловлено развитием воспалительного ответа на хирургическое вмешательство.

У пациентов 1-й группы на 3-и сутки отмечалось достоверное снижение содержания Ил-6, что свидетельствует о регрессии воспалительного ответа и активации процессов репарации. К 12-м суткам содержание ИЛ-6 в данной группе достигло РИ, что указывает на благоприятный исход хирургического лечения ИБС.

У пациентов 2-й группы на 3-и и последующие сутки наблюдалось достоверное увеличение содержания Ил-6 в сыворотке крови, что свидетельствует о прогрессировании воспалительного ответа на фоне развития

COVID-19 ассоциированной пневмонии.

У пациентов 1-й и 2-й группы динамика изменения Ил-6 на 3-и сутки послеоперационного периода была диаметрально противоположна. В 1-й группе с благоприятным течением послеоперационного периода содержание Ил-6 в крови снижалось, у пациентов 2-й группы с осложненным течением послеоперационного периода - повышалось.

Динамика изменения hsCRP в периоперационном периоде у пациентов с ИБС, представленная в таблице 43, была аналогична динамике Ил-6.

У пациентов обеих групп концентрация hsCRP в сыворотке крови при поступлении в стационар была в пределах РИ и не отличалась от значений контрольной группы с (Me (25%Q1; 75%Q3), мг/мл).

Таблица 43 – Сравнительная динамика изменения hsCRP у больных, оперированных по поводу ИБС, включая группу с COVID-19

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1-я группа, (n=50)	2-я группа, (n=5)
При поступлении	3,7 [2,69; 4,06]	
1-е сутки после операции	72,8 ¹ [59,3; 83,2]	
3-и сутки после операции	103,6 ¹ [82,6; 133, 8]	151,0 ^{1,2} [146,0; 156,0]
6-е сутки после операции	61,65 ¹ [49,5; 73,8]	187,0 ^{1,2} [168,0; 196,0]
9-е сутки после операции	32,1 ¹ [26,4; 42,6]	-
12-е сутки после операции	3,9 ¹ [2,54; 5,02]	-
Контрольная группа	3,5±0,71	-
РИ	0-5,0	

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы;

² - достоверные различия между группами.

В 1-е сутки после операции на сердце в исследуемых группах концентрация hsCRP в крови достоверно ($p<0,001$) увеличилась в 19,67 раза по срав-

нению с исходными значениями, что указывало на развитие воспалительного ответа на хирургическое вмешательство.

На 3-и сутки отмечалось достоверное повышение концентрации hsCRP, которое сохранялось до 6-х суток послеоперационного периода. Это свидетельствует о прогрессировании активности воспалительного ответа на хирургическое вмешательство. С 6-х суток после операции наблюдалось достоверное снижение концентрации hsCRP по сравнению с 3-и сутками, что указывало на регрессию воспалительного ответа и активацию процессов репарации. К 12-м концентрация hsCRP в данной группе достигло РИ, свидетельствующая о благоприятном исходе хирургического лечения.

У пациентов 2-й группы на 3-и и 6-е сутки наблюдалось достоверное прогрессивное увеличение концентрации hsCRP в сыворотке крови в отличие от пациентов 1-й группы, что свидетельствует о нарастании воспалительного ответа фоне развития COVID-19 ассоциированной пневмонии.

Динамика изменения концентрации hsCRP в исследуемых группах на 6-е сутки послеоперационного периода была диаметрально противоположна: у пациентов 1-й группы с благоприятным течением послеоперационного периода концентрация hsCRP снижается, у пациентов 2-й группы с осложненным послеоперационным периодом - повышается.

Динамика изменения Φ в периоперационном периоде у пациентов с ИБС, представленная в таблице 44, была аналогична динамике Ил-6 и hsCRP.

У пациентов 1-й и 2-й групп уровень Φ в сыворотке крови при поступлении в стационар был в пределах РИ и не отличался от значений контрольной группы, что указывало на отсутствие инфекционно-воспалительного процесса.

В 1-е сутки после операции на сердце в исследуемых группах уровень Φ в крови увеличился в 2,12 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, что обусловлено развитием воспалительного ответа на хирургическое вмешательство; на 3-и сутки продолжилось достоверное повышение уровня Φ , связанное с прогрессированием воспалительного ответа. На 6-е

сутки и последующие наблюдалось снижение уровня Ф, что указывает на регрессию воспалительного процесса и восстановление процессов репарации. К 12-м суткам уровень Ф достиг РИ и указывал на благоприятный исход хирургического лечения ИБС.

Таблица 44 – Сравнительная динамика изменения Ф (Ме (25%Q1; 75%Q3) у больных, оперированных по поводу ИБС, включая группу с COVID-19

Этапы исследования	Исследуемые группы	
	1-я группа, n=45	2-я группа, n=5
При поступлении	119,2 [91,3; 153,2]	
1-е сутки после операции	252,3 ¹ [201,3; 306,0]	
3-и сутки после операции	374,5 ¹ [305,6; 413,2]	373,0 ¹ [317,0; 375]
6-е сутки после операции	363,0 [295,3; 402,0]	414,0 [319,2; 511, 0]
9-е сутки после операции	240,7 ¹ [199,0; 281,0]	-
12-е сутки после операции	151,5 ¹ [142,0; 187,0]	-
Контрольная группа	176,5±26,01	
РИ	6,00-159,00	

Примечание: ¹ - достоверные различия внутри группы.

У пациентов 2-й группы на 3-и и последующие сутки наблюдалось увеличение уровня Ф в сыворотке крови, связанное с прогрессированием воспалительного процесса на фоне развития COVID-19 ассоциированной пневмонии.

При сравнительном анализе динамики изменения уровней Ф в исследуемых группах выявлены достоверные различия на 6-е сутки после операционного периода: у пациентов 1-й группы уровень Ф снижается, у пациентов 2-й группы - повышается.

При изучении динамики изменения Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов, оперированных по поводу ИБС, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов 1-й группы с благоприятным течением послеоперационного периода

изучаемые показатели при поступлении в стационар были в пределах РИ. В 1-3-и сутки после оперативного вмешательства отмечалось увеличение их продукции, что указывало на развитие воспалительного ответа на хирургическую травму. На 6-е и последующие сутки после оперативного вмешательства наблюдалось снижение их продукции, что обусловлено снижением проявлений воспалительного ответа и усилением процессов репарации.

У пациентов с осложненным послеоперационным периодом динамика изучаемых маркеров на 6-е сутки послеоперационного периода была диаметрально противоположна 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 ($AUC=0,81$), hsCRP более 100,0 мг/л ($AUC=0,83$) и Ф – 400 нг/мл ($AUC=0,84$) на 6-е сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми прогностическими критериями развития пневмонии у пациентов, оперированных по поводу ИБС на фоне COVID-19.

Определение Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов, оперированных по поводу ИБС на фоне COVID-19, имеет прогностическое значение в развитии пневмонии.

ГЛАВА 6

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГЕПАРИН- ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ II ТИПА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Нефракционированный гепарин (НФГ), являясь прямым неселективным ингибитором факторов II, Ха, XIIa, XIa, широко используется в кардиохирургической практике для профилактики и лечения тромбозов [Т.В. Вавилова, 2005; Н.А. Воробьева, 2008; М. Константинова, 2008; М.Н. Кудыкин, 2017].

У 5% пациентов, принимающих НФГ, может развиваться ГИТ II типа. ГИТ II типа – жизнеугрожающая иммуноопосредованная реакция организма на НФГ, которая характеризуется снижением количества тромбоцитов (PLT) в периферической крови, и развитием кровотечений или тромбозов. Частота развития кровотечений у пациентов с ГИТ II типа наблюдается в 5% случаев, тромбозов – в 50% случаев. Осложнения ГИТ II типа (кровотечения и тромбозы) влияют на течение и исход основного заболевания, и в 50% случаев могут привести к летальному исходу [Г.М. Галстян и соавт., 2015; М.Ш. Хубутя и соавт., 2018; S. Selleng et al., 2007; A.M. Pishko et al., 2014; F. Stoll et al., 2018; Y. Wang et al., 2018; H. Choi et al., 2019; A.M. Klompas et al., 2019].

Для уменьшения частоты развития тромбоэмболических осложнений и летальных исходов у пациентов с ГИТ II типа рекомендуют произвести отмену НФГ и назначить другие антикоагулянты, не дающих перекрестных реакций с тромбоцитами.

В качестве других антикоагулянтов рекомендуют использовать аргатробан, лепирудин, бивалирудин, фондапаринукс натрия. Из перечисленных антикоагулянтов инъекционной формой является фондапаринукс натрия – прямой селективный ингибитор активированного фактора Ха, имеющий достоинство по сравнению с НФГ – не связывается с 4 фактором тромбоцитов [L.A. Linkins et al., 2007; B. Lobo et al., 2008; Y. He et al., 2018].

Уже более 10 лет фондапаринукс натрия применяется для лечения острого коронарного синдрома без и с подъемом сегмента ST, который сопровождается формированием тромба [S.R. Menta et al., 2009].

В литературе отсутствуют данные об использовании фондапаринукса натрия у пациентов с ГИТ II типа, а тем более у детей. Отсутствуют данные о динамике изменения показателей гемостаза у пациентов с ГИТ II типа, получающих фондапаринукс натрия. В связи с этим представляло интерес изучить изменения показателей гемостаза у кардиохирургических больных с ГИТ II типа, получающих фондапаринукс натрия, и оценить их место в оценке течения послеоперационного периода.

Исследуемую группу составили дети, прооперированные по поводу врождённого порока сердца (ВПС). За весь период наблюдения было прооперировано 4956 детей с ВПС, среди которых у 42 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев в послеоперационном периоде была диагностирована ГИТ II типа, что составило 0,85%. Среди них 20 детей находились на лечении в центре с 2009 по 2014 годы и в качестве антикоагулянта получали НГ, а 22 ребенка находились на лечении с 2014 по 2019 годы, которым при развитии ГИТ II типа назначался фондапаринукс натрия.

6.1. Реакция тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени, антитромбина III, Д-димера и фибриномера на традиционное лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа

Исследуемую группу составили 20 детей с ВПС. Для лечения тромбоэмболических осложнений дети в послеоперационном периоде получали НФГ из расчета 3-4 МЕ на 1 кг массы тела с дальнейшей коррекцией дозы в виде подкожных инфузий. На 3-4 сутки после оперативного вмешательства у детей на фоне гепаринотерапии отмечается снижение количества тромбоцитов в периферической крови. На 4-е сутки послеоперационного периода у детей, оперированных по поводу ВПС, развились тромбоэмболические ослож-

нения различной локализации (таблица 45), которые сопровождались клиническими проявлениями.

Таблица 45 – Локализация и частота развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений у детей с ГИТ II типа, n=20

Локализация тромбозов и кровотечений	Количество пациентов, абс.число (%)
Тромбоз верхней полой вены	4 (17,39)
Тромбоз системно-легочного шунта	1 (5,88)
Тромбоз бедренной артерии	3 (13,04)
Тромбоз яремных вен	2 (8,69)
Тромбоз подключичной вены	1 (4,34)
Тромбоз брахиоцефальной вены	1 (4,34)
Тромбоз поперечного прямого верхнего сагиттального синусов головного мозга	1 (4,34)
Тромбоз правого предсердия	1 (4,34)
Тромбозы капиллярного русла головного мозга	1 (4,34)
Тромбозы субсегментарных сосудов легких	3 (13,04)
Тромбозы оболочек головного мозга	3 (13,04)
Тромбозы вещества головного мозга	3 (13,04)
ДВС-синдром	10 (43,48)
Кровоизлияния в полушария мозжечка	1 (4,34)
Кровоизлияния в затылочные доли головного мозга	1 (4,34)
Кровоизлияние в область задней стенки левого же- лудочка	1 (4,34)
Кровоизлияния в селезенку, надпочечники	1 (4,34)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	3 (13,04)
Субарахноидальное кровоизлияние	3 (13,04)

Тромбоэмболические осложнения (тромбозы) были подтверждены инструментально с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии. На основании клинических проявлений, инструментальных данных за тромбозы и тромбоцитопению было заподозрено развитие ГИТ II типа у детей после коррекции ВПС. Риск развития ГИТ II типа у детей по шкале 4Т [О.В. Дымова и соавт., 2017; L.A. Linkins et al., 2012] составил $6,83 \pm 0,21$ баллов. Для подтверждения диагноза «ГИТ II типа» было проведено исследование на антитела к комплексу гепарин-4 тромбоцитарный фактор (гепарин-ТФ4). По положительному результату теста в сочетании с клиническими и инструментальными данными за тромбоэмболические осложнения, детям был поставлен диагноз «ГИТ II типа».

На 3-4-е сутки после оперативного вмешательства у детей были диагностированы тромбоз верхней полой вены, системно-легочного шунта, бедренной артерии, яремной вены, подключичной и брахицефальной вен. На 7-8-е сутки - тромбоз поперечного прямого верхнего сагиттального синусов головного мозга, капиллярного русла головного мозга, субсегментарных сосудов легких, оболочек и вещества головного мозга, ДВС-синдром; на 9-10-е сутки – кровоизлияния в полушария мозжечка, затылочные доли головного мозга и область задней стенки левого желудочка, в селезенку и надпочечники, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния (таблица 45).

Эффективность и безопасность использования НФГ оценивали с помощью определения показателей гемостаза: PLT, АЧТВ, АТ III, ФМ и ДД. Результаты динамики изменения показателей гемостаза у детей с ГИТ II типа на фоне гепаринотерапии представлены в таблице 46.

При поступлении в стационар количество PLT было в пределах РИ и, в среднем, составило $286,19 \cdot 10^9/\text{л}$. В 1-е сутки послеоперационного периода отмечается достоверное ($p < 0,001$) снижение количества PLT в 1,46 раза по сравнению с исходными значениями. На 2-е и последующие сутки послеоперационного периода сохраняется тенденция к достоверному ($p < 0,001$) снижению количества PLT. К 10-м суткам количество PLT в периферической крови, в среднем, составило $16,01 \pm 0,53 \cdot 10^9/\text{л}$ (таблица 46). Снижение количества PLT в периферической крови в послеоперационном периоде у детей с

ГИТ II типа на фоне терапии НФГ указывает на потребление PLT для формирования тромбов [Т.В. Вавилова, 2005; Л.З. Бикташева, 2015].

Таблица 46 – Динамика изменения показателей гемостаза у детей с ГИТ II типа

Этапы исследования	Показатели гемостаза				
	PLT, *10 ⁹ /л	АЧТВ, сек	АТ III (%)	ФМ, мкг/мл	ДД, мкг/мл
При поступлении в стационар	286,19±10,01	30,0±0,51	94,25±2,90	3,31±0,43	0,29±0,04
1-е сутки после операции	196,90±7,85 ¹	59,80±1,82	85,4±1,72 ²	-	-
2-е сутки после операции	98,30±3,04 ¹	56,60±1,4	82,4±2,73	-	-
3-и сутки после операции	51,28±2,08 ¹	59,80±1,82	73,0±2,54 ²	-	-
4-е сутки после операции	51,28±2,08	60,05±2,05	59,57±4,15 ²	13,50±0,78 ¹	3,05±0,16 ¹
5-е сутки после операции	35,81±1,22 ¹	62,31±2,16	53,84±3,46	28,90±2,62 ¹	3,48±0,06 ¹
6-е сутки после операции	35,81±1,22	46,60±1,4 ¹	47,35±3,45	45,33±2,10 ¹	4,15±0,06 ¹
7-е сутки после операции	29,52±3,24	47,35±1,09	43,22±2,09	65,69±6,0 ¹	5,49±0,14 ¹
8-е сутки после операции	22,05±1,07 ²	45,66±1,25	41,38±4,15	97,28±7,20 ¹	6,51±0,13 ¹
9-е сутки после операции	22,05±1,07	45,50±0,84	39,22±2,99	150,67±8,45 ¹	6,86±0,10 ¹
10-е сутки после операции	16,01±0,53 ¹	43,14±0,6	37,56±4,29 ¹	186,77±6,82 ¹	8,68±0,32 ¹
РИ	150,0-400,0	24,0-30,0	75,6-122,4	-	-
«Терапевтическое окно»	-	48,0-60,0	-	-	-
cut off	-	-	-	≥10	≥0,5

Примечание: ¹ - достоверность различий (p<0,001).

При поступлении значения АЧТВ было в пределах РИ. В дальнейшем интерпретация результатов исследования АЧТВ проводилась с помощью «терапевтического окна», которое зависит от РИ, и рассчитывается в каждой лаборатории самостоятельно. В нашем исследовании «терапевтическое окно» для АЧТВ составило 48-60 сек. С 1-х до 5-х суток послеоперационного периода АЧТВ было в пределах «терапевтического окна». С 5-х суток и в последующие дни, значения АЧТВ были ниже «терапевтического окна», несмотря на коррекцию дозы антикоагулянта, что свидетельствовало о гиперкоагуляции и развитии тромбоэмболических осложнений [Т.В. Вавилова, 2005].

АТ III - естественный антикоагулянт, синтезируется в печени. РИ АТ III составляет 80-120%. АТ III является кофактором НФГ, НМГ и фондапаринукса натрия. Антикоагулянтный эффект АТ III заключается в ингибировании плазменных факторов гемостаза. Для осуществления антикоагулянтного эффекта активность АТ III должна быть более 75%, снижение активности АТ III менее 75% приводит к активации свертывания крови и развитию тромбозов [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; Е.Л. Непорада, 2008].

Динамика изменения АТ III в периоперационном периоде у детей с ГИТ II типа была аналогична динамике изменения количества PLT (таблица 45). При поступлении активность АТ III была в пределах РИ, в 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось снижение ($p < 0,05$) в 1,10 раза по сравнению с исходными значениями (наблюдаемые изменения в пределах РИ). На 3-и сутки послеоперационного периода наблюдаются аналогичные изменения: активность АТ III снижалась в 1,13 раза по сравнению с 1-ми сутками. На 4-е и последующие сутки отмечалась тенденция к снижению активности АТ III, несмотря на коррекцию активности АТ III с помощью введения свежезамороженной плазмы. К 10-м суткам активность АТ III составила $37,56 \pm 4,29\%$, что достоверно ($p < 0,001$) ниже исходных значений в 2,51 раза (таблица 46).

Причинами снижения активности АТ III в крови у детей с ГИТ II типа являются: инфекционно-воспалительный процесс (сепсис), при котором происходит потребление АТ III; печеночная недостаточность, которая является причиной снижения синтеза АТ III [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; Е.Л. Непорада, 2008; И.В. Редкин и соавт., 2018; M. Egi et al., 2009].

ФМ – ранний показатель активации свертывания крови, ДД – поздний показатель свертывания крови. Повышение ФМ и ДД в крови указывает на процессы тромбообразования [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; Н.А. Воробьева, 2008, 2016; О.В. Булашова и соавт., 2012; И.В. Соловьева, 2017; M. Levi, 2007; С.Н. Toh et al., 2007; O. Turak et al., 2014; X. Tan et al., 2017; N. Xu et al., 2020; X. Yang et al., 2021].

При поступлении содержание ФМ в крови детей было ниже пороговых значений (cut off). На 4-е сутки после оперативного вмешательства отмечается достоверное ($p < 0,001$) увеличение содержания ФМ в 4,08 раза по сравнению с исходными значениями, на 5-е и последующие сутки продолжилось достоверное увеличение содержания ФМ по сравнению с предыдущими сутками. Максимальные значения ФМ были отмечены на 10-е сутки послеоперационного периода, средние значения ФМ были достоверно ($p < 0,001$) выше в 56,43 раза исходных значений.

Динамика изменения ДД в периоперационном периоде у детей с ГИТ II типа была аналогична динамике изменения содержания ФМ. При поступлении количество ДД в крови детей было ниже пороговых значений. На 4-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось достоверное ($p < 0,001$) повышение количества ДД в крови в 10,52 раза по сравнению с исходными значениями. На 5-е сутки и последующие сутки после оперативного вмешательства также отмечалось достоверное повышение концентрации ДД по сравнению с предыдущими сутками. Максимальные значения ДД наблюдались на 10-е сутки послеоперационного периода со средними значениями ДД, достоверно ($p < 0,001$) превышающими в 29,93 раза исходные значения.

Повышение ФМ и ДД (таблица 46) у детей с ГИТ II типа в послеоперационном периоде обусловлено состоявшимися тромбозами на фоне гиперкоагуляции и свидетельствует об отсутствии эффекта от проводимой терапии НФГ [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; Н.А. Воробьева, 2008, 2016; М. Константинова, 2008; А.В. Бутров и соавт., 2013; В.А. Ластовка и соавт., 2016; С.Н. Toh et al., 2007; D. Wen et al., 2013; L. Wallntin et al., 2016].

Изучение динамики изменения показателей гемостаза у детей с ГИТ II типа (таблица 46) позволяет выявить закономерности между изучаемыми показателями: на фоне терапии НФГ отмечалось снижение количества PLT и АТ III, повышение ФМ и ДД. В связи с этим провели корреляционный анализ между изучаемыми показателями.

Корреляционный анализ между показателями гемостаза у детей с ГИТ II типа выявил (таблица 47):

1. Слабую отрицательную ($r=-0,30$; $p<0,05$) взаимосвязь между PLT и АЧТВ, сильную положительную ($r=+0,86$; $p<0,05$) взаимосвязь между PLT и АТ III, умеренную отрицательную ($r=-0,52$; $p<0,05$) взаимосвязь между PLT и ДД, сильную отрицательную ($r=-0,76$; $p<0,05$) взаимосвязь между PLT и ФМ.
2. Отсутствие взаимосвязи между АЧТВ с АТ III, ФМ и ДД.
3. Сильную отрицательную ($r=-7,52$; $p<0,05$) взаимосвязь между АТ III и ФМ, сильную отрицательную ($r=-0,94$; $p<0,05$) взаимосвязь между АТ III и ДД.
4. Сильную положительную ($r=+0,93$; $p<0,05$) взаимосвязь между ФМ и ДД.

Выявленные взаимосвязи между изучаемыми показателями отражают их роль в патогенезе нарушений в системе гемостаза.

На фоне терапии НФГ тромбозы, диагностированные на 3-4-е сутки после операции, не регрессировали. На 7-8-е сутки после операции диагностированы новые случаи тромбоэмболических и геморрагических осложнений, повлиявшие на течение послеоперационного периода, который осложнился сердечной и дыхательной недостаточностью, инфекционно-

воспалительными процессами, почечно-печеночной недостаточностью (таблица 48).

Таблица 47 – Корреляционный анализ между показателями гемостаза у детей с ГИТ II типа

Показатель	Коэффициент корреляции (r)				
	PLT	АЧТВ	АТ III	ФМ	ДД
PLT	-	-0,30	+0,86	-0,52	-0,76
АЧТВ	-0,30	-	-0,03	-0,21	-0,18
АТ III	+0,86	-0,03	-	-0,72	-0,94
ФМ	-0,52	-0,21	-0,72	-	+0,93
ДД	-0,76	-0,18	-0,94	+0,93	-

Госпитальная летальность у детей с ГИТ II типа составила 100% (таблица 45), прогрессирование полиорганной недостаточности и сепсиса стали причинами гибели пациентов на 12-е сутки после оперативного вмешательства.

Таблица 48 – Течение раннего послеоперационного периода у детей с ВПС и ГИТ II типа, n=20

Осложнение	Количество, абс.число (%)
Сердечная недостаточность	20 (100)
Дыхательная недостаточность	20 (100)
Пневмония	20 (100)
Почечная недостаточность	20 (100)
Печеночная недостаточность	20 (100)
Сепсис	20 (100)
Летальность	20 (100)

Учитывая динамику изменения показателей гемостаза, течение и исход послеоперационного периода у детей с ГИТ II типа, мы изучили взаимосвязи между показателями гемостаза и исходом послеоперационного периода. Полученные данные указывают на то, что определение у пациентов с ГИТ II типа PLT, AT III, ФМ и ДД в послеоперационном периоде позволяет судить не только об эффективности и безопасности использования НФГ, но и о течении послеоперационного периода, а также исходе хирургического лечения ВПС у детей.

Таким образом, у детей с ГИТ II типа на фоне терапии НФГ сформировался гиперкоагуляционный синдром, который проявлялся снижением количества PLT и AT III, повышением ФМ и ДД. Проводимая терапия НФГ у детей по поводу ГИТ II типа была неэффективна, развившиеся тромбозмболические и геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде повлияли на течение всего послеоперационного периода и привели к гибели детей. Данное обстоятельство указывает на необходимость использования других альтернативных антикоагулянтов для лечения ГИТ II типа.

6.2. Тромбоциты, анти-Ха активность, антитромбин III, Д-димер, фибрин-мономер в оценке эффективности и безопасности использования синтетических антикоагулянтов у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа

Исследуемую группу составили 22 ребенка с ВПС, у которых на фоне гепаринотерапии на 3-4-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось снижение количества тромбоцитов в периферической крови. На 4-е сутки послеоперационного периода у детей, оперированных по поводу ВПС, развились тромбозмболические осложнения различной локализации (таблица 49), которые сопровождались клиническими проявлениями. Тромбозы были подтверждены инструментально с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии. На основании клинических проявлений, тромбо-

зов по инструментальным данным и тромбоцитопении было заподозрено развитие ГИТ II типа. Проведена оценка риска развития ГИТ II типа с помощью шкалы 4 Т: риск развития ГИТ II типа составил $6,83 \pm 0,21$ баллов.

У 10 (45,45%) детей из 22 в послеоперационном периоде диагностированы тромбозы, чаще верхней поллой вены, бедренной артерии и яремных вен.

Таблица 49 – Локализация и частота развития тромбоэмболических осложнений в исследуемой группе, n=22

Локализация тромбозов	Количество пациентов, абс.число (%)
Тромбоз верхней поллой вены	2 (9,09)
Тромбоз системно-легочного шунта	1 (4,55)
Тромбоз бедренной артерии	3 (7,14)
Тромбоз яремных вен	2 (4,76)
Тромбоз подключичной вены	1 (4,55)
Тромбоз брахиоцефальной вены	1 (4,55)

Для подтверждения диагноза «ГИТ II типа» было проведено исследование на антитела к комплексу гепарин-ТФ4. При выявлении антител к комплексу гепарин-ТФ4 в сочетании с клиническими и инструментальными данными за тромбоэмболические осложнения был поставлен диагноз «ГИТ II типа». Детям с диагнозом «ГИТ II типа» отменили НФГ и назначили фондапаринукс натрия, который вводили подкожно 1 раз в сутки в дозе от 2,5 до 7,5 мг с последующей коррекцией. Эффективность и безопасность использования фондапаринукса натрия оценивали по показателям гемостаза: PLT, анти-Ха, АТ III, ФМ и ДД. Результаты представлены в таблице 50.

При поступлении в стационар количество PLT у детей было в пределах РИ, и, в среднем, составило $302,0 \pm 7,94 \cdot 10^9/\text{л}$. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение количества PLT

на 55,63% по сравнению с исходными значениями. На 2-е сутки количество PLT продолжало достоверно ($p<0,001$) снижаться - 49,43% по сравнению с 1-ми сутками. На 3-4-е и 5-е сутки сохранялась тенденция к снижению количества PLT по сравнению с предыдущими данными. На 6-е и последующие сутки после оперативного вмешательства количество PLT достоверно увеличилось по сравнению с предыдущими и на 10-е сутки после оперативного вмешательства достигло исходных значений.

Таблица 50 – Динамика изменения показателей гемостаза у детей с ГИТ II типа, n-22

Этапы Исследования	Показатели гемостаза (M±m)				
	PLT, *10 ⁹ /л	анти-Ха (МЕ/мл)	АТ III (%)	ФМ, мкг/мл	ДД, мкг/мл
При поступлении	302,0±13,94	-	99,20±5,20	3,31±1,43	0,28±0,03
После операции					
1-е сутки	168,0±7,57 ¹	-	91,60±8,01 ¹	-	-
2-е сутки	83,05±2,66 ¹	-	87,1±6,19	-	-
3-и сутки	75,67±4,85	-	85,30±8,45	-	-
4-е сутки	51,20±2,75 ¹	0,42±0,09	75,63±5,25	17,94±0,90 ¹	2,59±0,07 ¹
5-е сутки	44,43±3,77	0,46±0,11	76,86±2,06	32,30±1,07 ¹	2,59±0,07 ¹
6-е сутки	75,70±4,85 ¹	0,56±0,04	77,88±2,42	43,80±1,01 ¹	1,71±0,05 ¹
7-е сутки	76,15±3,23	0,84±0,04 ¹	84,63±3,54	36,48±0,75 ¹	1,27±0,04 ¹
8-е сутки	141,70±6,25 ¹	0,88±0,03	85,0±2,20	27,57±0,77 ¹	1,02±0,03 ¹
9-е сутки	176,20±4,90	0,77±0,03	99,86±1,72	16,11±0,65 ¹	0,84±0,02 ¹
10-е сутки	269,70±8,54 ¹	0,7±0,04	101,21±1,48	11,50±0,74 ¹	0,58±0,02
РИ	150,0-400,0	0,5-1,0	75,6-122,4	-	-
«Терап. окно»	-		-	-	
cut off	-	-	-	≥10	≥0,5

Примечание: ¹- достоверность различий ($p<0,001$).

Динамика изменения количества PLT была обусловлена потреблением их для образования тромбов, о чем свидетельствовали клинические и инструментальные данные пациентов. Восстановление количества PLT в периферической крови указывало на эффективность использования фондапаринукса натрия у детей с ГИТ II типа, а также на благоприятный исход хирургического лечения ВПС.

ПВ, АЧТВ, время свертывания крови не изменяются под влиянием фондапаринукса натрия.

Контроль за эффективностью и безопасностью использования фондапаринукса натрия осуществлялось путем определения остаточной активности Ха фактора (анти-Ха). «Терапевтическое окно» анти-Ха при использовании лечебных доз фондапаринукса натрия составляет от 0,5 до 1,0 МЕ/мл. Интерпретацию результатов исследования анти-Ха проводили следующим образом: значения анти-Ха в диапазоне от 0,5 до 1,0 МЕ/мл свидетельствуют об отсутствии риска развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений; значения анти-Ха ниже 0,5 МЕ/мл – о гиперкоагуляции и риске развития тромбоэмболических осложнений; значения анти-Ха выше 1,0 МЕ/мл – о гипокоагуляции и риске развития геморрагических осложнений [Т.В. Вавилова, 2005; В.В. Долгов и соавт., 2005; М. Константинова, 2008; А.В. Бутров и соавт., 2013; Н.А. Воробьева, 2008, 2016].

Значения анти-Ха в послеоперационном периоде были в пределах «терапевтического окна» (таблица 50). На 9-10-е сутки послеоперационного периода тромбы регрессировали. Новых тромбоэмболических событий и геморрагических осложнений не выявлено. Динамика изменения анти-Ха указывает на эффективность и безопасность использования фондапаринукса натрия у детей с ГИТ II типа.

При поступлении в стационар активность АТ III в пределах РИ. В 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение активности АТ III в 0,92 раза по сравнению с исходными значениями. Со 2-х по 4-е сутки после операции наблюдалось снижение активности

АТ III. С 6-х суток послеоперационного периода отмечалось увеличение активности АТ III, к 10-м суткам активность АТ III достигла исходных значений. Динамика изменения АТ III у детей 1-й группы была в пределах РИ и указывала на отсутствие риска развития тромбозов (таблица 50).

При поступлении в стационар содержание ФМ было ниже пороговых значений ($<10,0$ мкг/мл), в среднем, составило $3,31 \pm 0,43$ мкг/мл. На 4-5-е сутки после операции отмечалось достоверное ($p < 0,001$) повышение ФМ в крови по сравнению с исходными значениями. На 6-е сутки после оперативного вмешательства наблюдалось повышение содержания ФМ, в последующие сутки выявлено статистически значимое снижение содержания ФМ, к 10-м суткам его средняя концентрация ФМ составила $11,50 \pm 0,74$ мкг/мл.

При поступлении в стационар значения ДД были ниже значений cut off ($<0,5$ мкг/мл) и, в среднем, составили $0,28 \pm 0,03$ мг/мл. На 4-5-е сутки после операции отмечалось достоверное повышение ДД в крови в 9,2 раза по сравнению с исходными значениями. С 6-х суток и в последующие наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ДД, к 10-м суткам средняя концентрация ДД составила $0,58 \pm 0,02$ мг/мл.

Динамика изменения показателей активации свертывания крови (ФМ, ДД) коррелировала с регрессией тромбов, свидетельствовала об эффективности использования фондапаринукса натрия и указывала на благоприятный исход хирургического лечения ВПС у детей. Для уточнения взаимосвязи между показателями гемостаза у пациентов с ГИТ II типа провели корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 51.

Корреляционный анализ между показателями гемостаза выявил:

1. Слабую положительную взаимосвязь между PLT и анти-Ха ($r = +0,5$; $p < 0,05$), сильную положительную ($r = +0,89$; $p < 0,05$) взаимосвязь между PLT и АТ III, сильную отрицательную ($r = -0,79$; $p < 0,05$) взаимосвязь между PLT и ДД, сильную отрицательную ($r = -0,88$; $p < 0,05$) взаимосвязь между PLT и ФМ.

2. Умеренную положительную ($r = +0,57$; $p < 0,05$) взаимосвязь между антиХа и АТ III, отсутствовала взаимосвязь между анти-Ха и ФМ, сильную

отрицательную ($r = -0,84$; $p < 0,05$) взаимосвязь между анти-Ха и ФМ.

3. Сильную отрицательную ($r = -0,77$; $p < 0,05$) взаимосвязь между АТ III и ФМ, сильную отрицательную ($r = -0,88$; $p < 0,05$) взаимосвязь между АТ III и ДД.

4. Умеренную положительную ($r = +0,92$; $p < 0,05$) взаимосвязь между ФМ и ДД.

Таблица 51 – Корреляционный анализ между показателями гемостаза у детей с ГИТ II типа

Показатель	Коэффициент корреляции (r)				
	PLT	анти-Ха	АТ III	ФМ	ДД
PLT	-	+0,5	+0,89	-0,79	-0,88
Анти-Ха	+0,50	-	+0,57	-0,04	-0,84
АТ III	+0,89	+0,57	-	-0,77	-0,88
ФМ	-0,79	-0,04	-0,77	-	+0,52
ДД	-0,88	-0,84	-0,88	+0,52	-

Выявленные взаимосвязи между изучаемыми показателями отражают их роль в патогенезе развития нарушений в системе гемостаза [С.Н. Tou et al., 2007; M. Levi, 2007].

У детей с ГИТ II типа, получающих фондапаринукс натрия, течение послеоперационного периода было благоприятным. На фоне терапии фондапаринуксом натрия отмечалось восстановление PLT и повышение активности АТ III, снижение ФМ и ДД, значения анти-Ха были в пределах «терапевтического окна» (табл. 49). В среднем, на 10-14-е сутки после оперативного вмешательства тромбы регрессировали. Рецидивов и новых случаев тромбоэмболических осложнений не выявлено, кровотечений не выявлено. Все дети были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии в среднем на 17-е [14; 41] сутки после оперативного вмешательства.

Таким образом, терапия фондапаринуксом натрия, проводимая по поводу ГИТ II типа, была эффективна и безопасна. Кроме того, полученные нами данные указывают на то, что определение у пациентов с ГИТ II типа показателей гемостаза в послеоперационном периоде позволяет судить не только об эффективности и безопасности использования фондапаринукса натрия, но и о течение послеоперационного периода, и исходе хирургического лечения ВПС у детей.

6.3. Сравнительная оценка показателей гемостаза в обследованных группах

Были изучены изменения показателей гемостаза у детей с ВПС и ГИТ II типа при использовании НФГ и фондапаринукса натрия. В наблюдении находилось 42 ребенка с ГИТ II типа после коррекции ВПС, представленные в зависимости от проводимой терапии 2-мя группами. В 1-ю группу представляли 20 детей, получавших НФГ, 2-ю – 22 ребенка, получавших фондапаринукс натрия. Дети в группах были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, ФК СН.

Для подтверждения полученных данных о преимуществе использования фондапаринукса натрия по сравнению с НФГ у детей с ГИТ II типа мы провели сравнительный анализ динамики изменения показателей гемостаза в послеоперационном периоде и клинических исходов (таблица 52, рисунок 30, 31, 32, 33).

Из представленных в таблице 52 данных видно, что НФГ превосходил фондапаринукс натрия по частоте неблагоприятных событий.

При сравнении полученных данных у пациентов в обеих группах имелись значимые различия по всем показателям гемостаза.

Сравнительный анализ динамики изменения PLT у детей 1-й и 2-й групп при поступлении в стационар выявил, что количество PLT было в пределах РИ (рисунок 30).

Таблица 52 – Основные клинические исходы у детей с ГИТ II типа в раннем послеоперационном периоде

Показатель	1-я группа, n=20 на фоне НФГ	2-я группа, n=22 на фоне фондапаринукса натрия
Регрессия тромбов, абс. (%)	0	22 (100)
Новые случаи тромбозомболических осложнений, абс. (%)	12 (60)	0
Кровотечения, абс. (%)	10 (50)	0
Летальность, абс. (%)	20 (100)	0

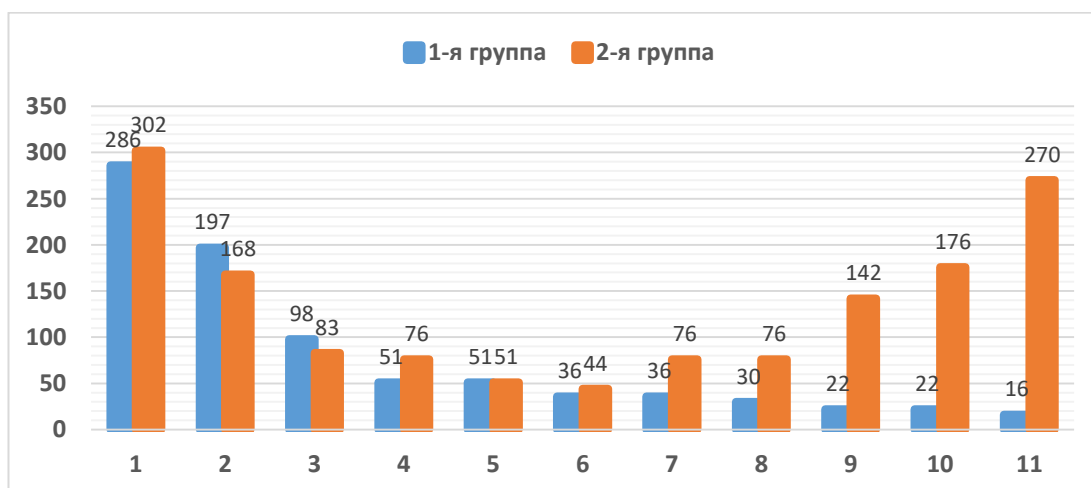


Рисунок 30 – Динамика изменения PLT (*10⁹/л)

у пациентов 1-й и 2-й групп

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 2-е сутки после оперативного вмешательства,

4 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

5 – 4-е сутки после оперативного вмешательства,

6 – 5-е сутки после оперативного вмешательства

7 – 6-е сутки после оперативного вмешательства,

8 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

9 – 10-е сутки после оперативного вмешательства,

10 – 11-е сутки после оперативного вмешательства

В 1-е сутки после оперативного вмешательства в обеих группах отмечается снижение количества PLT по сравнению с исходными значениями. На 2-5-е сутки после оперативного вмешательства сохранялась тенденция к снижению количества PLT в обеих группах по сравнению с предыдущими сутками. На 6-е и последующие сутки в исследуемых группах отмечалась диаметрально противоположная динамика изменения PLT: у детей 1-й группы продолжало снижаться; у детей 2-й группы - увеличивалось по сравнению с предыдущими сутками. На 6-е сутки послеоперационного периода у пациентов с летальным исходом количество PLT было достоверно ниже, чем у выживших ($35,81 \pm 1,22 \cdot 10^9/\text{л}$, $74,70 \pm 4,85 \cdot 10^9/\text{л}$, соответственно, $p < 0,001$). Количество PLT в эти сроки коррелировало с клиническим состоянием пациентов (в баллах по APACHE II), ($r = +0,63$; $p = 0,001$) и неблагоприятным исходом заболевания ($r = +0,70$; $p = 0,001$).

При сопоставлении динамики изменения активности АТ III в исследуемых группах обнаружено, что при поступлении в стационар активность АТ III была в пределах РИ. В 1, 2-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства в обеих группах отмечалось снижение активности АТ III по сравнению с исходными значениями. На 6-е и последующие сутки после оперативного вмешательства в исследуемых группах отмечалась диаметрально противоположная динамика изменения АТ III: у детей 1-й группы активность АТ III продолжает снижаться; у детей 2-й группы - повышается по сравнению с предыдущими сутками (рисунок 31).

На 6-е сутки послеоперационного периода у умерших пациентов активность АТ III была достоверно ниже, чем у выживших ($47,35 \pm 3,45\%$, $77,88 \pm 2,42\%$ соответственно, $p < 0,0001$). Активность АТ III в эти сроки коррелировала с клиническим состоянием пациентов (в баллах по APACHE II) ($r = +0,54$; $p = 0,001$) и неблагоприятным исходом заболевания ($r = +0,73$; $p = 0,001$).

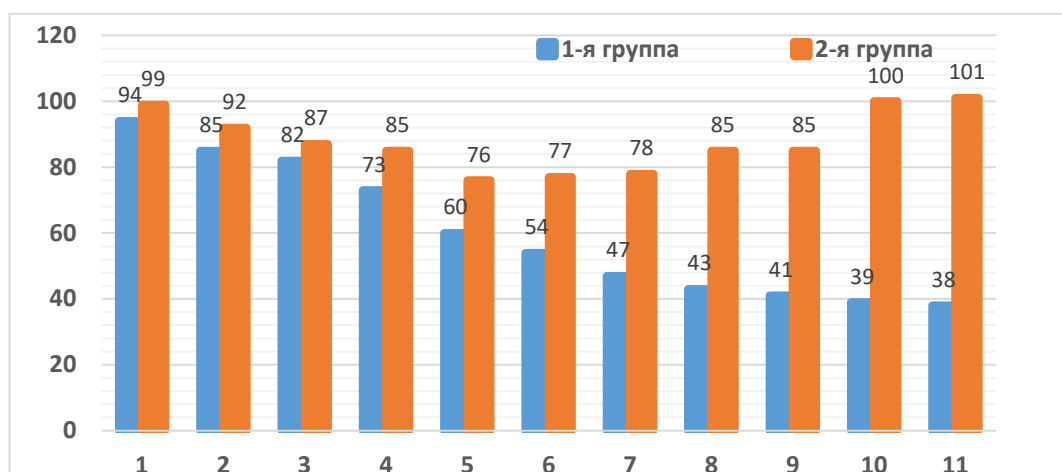


Рисунок 31 – Динамика изменения АТ III (%)

у пациентов 1-й и 2-й групп

1 – при поступлении,

2 – 1-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 2-е сутки после оперативного вмешательства,

4 – 3-и сутки после оперативного вмешательства

5 – 4-е сутки после оперативного вмешательства,

6 – 5-е сутки после оперативного вмешательства

7 – 6-е сутки после оперативного вмешательства,

8 – 9-е сутки после оперативного вмешательства

9 – 10-е сутки после оперативного вмешательства

10 – 11-е сутки после оперативного вмешательства

При сравнении динамики изменения содержания ФМ в крови детей 1-й и 2-й групп выявлено, что при поступлении в стационар содержание ФМ у пациентов обеих групп было ниже значений cut off (ниже 10,0 мкг/мл). На 4-5-е и 6-е сутки после операции в обеих группах отмечалось повышение ФМ. На 7-е сутки и в последующие сутки после оперативного вмешательства изменения содержания ФМ носили разнонаправленный характер: у детей 1-й группы сохранялась тенденция к повышению содержания ФМ, у детей 2-й – наблюдалось снижение ФМ (рисунок 32).

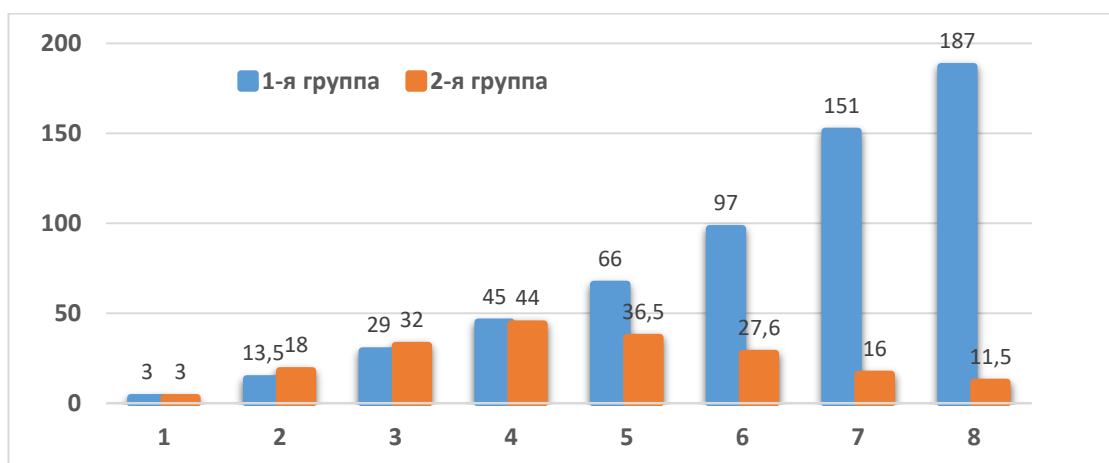


Рисунок 32 – Динамика изменения ФМ (мкг/мл)

у пациентов 1-й и 2-й групп

1 – при поступлении,

2 – 4-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 5-е сутки после оперативного вмешательства,

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 7-е сутки после оперативного вмешательства,

6 – 8-е сутки после оперативного вмешательства

7 – 9-е сутки после оперативного вмешательства,

8 – 10-е сутки после оперативного вмешательства

На 7-е сутки послеоперационного периода у умерших пациентов содержание ФМ было достоверно выше, чем у выживших ($65,69 \pm 6,0$ мг/мл, $36,46 \pm 0,75$ мг/мл, соответственно, $p < 0,0001$). Содержание ФМ в эти сроки коррелировало с клиническим состоянием пациентов (в баллах по АРАСНЕ II) ($r = +0,54$; $p = 0,001$) и неблагоприятным исходом заболевания ($r = +0,73$; $p = 0,001$).

Сравнительный анализ динамики изменения ДД позволил выявить, что концентрация ДД при поступлении в стационар у пациентов 1-й и 2-й групп были ниже значений cut off (ниже 0,5 мкг/мл). На 4-е сутки после операции в обеих группах было повышение ДД по сравнению с исходными значениями. На 6-е и последующие сутки после оперативного вмешательства в исследуе-

мых группах отмечалась диаметрально противоположная динамика изменения ДД: у детей 1-й группы ДД продолжал повышаться; у детей 2-й группы – снижался по сравнению с предыдущими сутками (рисунок 33).

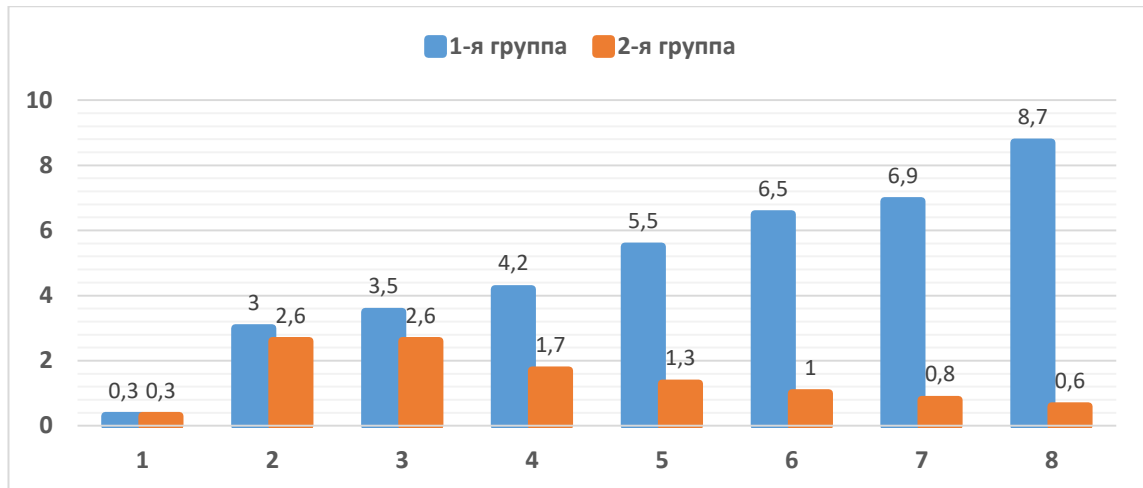


Рисунок 33 – Динамика изменения ДД (мкг/мл)

у пациентов 1-й и 2-й групп

1 – при поступлении,

2 – 4-е сутки после оперативного вмешательства

3 – 5-е сутки после оперативного вмешательства,

4 – 6-е сутки после оперативного вмешательства

5 – 7-е сутки после оперативного вмешательства,

6 – 8-е сутки после оперативного вмешательства

7 – 9-е сутки после оперативного вмешательства,

8 – 10-е сутки после оперативного вмешательства

При сравнении динамики изменения концентрации ДД в крови у детей 1-й и 2-й групп выявлено, что на 5-е сутки после оперативного вмешательства изменения носили разнонаправленный характер: у детей 1-й группы повышение ДД, у детей 2-й группы – снижения ДД (рисунок 33). На 6-е сутки послеоперационного периода у умерших пациентов концентрация ДД была достоверно выше, чем у выживших ($4,15 \pm 0,14$ мкг/мл, $1,71 \pm 0,05$ мкг/мл, соответственно) ($p < 0,001$). Концентрация ДД в эти сроки коррелировала с клини-

ческим состоянием пациентов (в баллах по APACHE II) ($r = +0,54$; $p = 0,001$) и неблагоприятным исходом заболевания ($r = +0,73$; $p = 0,001$).

Резюмируя данные сравнительного анализа показателей гемостаза у пациентов 1-й и 2-й групп, можно сделать заключение о том, что пациенты 2-й группы, получающие фондапаринукс натрия, находились в состоянии гипокоагуляции, что свидетельствовало о восстановлении количества PLT, активности АТ III и снижении уровня тромбинемии (ФМ, ДД). Пациенты 1-й группы, получающие НФГ, находились в состоянии гиперкоагуляции, что было подтверждено снижением количества PLT, активности АТ III и повышением уровня тромбинемии (ФМ, ДД).

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

На основании полученных данных был разработан способ оценки эффективности лечения кардиохирургических больных с ГИТ, который заключается в том, что кардиохирургическим больным с ГИТ вводят фондапаринукс натрия подкожно 1 раз в сутки в дозе 2,5-7,5 мг и через 3 часа после его введения определяют анти-Ха и активность АТ III в плазме крови. И при анти-Ха в диапазоне 0,4 – 0,7 мг/мл и активности АТ III в диапазоне 60-120% терапия фондапаринуксом натрия эффективна - отсутствует риск развития кровотечений или тромбозов; при анти-Ха ниже 0,4 мг/мл и активности АТ III в диапазоне 60-120 % терапия фондапаринуксом натрия неэффективна - высокий риск развития тромбозов, рекомендуется увеличение дозы фондапаринукса натрия; при анти-Ха ниже 0,4 мг/мл и активности АТ III ниже 60% терапия фондапаринуксом натрия неэффективна - высокий риск развития тромбозов, рекомендуется увеличение активности АТ III в плазме крови с помощью введения свежезамороженной плазмы или препаратов антитромби-

на; при анти-Ха выше 0,7 мг/мл и активности АТ III в диапазоне 60–120 % терапия фондапаринуксом натрия неэффективна - высокий риск развития кровотечения, рекомендуется уменьшение дозы фондапаринукса натрия.

Кроме того, привлекло внимание то, что у пациентов 1-й группы (умерших) на фоне терапии НФГ снижение количества PLT и активности АТ III, повышение ФМ и ДД статистически значимо коррелировало с клиническим состоянием пациентов (в баллах по APACHE II) и неблагоприятным исходом заболевания.

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля, который заключается в том, что у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля в крови определяют количество PLT, АТ III, содержание Фг, ФМ и ДД, затем вычисляют интегральный индекс по формуле:

$$\text{ИИ} = \frac{K_1 + K_2 + K_3}{K_4 + K_5} \times 100,$$

где: ИИ – интегральный индекс; K_1 – отношение количества PLT у пациента к значению нижней границы референтного интервала; K_2 – отношение АТ III у пациента к значению нижней границы референтного интервала; K_3 – отношение содержания Фг у пациента к значению нижней границы референтного интервала; K_4 – отношение содержания ФМ у пациента к cut off; K_5 – отношение содержания ДД у пациента к cut off, и при значении интегрального индекса ниже 10,0 прогнозируют летальный исход у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля.

6.4. Влияние синтетических антикоагулянтов – ДНК аптамера ингибитора тромбина и фондапаринукса натрия на количественные и качественные показатели тромбоцитов у экспериментальных животных

Использование антитромботических препаратов сопряжено с риском развития ГИТ II типа [Т.В. Вавилова, 2005; О.В. Петрова и соавт., 2012; Г.М. Галстян и соавт., 2015; О.В. Дымова и соавт., 2017].

В начале главы было указано на молекулярные механизмы развития ГИТ II типа, при которой ведущее значение имеют множественные артериальные и венозные тромбозы. Особенности этого типа ГИТ обусловлены иммуноспецифической реакцией, связанной с образованием антител (АТ) к тромбоцитарному фактору 4, в результате чего образуется иммунный комплекс, который приводит к разрушению тромбоцитов и повреждению эндотелия тромбоцитов с последующим образованием тромбов [О.В. Петрова с соавт., 2012; Н.Ю. Семиголовский с соавт., 2015, 2017; О.В. Дымова и соавт., 2017].

Вышеизложенное объясняет сложности в выборе тактики ведения пациентов с ГИТ II типа. Препаратом выбора для антикоагулянтной терапии у пациентов с ГИТ II типа может быть синтетический препарат фондапаринукс натрия, поскольку он в отличие от других антикоагулянтов не вступает в реакцию с тромбоцитами. В связи с этим его использование рекомендуется для лечения ГИТ II типа. Первоначально было показано преимущество его использования у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с нефракционированным гепарином: снизилась смертность, частота развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений [S.R. Menta et al., 2009]. В то же время в литературе имеются данные о высоком риске развития кровотечений при использовании фондапаринукса натрия у пациентов с почечной патологией, гипотрофией [B. Lobo et al., 2008; E. Rota et al., 2009; W. Hester et al., 2014; Y. He et al., 2018; A.M. Klompas et al., 2019].

В настоящее время, несмотря на достаточно широкий спектр препаратов для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений,

продолжается поиск антитромботических препаратов, имеющих высокую эффективность и безопасность. Нам представилось логичным изучить другие синтетические антикоагулянты, в том числе перспективные, не вступающие в реакции с тромбоцитами.

В литературе имеются убедительные данные об эффективности генно-инженерных конструкций – ДНК аптамеров ингибиторов тромбина. В течение 10 лет экспериментальное изучение эффективности этих прямых ингибиторов тромбина *in vivo* проводится группой ученых Астраханского медицинского университета и Московского Государственного Университета [Д.М. Никулина и соавт., 2011, 2019; Т.А. Шишкина и соавт., 2014; А.В. Мазуров и соавт., 2017; V.A. Spiridonova et al., 2013, 2018].

Проведено сравнительное изучение биологической активности нескольких вариантов ДНК аптамеров ингибиторов тромбина на лабораторных животных с определением функциональной активной формы аптамера ингибитора тромбина, которым оказался 31-цепочечный аптамер – Re 31 [Д.М. Никулина и соавт., 2011; Т.А. V.A. Spiridonova et al., 2018]. Изучается распределение их в органах и системах, возможное взаимодействие с белками клеток и биологических жидкостей. Проведена оценка его биологической активности на экспериментальных животных и показана возможность его участия в биохимической реакции ингибирования тромбина [Д.М. Никулина и соавт., 2011, 2019; Т.А. Шишкина и соавт., 2014; А.В. Мазуров и соавт., 2017].

ДНК аптамер ингибитор тромбина Re 31 – состоит из 31 нуклеотида, двух Т-Т- и одной Т-Г-Т – петли, содержит также шарнирную область, соединенную с 5 парами комплементарных оснований, симметрично расположенных относительно центрального квадруплекса [В.А. Спиридонова и соавт., 2017].

Снижение количества тромбоцитов является первым признаком развития ГИТ II типа. Они имеют важное значение в гемостазе: являются первичным звеном сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При развитии

тромбоэмболических осложнений отмечается как повышение количества PLT (тромбоцитоз), так и снижение (тромбоцитопения) [О.В. Петрова и соавт., 2012; Г.М. Галстян и соавт., 2015; Н.Ю. Семиголовский и соавт., 2017; О.В. Дымова и соавт., 2017].

Кроме того, в литературе имеются данные о значении качественных характеристик тромбоцитов в оценке риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ССЗ [Р.И. Садов и соавт., 2020; L. Vizioli et al., 2009; H.R. Varasteh-ravan et al., 2013; S.R.H. Al-Obeidi et al., 2013; J. Kamińska et al., 2018].

К качественным характеристикам тромбоцитов относят ширину распределения тромбоцитов по объему, средний объем тромбоцитов, число крупных тромбоцитов и тромбокрит [О.В. Петрова и соавт., 2014; М.М. Khandekar et al., 2006; Y.U. Budak et al., 2016]. В исследованиях зарубежных авторов [I. Tzur et al., 2019; S.G. Chu et al., 2010; S. Ghaffari et al., 2020] показано, что тромбоэмболические осложнения сопровождаются увеличением ширины и объема тромбоцитов, а также появлением в крови крупных тромбоцитов. Кроме того, было установлено, что вышеперечисленные показатели коррелируют с уровнем Д-димера - маркера тромбоэмболических событий [J. Yu et al., 2017; М.Н. Seyyed-Mohammadzad et al., 2015; I.I. El-Dosouky et al., 2016; J. Wang et al., 2019]. На основании полученных результатов ряд авторов [I.I. El-Dosouky et al., 2016; J. Yu et al., 2017; I. Tzur et al., 2019; S. Ghaffari et al., 2020] рекомендуют использовать их для диагностики тромбоэмболических осложнений и оценки эффективности антитромботической терапии.

Предпринято экспериментальное изучение влияния синтетических антикоагулянтов – фондапаринукса натрия и ДНК аптамера ингибитора тромбина Re31 – на количественные и качественные характеристики тромбоцитов крыс в условиях гипоксии, которая привела к развитию тромбоэмболических осложнений у животных, о чем свидетельствовали результаты исследования периферической крови: в экспериментальных группах отмечено достоверное

($p < 0,001$) увеличение количества тромбоцитов ($1016 \cdot 10^9/\text{л}$); ширины распределения тромбоцитов (9,6%), среднего объема тромбоцитов (8,2 фл), числа крупных тромбоцитов (11,2).

Изменения количества тромбоцитов и их качественных характеристик представлена в таблице 53.

Таблица 53 – Количественные и качественные характеристики тромбоцитов у экспериментальных животных

Исследуемые группы	Показатели, Ме (25%Q1; 75%Q3)				
	Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$,	Ширина распределения тромбоцитов, %	Средний объем тромбоцитов, фл	Крупные тромбоциты, % от общ.	Тромбоцит, %
до введения препаратов, $n=20$	1693 ¹ [1688;1766]	11,1 ² [10,9;11,3]	9,2 ² [8,9;9,5]	13,2 ² [12,1;14,5]	1,39 ² [1,33;1,73]
после введения ДНК аптамера RE31, $n=10$	1211 ¹ [1168;1381]	10,2 ² [8,9;10,4]	8,3 ² [7,7;8,6]	12,7 ² [12,5;14,6]	1,04 ² [1,0;1,15]
после введения фондапаринукса натрия, $n=10$	1149 ¹ [1141;1203]	11,3 [10,7;11,4]	8,9 [8,7;9,0]	18,8 ¹ [17,3;19,3]	1,0 ¹ [1,0;1,06]

Примечание: ¹- достоверность различий ($p < 0,001$);

²- достоверность различий ($p < 0,05$)

Гипоксия индуцирует синтез тромбопоэтина в печени, который, в свою очередь, стимулирует образование тромбоцитов в костном мозге, что способствует развитию тромбоцитоза.

Тромбоцитоз является фактором риска развития тромбоэмболических осложнений. Увеличение ширины распределения, среднего объема и числа крупных тромбоцитов указывает на повышенную активность тромбоцитов и риск развития тромбоэмболических осложнений.

При использовании ДНК аптамера отмечалось снижение количества тромбоцитов в периферической крови в 1,32 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. Снижение количества тромбоцитов сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением значений ширины распределения, среднего объема тромбоцитов и числа крупных тромбоцитов по сравнению с исходными значениями.

При использовании фондапаринукса натрия отмечалось достоверное снижение количества тромбоцитов в периферической крови в 1,35 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. Снижение количества тромбоцитов сопровождалось достоверным ($p < 0,001$) увеличением числа крупных тромбоцитов в периферической крови. Значения ширины распределения и среднего объема тромбоцитов практически не изменялись.

При сопоставлении изучаемых показателей в исследуемых группах обнаружено, что:

- динамика изменения количества тромбоцитов и тромбокрита на фоне использования антикоагулянтов в исследуемых группах была однонаправленной: отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение их по сравнению с исходными значениями;

- значения ширины распределения и среднего объема тромбоцитов на фоне использования ДНК аптамера достоверно снижались по сравнению с исходными значениями; при использовании фондапаринукса натрия они практически не изменялись по сравнению с исходными значениями.

- значения числа крупных тромбоцитов на фоне использования ДНК аптамера достоверно снижались по сравнению с исходными значениями; при использовании фондапаринукса натрия отмечалась диаметрально противоположная динамика: на фоне снижения количества тромбоцитов отмечалось повышение значений числа крупных тромбоцитов.

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.

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.

ГЛАВА 7

АЛГОРИТМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ДИАГНОСТИКИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

7.1. Прогностические молекулярные механизмы послеоперационных осложнений, обусловленные функциональной или патогенетической ролью изученных показателей

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.

ИБС является одним из факторов риска развития СН, которая оказывает влияние на течение послеоперационного периода. Заболевание характеризуется хроническим воспалением в коронарных сосудах, при котором во внутренней оболочке кровеносного сосуда откладываются белково-липидные комплексы с последующим их накоплением и образованием атеросклеротической бляшки, что приводит к сужению просвета коронарных сосудов и развитию коронарной недостаточности. На фоне коронарной недостаточности происходит повреждение кардиомиоцитов и, как следствие, нарушается сократительная функция сердца.

В результате этого во время систолы часть объема крови остается в полостях сердца, а во время диастолы поступает новая порция крови, что приводит к растяжению мышечных волокон сердца и нарушению гемодинамики - диастолической дисфункции миокарда и развитию СН [Ю.С. Малов и соавт., 2007; N.C. Davidson et al., 1996; C. Kragelund et al., 2005; J. Grewal et al., 2008; D.H. Maciver et al., 2008; R.W. Troughton et al., 2009; G. Sater et al., 2014; F.L. Dini et al., 2017, 2018].

Для восстановления гемодинамики и компенсации СН включается

механизм Франка-Старлинка, благодаря которому увеличивается сила сердечных сокращений, и вся кровь во время систолы покидает камеры сердца. Однако на фоне сохраняющейся коронарной недостаточности увеличение силы сердечных сокращений приводит к дальнейшему повреждению кардиомиоцитов, в результате чего сила сердечных сокращений снижается, и на фоне увеличенного диастолического объема отмечается увеличение систолического объема. Переполненное сердце медленнее сокращается, развивается декомпенсация СН.

Кроме механизма Франка-Старлинка на ранних стадиях развития СН для ее компенсации активизируется симпатoadреналовая система, что также приводит к увеличению частоты сердечных сокращений. На ранних стадиях СН это позволяет улучшить гемодинамику за счет сокращения ударного объема, укорочения диастолы и уменьшения камер сердца. Однако компенсаторные возможности миокарда ограничены и при выраженной тахикардии сокращения сердца неэффективны, развивается декомпенсация СН.

Увеличение силы и частоты сердечных сокращений приводит к активации синтеза белков и увеличению массы миокарда. Гипертрофия на ранних стадиях развития СН рассматривается как компенсаторный механизм за счет сохранения сердечного выброса. В дальнейшем она ведет к нарушению способности миокарда к расслаблению и растяжению, а также снижению сердечного выброса [I. Andrijevic et al., 2018; Z. Ge et al., 2019].

Таким образом, растяжение и гипертрофия миокарда, повышение давления в камерах сердца, наблюдаемые при развитии СН, являются стимулами для синтеза и секреции натрийуретических пептидов (NP).

Образование NT-проBNP в кардиомиоцитах происходит в несколько этапов: сначала синтезируется пропептид (proBNP), который под действием протеолитического фермента расщепляется на активную (BNP) и неактивную части (NT-проBNP), секретируемые в периферическую кровь [В.Н. Протасов и соавт., 2014; А.З. Жолбаева и соавт., 2015; J.C.Jr. Burnett et al., 1986; М.

Mukoyama et al., 1991; N.C. Davidson et al., 1996; O. Amir et al., 2008; D.H. Maciver et al., 2008; V. Mannacio et al., 2013].

Активная часть пептида (BNP) участвует в регуляции водно-солевого обмена и артериального давления. Неактивная часть пептида (NT-proBNP) не имеет биологических эффектов. Однако в последние годы в литературе появляются данные о его участии в защите кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда за счет повышения устойчивости клеток к ишемии и гипоксии [О.А. Остапова и соавт., 2011; M. Escande, 2009; D. Vondrakova et al., 2011; C. Bosseau et al., 2015].

Время циркуляции BNP в крови составляет около 60 минут, NT-proBNP – более 6 часов. BNP, в отличие от NT-proBNP, вызывает физиологические эффекты, направленные на улучшение гемодинамики: расширение артерий и вен за счет угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в результате чего увеличивается диурез и выведение натрия, задержка калия, снижается объем циркулирующей крови, снижается нагрузка на миокард [О.А. Осипова и соавт., 2011; J.G. Morwani et al., 1993; M. Mukoyama et al., 1991; G.A. MacGowan et al., 2010; F. Shearer et al., 2013; H. Radavan et al., 2014; G. Sayer et al., 2014; F.L. Dini et al., 2017].

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. На первых этапах развития СН вышеперечисленные биологические эффекты BNP позволяют улучшить гемодинамику. Однако при декомпенсации СН активация симпатoadреналовой системы (выброс норадреналина) стимулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая угнетает биологические эффекты BNP, несмотря на тенденцию к повышению уровня NP в крови, и обуславливает развитие клинических проявлений СН: одышки, отеков за счет [В.Н. Кивва и соавт., 2009]:

- увеличения секреции альдостерона, задержка воды и натрия в организме приводит к увеличению объема циркулирующей жидкости;
- спазма артерий и вен - увеличение периферического сопротивления и нагрузки на миокард.

С учетом того, что NT-proBNP имеет значение в патогенезе развития СН, определение его на дооперационном этапе у кардиохирургических пациентов позволяет выявить группу лиц с высоким риском развития ССО и определить тактику ведения таких пациентов.

Операции на открытом сердце сопровождаются обширным повреждением тканей в области хирургического вмешательства. При благоприятных условиях - неосложненном течении - процесс заживления ран протекает в три фазы [Д.А. Попов и соавт., 2019]:

1-я фаза – воспаления с продолжительностью до 5 дней. В 1-е сутки после оперативного вмешательства в окружающие ткани раны эмигрируют нейтрофилы, на 2-3-и сутки – макрофаги и лимфоциты. В этот же период в ответ на повреждение макрофаги синтезируют белки острой фазы воспаления (СРБ, фибронектин и другие), факторы системы комплемента; лимфоциты, иммуноглобулины М и G, обеспечивают развитие гуморального и клеточного иммунитета в области хирургического вмешательства. Кроме того, в эту фазу для облегчения фагоцитоза с помощью СРБ и иммуноглобулинов через систему комплемента происходит опсонизация микроорганизмов. При неосложненном течении процесса заживления рана очищается от микроорганизмов и некротизированных тканей к 5-6-м суткам.

2-я фаза - регенерации, образования и созревания гранулярной ткани. При благоприятных условиях через 24 часа после повреждения тканей начинается эпителизация раны, которая завершается через 3-4-е дня после повреждения на 3-и сутки после ранения начинается рост кровеносных и лимфатических сосудов; на 4-5-е сутки в рану эмигрируют фибробласты, которые принимают участие в образовании коллагена.

3-я фаза образования и реорганизации рубца. При благоприятных условиях в этой фазе активность фибробластов снижается, поступление коллагена прекращается. Коллагеновые волокна смещаются по отношению к друг другу, переплетаются между собой и образуют рубец.

На процесс заживления влияют общее состояние организма, возраст и наличие сопутствующей патологии. СД 2 типа является наиболее частой сопутствующей патологией у больных с ИБС, оказывает влияние на процесс заживления послеоперационной раны и развитие инфекции в области хирургического вмешательства.

Причиной развития инфекции у пациентов с СД является хроническая гипергликемия, которая негативно сказывается на защитных реакциях организма за счет гликирования белков: гемоглобина, альбумина, коллагена, эластина и иммуноглобулинов. В результате гликирования происходит изменение структуры и нарушение функции белков [А.И. Данилов, 2019].

При СД 2 типа гликирование:

- гемоглобина приводит к развитию анемии и тканевой гипоксии, которые негативно влияют на процессы заживления послеоперационной раны;
- альбумина сопровождается нарушением его транспортной функции (билирубина, гормонов, антибактериальных препаратов), снижением онкотического давления;
- коллагена и эластина ведет к склерозированию белков мембраны сосудов, в результате чего ухудшается миграция нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в ткани, окружающие рану, а, следовательно, происходит угнетение фагоцитоза (воспалительного ответа);
- иммуноглобулинов приводит к угнетению их функции, что приводит к нарушению их взаимодействия с антигеном, угнетению опсонизации и фагоцитоза.

Таким образом, при СД 2 типа отмечается угнетение фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета.

Снижение защитных реакций организма у пациентов с СД за счет угнетения фагоцитоза, гуморального и клеточного иммунитета и колонизация организма человека микроорганизмами - это условия для развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений, которые отягощают течение послеоперационного периода, увеличивают сроки пребывания больного в стационаре и стоимость лечения, могут быть причиной неблагоприятного исхода лечения [Р.С. Акчурин и соавт., 2012; А.Н. Сумин и соавт., 2018].

Корреляция дооперационных уровней HbA_{1c} с частотой развития послеоперационных осложнений у больных с ИБС и СД 2 типа, указывает на необходимость использования его в качестве предиктора послеоперационных инфекционно-воспалительных заболеваний. Определение дооперационного уровня HbA_{1c} у больных с ИБС и СД 2 типа позволит определить группу лиц с высоким риском развития инфекций в области хирургического вмешательства и тактику ведения этих пациентов в послеоперационном периоде.

Воспалительный ответ является защитной реакцией на повреждение любого генеза, в том числе и на хирургическую травму. Основными участниками воспалительного ответа являются нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты, цитокины, белки острой фазы воспаления и системы комплемента. Они локализуют место повреждения и активируют процессы репарации поврежденных тканей.

При кардиохирургических операциях в ответ на обширную хирургическую травму с повреждением мягких тканей, грудины, плевры, перикарда, миокарда и кровеносных сосудов развивается воспалительный ответ.

При благоприятном течении послеоперационного периода активация воспалительного ответа сопровождается повышенной продукцией цитокинов и белков острой фазы воспаления в первые три дня с последующим снижением уровня медиаторов воспаления [Э.Т. Мухаметова и соавт., 2013; Ю.И. Петрищев и соавт., 2014; R. Prondzinsky et al., 2005; J.M. Sinning et al., 2012; D.C. Fitzgerald et al., 2015; V. Toikkanen et al., 2017; S. Mohanan et al., 2018; P. Duchnowski et al., 2020; R.S. Siciliano et al., 2020].

При развитии осложнений в раннем послеоперационном периоде усиливается активность воспалительного процесса, сопровождающаяся гиперпродукцией цитокинов и белков острой фазы воспаления. На этом механизме должна быть основана своевременная диагностика раннего послеоперационного осложнения и правильная тактика его лечения, ориентированная на скорейшее выздоровление. В противном случае прогрессирование патологического воспалительного ответа может привести к развитию полиорганной недостаточности и гибели пациента.

При развитии воспалительного ответа макрофагами активно секретируется Ил-6, который является одним из главных медиаторов воспаления, активирует синтез белков острой фазы воспаления в гепатоцитах. Неспецифичность Ил-6 и СРБ как маркеров воспаления подтверждается многочисленными данными по их продукции у больных с бронхолегочной патологией, аутоиммунными заболеваниями, хроническими воспалительными процессами, онкопатологией.

Содержание ИЛ-6 и СРБ в крови коррелирует с тяжестью состояния пациентов, поэтому динамика их изменений на фоне проводимой терапии позволяет судить об эффективности лечения и исходе заболевания. Однако, несмотря на диагностическое и прогностическое значение ИЛ-6 и СРБ, специфичность каждого из этих тестов в отношении пневмонии составляет около 70%. В связи с этим в 2005 году был принят Европейский консенсус по диагностике развития инфекционно-воспалительных заболеваний у стационарных больных, согласно которому всем госпитализированным больным необходимо исследовать одновременно Ил-6 и СРБ [S. Hirai et al., 2003; M.M. Levy et al., 2003; C. Lelubre et al., 2013; J. Slaars et al., 2016; R.C. Branco et al., 2017].

Первые работы, посвящённые диагностическому и прогностическому значению Ф, были опубликованы в 70-80 годах прошлого века. Значительный вклад в изучение физико-химических свойств белка, клинικο-диагностического значения сделали астраханские ученые.

Ф – железосодержащий белок, синтезируется практически всеми клетками организма человека. У здорового взрослого Ф присутствует в крови в пределах РИ. Основная функция Ф заключается в связывании апоферритин-ном свободного двухвалентного железа с превращением его трехвалентное состояние в составе сложного белка ферритина. Так как, двухвалентное железо токсично из-за образования активных форм кислорода, можно говорить и о протективной функции Ф [I. Karu et al., 2010; P. Zamani et al., 2015; R.C. Branco et al., 2017]. При развитии инфекционно-воспалительных, аутоиммунных и опухолевых заболеваниях содержание Ф в крови повышается вследствие деструкции тканей.

Наиболее частыми послеоперационными осложнениями у кардиохирургических больных кроме ССО являются бактериальная пневмония (до 20%) и перикардит (до 6%). Этиологическими факторами пневмонии являются грамположительная и грамотрицательная микрофлора, грибы, вирусы.

Факторами риска развития пневмонии являются хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический бронхит, бронхиальная астма, искусственная вентиляция легких более 2-х суток, хирургическое вмешательство, а также новая коронавирусная инфекция (COVID-19), так как пациенты на момент госпитализации в стационар могут быть инфицированы SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) или находиться в инкубационном периоде, который при данной инфекции составляет от 3-14 дней [G. Chen et al., 2020; F. Zhou et al., 2020].

Патогенез пневмонии независимо от природы ее практически одинаковый. При бактериальной пневмонии микроорганизмы проникают в альвеолы и бронхиолы, к месту воздействия повреждающего агента эмигрируют нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты и с их помощью осуществляется фагоцитоз возбудителя и поврежденных им тканей.

Макрофаги, кроме фагоцитоза, инициируют синтез Ил-6, который в свою очередь индуцирует синтез СРБ. СРБ активирует систему комплемента, в результате чего происходит лизис поврежденных клеток с поступлением в

кровь Фер [Е.Ю. Федосова, 2010; J. Wicher et al., 2001; R. Prondzinsky et al., 2005; M. Sander et al., 2006; M. Koc et al., 2010; D. Mardi et al., 2010; C. Lelubre et al., 2013; I.S. Uyar et al., 2014; D.G. Watt et al., 2015].

Возбудителем COVID-19 является SARS-CoV-2. Вирус проникает в клетки-мишени - альвеолярные клетки II типа - с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2.

В 1-е сутки развития COVID-19 отмечаются расстройства в сосудах микроциркуляторного русла с развитием внутрисосудистой агрегации эритроцитов. На 3-и сутки в капиллярах и мелких артериях наблюдается альтерация эндотелиоцитов. На 7-10 сутки происходит образование тромбов с нейтрофильной инфильтрацией.

Вслед за нейтрофильной инфильтрацией отмечается моноцитарная инфильтрация с превращением моноцитов в макрофаги, которые являются источником синтеза Ил-6, стимулирующего синтез СРБ. В эти же сутки высвобождается Ф в результате внутрисосудистой агрегации и разрушения эритроцитов [G. Chen et al., 2020; M. Soy et al., 2020; S. Colafrancesco et al., 2020; P. Ruscitti et al., 2021;]. Если в первые 7-10 дней иммунная система организма человека не уничтожает вирус, то в лёгких отмечается резко выраженная альтерация эндотелия и повышенная проницаемость сосудов, активация нейтрофилов и гиперпродукция цитокинов, усиливающая дальнейшую деструкцию и высвобождение тканевого Ф.

Таким образом, вышеперечисленные маркеры воспаления с учетом их роли при развитии пневмонии были использованы в качестве молекулярных предикторов послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных.

Несмотря на низкую частоту развития экссудативного перикардита у пациентов, оперированных по поводу ИЭ, высока вероятность развития жизнеугрожающего состояния – тампонады сердца, диагностика которой в раннем послеоперационном периоде с помощью клинических и инструменталь-

ных исследований малоинформативна [E. Widmer et al., 2006; M.L. Fernandez Guerrero et al., 2012].

Причиной экссудативного послеоперационного перикардита является аутоиммунное повреждение мезотелия перикарда, которое характеризуется повышенной секрецией выпотной жидкости. Несмотря на иной триггерный механизм, дальнейшие события развиваются аналогичным образом: мезотелий участвует в эмиграции нейтрофилов и моноцитов в ответ на воспаление, а также синтезе Ил-6 с увеличением экспрессии гена СРБ в печени. Высвобождение Ф может осуществляться мезотелием и макрофагами, а также в ответ на лизис эритроцитов [Л.Л. Плоткин и соавт., 2008; М.П. Смирнова и соавт., 2018; C. Mueller et al., 2004; R.W. Watkin et al., 2007; C.W. Yu et al., 2013; T. Ris et al., 2019].

Таким образом, выбор молекулярных предикторов послеоперационного экссудативного перикардита обусловлен их биологической ролью в развитии воспалительного ответа.

Причиной развития ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных сосудов. Процесс отложения белково-липидных комплексов в интиме сопровождается проникновением нейтрофилов и моноцитов в стенку сосуда. Моноциты, попав в интиму сосуда, превращаются в гиперактивированные макрофаги, которые продуцируют Ил-6. Главной мишенью для Ил-6 при атеросклерозе являются эндотелиоциты. Ил-6 в свою очередь увеличивает экспрессию гена СРБ в печени [Э.Т. Мухаметова и соавт., 2013; А.Ю. Филатова и соавт., 2020; U. Ikeda et al., 2001; H.I. Ucar et al., 2007; K. Thygesen et al., 2012; F. Meng et al., 2017].

Гиперактивированные макрофаги захватывают липопротеиды низкой плотности с последующим образованием «пенистых клеток», которые участвуют в формировании атеросклеротических бляшек. В бляшках происходит дальнейшее накопление липидов без их расщепления. У гиперактивированных макрофагов снижается способность к миграции. В то же время отмечается повышенная продукция Ил-6 и СРБ. Высокие значения Ил-6 и СРБ у па-

циентов с ИБС на дооперационном этапе свидетельствуют об активности процесса образования атеросклеротических бляшек, их нестабильности, что может привести к развитию тромбоза коронарных сосудов и развитию ССО [R. Sukhija et al., 2007; D. Plicner et al., 2016; R.I. Mincu et al., 2017; V. Toikkanen et al., 2017; W. Chan et al., 2019; S.R. Rasmussen et al., 2021].

Ф в отличие от Ил-6 и СРБ не участвует в образовании атеросклеротической бляшки, так как не присутствует в эндотелиоцитах. В то же время развитие сердечно-сосудистых осложнений сопровождаются увеличением содержания Ф в крови, высвобождающегося при деструкции тканей, так как Ф является внутриклеточным белком. Особенно много его в клетках органов, в которых происходят активные процессы обмена железа тканевого дыхания: печени, селезенке, легких и миокарде.

7.2. Формирование группы высокоинформативных предикторов развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных

Неадекватное прогнозирование и несвоевременная диагностика ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных приводят к снижению качества жизни, необратимым органным и системным дисфункциям, инвалидизации лиц трудоспособного возраста и фатальным исходам хирургического лечения ССЗ.

Разнообразие клинических форм ССЗ, уровень компетенции врача, проводящего исследование, тяжесть состояния пациента делают затруднительным прогнозирование и диагностику ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных с помощью клинико-инструментальных методов исследования.

Для практического здравоохранения все большее значение приобретает поиск высокоинформативных показателей развития ранних послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных.

В настоящее время особое внимание уделяется биохимическим показателям как предикторам различных патологических процессов и исхода заболевания, маркерам оценки эффективности и безопасности проводимой терапии. Маркеры, в отличие от клинических и инструментальных методов, стандартизированы (контроль качества) и автоматизированы (внедрение в практику автоматических аналитических систем), практически не зависят от человеческого фактора.

Проведенное нами исследование посвящено формированию группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей – предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения.

С целью выявления наиболее информативных маркеров было проведено сравнение 12 показателей (NT-proBNP, HbA_{1c}, Ил-6, hsCRP, Ф, Фг, PLT, АЧТВ, анти-Ха, ФМ, ДД, АТ III) у пациентов с неосложнённым и осложнённым течением послеоперационного периода. Хорошее качество прогнозирования установлено для дооперационных уровней NT-proBNP у больных с осложненной формой ИБС.

Дооперационные уровни NT-proBNP у пациентов с ИБС и ПАЛЖ более 1592 пг/мл (AUC=0,89), ИБС и ИМН – более 985 пг/мл (AUC=0,91) являются предикторами послеоперационных ССО (таблица 22). Определение NT-proBNP в дооперационном периоде с установлением его высоких значений принципиально, так как в послеоперационном периоде этот показатель становится маркером повреждения миокарда, о чем свидетельствует изученная динамика его изменения в раннем послеоперационном периоде (таблица 6, 10, 11, 12, 16, 17, 18, рисунок 14, 15, 16).

На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм отбора пациентов с осложненной формой ИБС на хирургическое вмешательство (рисунок 40).



Рисунок 40 – Алгоритм отбора пациентов с осложненной формой ИБС на хирургическое вмешательство

Хорошее качество прогнозирования установлено для дооперационного уровня HbA_{1c} у больных с ИБС и СД 2 типа (рисунок 41). Показано, что на этом этапе лечения уровень HbA_{1c} более 7,3% (таблица 29, рисунок 17) прогнозирует развитие инфекционно-воспалительных осложнений (инфекций в области хирургического вмешательства).

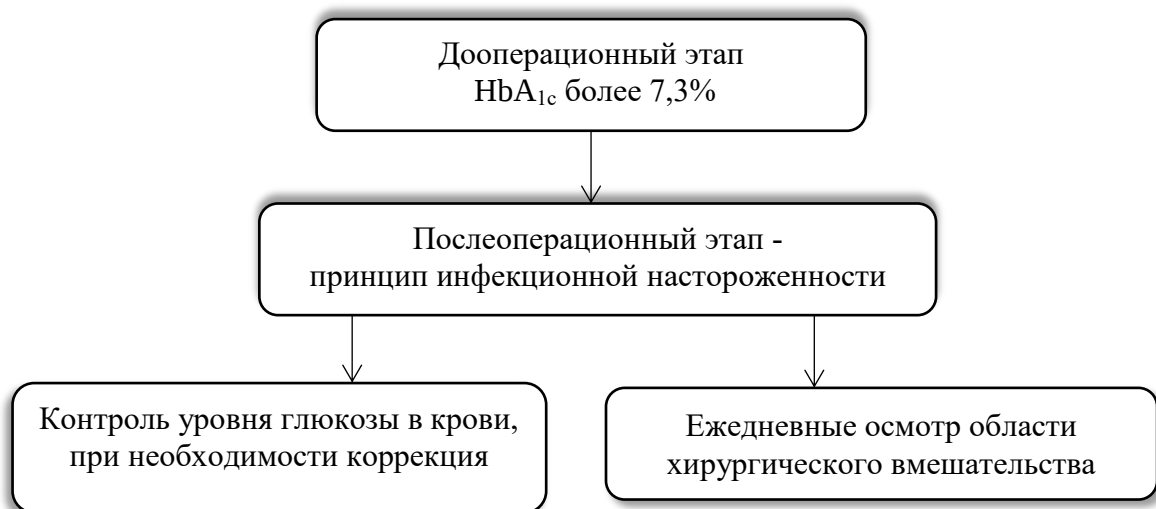


Рисунок 41 – Алгоритм ведения пациентов с ИБС и СД 2 типа в раннем послеоперационном периоде

Значения показателей HbA_{1c} в раннем послеоперационном периоде у больных с ИБС и СД 2 типа не изменяются, так как продолжительность жизни эритроцитов в среднем составляет 3-и месяца.

На основании полученных результатов исследования разработан алгоритм ведения пациентов ИБС и СД 2 типа в раннем послеоперационном периоде.

Далее был проведен поиск предикторов развития осложнений у больных, оперированных по поводу ИЭ, ХРБС, ИБС.

Обнаружено, что у пациентов, оперированных по поводу подострого ИЭ с осложненным течением послеоперационного периода (экссудативный перикардит) дооперационные уровни hsCRP и Ф достоверно выше, чем у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. Таким образом, hsCRP и Ф являются предикторами развития экссудативного перикардита в раннем послеоперационном периоде у больных ИЭ.

Кроме того, у пациентов с осложненным послеоперационным периодом значения hsCRP и Ф на 3-и сутки после клапанной коррекции были достоверно выше, чем у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом. Определение hsCRP и Ф в послеоперационном периоде у больных, оперированных, по поводу ИЭ, информативно для диагностики экссудативного перикардита.

Несмотря на то, что определение Фг и СОЭ включено в стандарты оказания помощи кардиохирургическим больным, определение их для прогнозирования и диагностики развития ранних послеоперационных осложнений у данной категории больных не информативно, так как значимых изменений в их динамике не выявлено: СОЭ остается высокой весь ранний послеоперационный период; концентрация Фг была в пределах РИ, несмотря на активность инфекционного процесса у пациентов с подострым ИЭ и хирургическое вмешательство.

В настоящее время в арсенале врача нет способов прогнозирования развития послеоперационного экссудативного перикардита у больных, опе-

рированных по поводу ИЭ. Диагностика этого осложнения основана на клиническом осмотре и инструментальном обследовании пациента.

Клиническими проявлениями перикардита является СН, но своевременно заподозрить развитие этого осложнения у кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде и назначить инструментальные методы исследования (эхокардиографию и рентгенографию органов грудной клетки) трудно.

С учетом указанных фактов и полученных нами результатов исследования, можно считать определение hsCRP и Ф в периоперационном периоде у данных пациентов информативным для прогнозирования и диагностики развития послеоперационного перикардита.

Своевременная диагностика пневмонии у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде также представляет трудности. Клинические проявления пневмонии, например, одышка, могут быть расценены как признаки СН. На фоне проводимой антибиотикотерапии показатели периферической крови (количество лейкоцитов, показатели лейкоцитарной формулы) могут быть в пределах РИ, лихорадка может отсутствовать. Рентгенография органов грудной клетки не всегда позволяет оценить состояние легочного рисунка за счет высокого стояния купола диафрагмы и тяжести состояния больного.

Установлено, что у пациентов, оперированных по поводу ХРБС с осложненным послеоперационным периодом пневмонией, значения Ил-6, hsCRP и Ф достоверно выше, чем у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. Определение Ил-6 в 1-е сутки после вмешательства, hsCRP и Ф на 3-и сутки у пациентов с ХРБС позволяет прогнозировать и диагностировать развитие пневмонии.

У больных, оперированных по поводу ИБС на фоне COVID-19 определение Ил-6, hsCRP и Ф на 6-е сутки после операции на открытом сердце позволяет диагностировать развитие вирусной пневмонии на основании того, что значения этих маркеров на этом этапе послеоперационного периода вы-

ше, чем у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода.

Полученные данные позволяют утверждать, что Ил-6, hsCRP и Ф являются предикторами развития пневмонии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов. Определение Ил-6, hsCRP и Ф информативно для своевременной диагностики пневмонии и в послеоперационном периоде.

При том, что дооперационные значения Ил-6 и hsCRP у больных с ИБС и ИМН позволяют прогнозировать развитие ССО в раннем послеоперационном периоде, использование этих показателей в клинической практике вне хирургического вмешательства для прогнозирования развития ССО, на наш взгляд, нецелесообразно, так как значения Ил-6, hsCRP у больных с ИБС и ИМН могут отражать выраженность атеросклеротических изменений в кровеносном русле, а не тяжесть гемодинамических нарушений (СН и НК).

Показано, что изучение значений PLT, АТ III, ФМ и ДД в послеоперационном периоде у пациентов с ГИТ II после коррекции ВПС на фоне антикоагулянтной терапии крайне важно для оценки ее эффективности и безопасности применения, прогнозирования развития тромбозов и кровотечений, а также неблагоприятного исхода заболевания. Установлено, что, чем ниже показатели ФМ и ДД и чем выше значения PLT, АТ III у больных с ГИТ II типа, тем с большей долей вероятности можно прогнозировать благоприятное течение заболевания, т.е. выздоровление.

На основании полученных данных были разработаны и внедрены в лечебную практику способы прогнозирования развития летального исхода у реанимационных пациентов кардиохирургического профиля, оценки эффективности и безопасности использования новых антикоагулянтов при ГИТ II типа (рисунок 42).



Рисунок 42 – Алгоритм оценки эффективности и безопасности использования фондапаринукса натрия у кардиохирургических больных с ГИТ II типа

На сегодняшний день основными направлениями здравоохранения являются предиктивная и персонализированная медицина. Проведенное нами исследование позволило не только определить высокоинформативные предикторы ранних послеоперационных осложнений, но и персонализировать их применение для пациентов по уровням предикторов каждой нозологической формы.

Таблица 54 – Перечень высокоинформативных предикторов

Нозология	Показатель	Осложнения, исход	Вероятность развития осложнения (неблагоприятного исхода) при значениях
Дооперационный этап			
ИБС и ПАЛЖ	NT-proBNP	ССО	более 1592 пг/мл
ИБС и ИМН	NT-proBNP	ССО	более 985 пг/мл
	Ил-6		более 6,08 пг/мл
	hsCRБ		более 6,11 мг/л
ИБС и СД 2 типа	HbA _{1c}	ИОХВ	более 7,3%
ИЭ	Ф	перикардит	более 380 нг/мл
	hsCRБ		более 34 мг/л
Ранний послеоперационный период			
ИЭ	Ф	перикардит	более 728 нг/мл
	hsCRБ		более 98 мг/л
ХРБС	Ил-6	бактериальная пневмония	более 80 пг/мл
	hsCRБ		более 102 мг/л
	Ф		более 380 нг/мл
ИБС и ИМН	Ил-6	неблагоприятный исход лечения	более 250 пг/мл
	hsCRБ		более 120 мг/л
	Ф		более 500 нг/мл
ВПС и ГИТ II типа	PLT	тромбозы, кровотечения, неблагоприятный исход лечения	менее 38,25*10 ⁹ /л
	АТ III		менее 54,25%
	ФМ		более 53,69 мкг/мл
	ДД		более 4,03мкг/мл

Использование предикторов в клинической практике позволит своевременно прогнозировать осложнения, а, следовательно, уменьшить частоту их развития и улучшить качество оказания медицинской помощи кардиохирургическим больным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЗ продолжают оставаться причиной высокой смертности и инвалидизации во всем мире. По данным Л.А. Бокерия и других авторов в нашей стране смертность от ССЗ достигает 40%, а в последний год превысила этот показатель. Развитие сердечно-сосудистой хирургии и смежных с ней специальностей улучшило качество жизни кардиологических больных. Однако частота развития послеоперационных осложнений (до 28%) снижает потенциальную эффективность важной медицинской отрасли. Частыми причинами их развития могут быть неадекватное прогнозирование и несвоевременная диагностика ССО.

Наиболее грозными осложнениями после операций на сердце являются нарушения ритма сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда. Летальность ССО при них превышает 20% и не имеет тенденции к снижению [Л.А. Бокерия и соавт., 2019; М.М. Алшибая и соавт., 2014].

Биохимическим маркером СН является NT-proBNP [Е.В. Базаева и соавт., 2017; M Mukoyama et al., 1991]. В литературе имеются данные о предиктивном значении NT-proBNP у пациентов с ИБС, фибрилляцией предсердий, острым коронарным синдромом. [С.Ю. Волкова и соавт., 2008; И.Н. Федотова и соавт., 2013; А.З. Жолбаева и соавт., 2015; А.С. Драганова и соавт., 2020; Р.М. McKie et al., 2010; С. Bosseau et al., 2015].

У пациентов с осложненной формой ИБС прогностическое значение этого пептида не изучалось. Для определения хирургической тактики лечения и снижения частоты развития послеоперационных ССО у пациентов данной группы необходимо определить пороговые значения дооперационных уровней NT-proBNP.

Сахарный диабет 2 типа является пандемией 21 века и у большинства пациентов с ИБС является сопутствующей патологией. Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний у больных ИБС и СД 2 типа состав-

ляет около 30% и считается, что СД является предиктором развития послеоперационных инфекций.

Для диагностики и оценки эффективности проводимого лечения СД используется HbA_{1c} . В литературе имеются данные о прогностическом значении дооперационных уровней HbA_{1c} при развитии послеоперационных сердечно-сосудистых и инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов с ИБС и СД [Н.А. Безденежных и соавт., 2016; С. Tennyson et al., 2013; S. Surer et al., 2016]. Однако пороговые значения его неоднозначны. Это обусловлено длительностью СД 2 типа у больных ИБС, тяжестью поражения коронарного русла и степенью компенсации СД, наличием сопутствующей патологии (ожирение, нарушение липидного обмена, артериальная гипертензия, почечная патология). Для определения интра- и послеоперационной тактики лечения и снижения частоты развития послеоперационных инфекций у пациентов с ИБС и СД 2 типа необходимо уточнить пороговые значения дооперационных уровней HbA_{1c} .

Частота развития экссудативного перикардита после операций на сердце составляет до 3% от общего количества осложнений. Диагностика перикардита основана на клинических и инструментальных данных пациента. Клиническими проявлениями перикардита являются признаки СН и ДН (дыхательная недостаточность). Как правило, заподозрить развитие перикардита у кардиохирургических больных на основании клинических проявлений бывает сложно [Н.Ю. Драненко, 2013]. Инструментальные методы исследования (эхокардиография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография) имеют важное значение в диагностике патологического процесса. Но прежде, чем их назначить, необходимо заподозрить его развитие. Несвоевременная диагностика перикардита может привести к тампонаде сердца и гибели пациента. Таким образом, в арсенале врача нет инструментов для адекватного прогнозирования и своевременной диагностики перикардита у больных, оперированных по поводу осложнения ИЭ.

Частота развития пневмонии после операций на сердце составляет до 6% от общего количества осложнений [Д.А. Попов, 2014]. Диагностика ее осуществляется на основании результатов клинических, инструментальных и лабораторных исследований. У реанимационных пациентов кардиохирургического профиля признаки ДН (одышка) могут наблюдаться без пневмонии. В то же время лихорадки у пациентов с пневмонией на фоне антибиотикотерапии может и не быть. Рентгенография органов грудной клетки из-за высокого стояния диафрагмы у реанимационных пациентов не позволяет выявить изменения в легких в 100% случаев [Г.А. Бояринов и соавт., 2013]. Лабораторные исследования, используемые для диагностики пневмонии, малоинформативны на фоне антибиотикотерапии [Д.А. Попов и соавт., 2017].

В литературе имеются данные о прогностическом и диагностическом значении маркеров воспалительного ответа в развитии инфекции, ССО, полиорганной недостаточности, тромбозов и кровотечений [М.А. Бабаев и соавт., 2013; А.С. Головкин и соавт., 2014; В.Е. Шкорик, 2017]. В ходе исследований установлены общие для всех осложнений патогенетически значимые предикторы – Ил-6 и СРБ [И.В. Логачева и соавт., 2009; М.И. Нажева и соавт., 2015]. В то же время авторы указывают на их низкую специфичность в развитии этих осложнений [M. Beghetti et al., 2003; R.W. Watkin et al., 2007; I.S. Uear et al., 2014; F. Meng et al., 2017] и рекомендуют использовать их в комплексе с другими показателями воспалительного ответа. Для повышения прогностической и диагностической значимости было решено изучить уровни Ил-6 и СРБ в комплексе с маркером тканевой деструкции (Ф) у кардиохирургических пациентов с разными по этиологии ССЗ и послеоперационными осложнениями.

НФГ используется в кардиохирургии на всех этапах лечения для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. На фоне лечения НФГ высока вероятность развития ГИТ II типа от 1 до 5% [О.В. Дымова и соавт., 2017]. Несмотря на низкий процент, ее развитие сопровождается тяжелыми, фатальными осложнениями. Отечественные и зарубежные сообще-

ства по гемостазу и тромбозу при развитии ГИТ II типа рекомендуют отмену НФГ и назначать новые антикоагулянты, не дающие перекрестных реакций с тромбоцитами. В качестве альтернативного антикоагулянта рекомендуют использовать фондапаринукс натрия. Представляет интерес оценить эффективность и безопасность использования новых антикоагулянтов у детей с ГИТ II типа после коррекции ВПС с помощью показателей гемостаза.

Однако имеются единичные данные о развитии геморрагических осложнений у пациентов с низкой массой тела и почечной недостаточностью на фоне применения фондапаринукса натрия [Н. Choi et al., 2019]. В связи с этим поиски «идеальных» антикоагулянтов продолжаются.

Все перечисленное выше послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого явилось формирование группы патогенетически обоснованных молекулярных показателей - предикторов осложнений раннего послеоперационного периода у кардиохирургических больных для оптимизации тактики лечения.

Для ее реализации было изучено значение: дооперационных уровней NT-proBNP у пациентов с осложненными формами ИБС; дооперационных уровней HbA_{1c} у пациентов с ИБС и СД 2 типа; маркеров воспалительного ответа у пациентов, оперированных по поводу ИЭ, ХБРС, осложненной формы ИБС (ИБС и ИМН), ИБС на фоне COVID-19; значение показателей гемостаза в оценке эффективности и безопасности использования новых антикоагулянтов у пациентов с ГИТ II типа.

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 (таблица 7).

У пациентов с ИБС и ИМН - в диапазоне от 779 до 5554 пг/мл при среднем значении $2342,27 \pm 318,35$ пг/мл (таблица 13).

Дооперационные уровни NT-proBNP у больных с осложнёнными формами ИБС сопоставили с послеоперационным развитием ССО. Результаты показали, что чем выше дооперационный уровень пептида, тем чаще частота развития послеоперационных ССО (таблица 20, 21). Корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь между дооперационным уровнем пептида с развитием послеоперационных ССО, установив сильную положительную связь между изучаемыми показателями ($r=+0,78$, $p<0,01$).

Для подтверждения предиктивного значения в развитии послеоперационных ССО и определения пороговых значений NT-proBNP провели ROC-анализ. Площадь ROC-кривой для дооперационных уровней NT-proBNP у больных с ИБС и ПАЛЖ составила 0,89, чувствительность – 95%, специфичность – 91%, пороговое значение 1592 пг/м; у больных с ИБС и ИМН составила 0,91, чувствительность – 94%, специфичность – 89%, пороговое значение 985 пг/мл (таблица 22, рисунок 12).

Таким образом, дооперационный уровень NT-proBNP у больных с осложненными формами ИБС является достоверным высокоинформативным предиктором развития послеоперационных ССО.

При изучении HbA_{1c} 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% (таблица 23). Сопоставление их с течением послеоперационного периода при развитии инфекционно-воспалительных заболеваний позволило установить, что чем выше дооперационный уровень пептида, тем чаще частота развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений (таблица 27). Корреляционный анализ выявил умеренную положительную связь между дооперационным уровнем пептида с развитием послеоперационного осложнения ($r=+0,42$, $p<0,01$). ROC-анализ подтвердил предиктивное значения HbA_{1c} в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний и его пороговые значения (таблица 29). Площадь ROC-кривой для

дооперационных уровней HbA_{1c} у больных с ИБС и СД 2 типа составила 0,89, чувствительность – 86%, специфичность – 83,5%, пороговое значение 7,3% (таблица 29, рисунок 17).

Таким образом, HbA_{1c} у больных ИБС и СД 2 типа при значении более 7,3% является высокоинформативным предиктором развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

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 и СОЭ) определяли Ф в двух группах, сформированных по течению послеоперационного периода:

1-я - пациенты с неосложненным послеоперационным периодом;

2-я - пациенты с осложненным послеоперационным периодом (экссудативный перикардит) с благоприятным исходом.

Дооперационные значения Ф и hsCRP у пациентов с подострым ИЭ были достоверно выше значений контрольной группы, что указывало на активность инфекционно-воспалительного процесса (таблица 30, 31).

Динамика изменения Ф и hsCRP в послеоперационном периоде у пациентов 1-й и 2-й групп имела общие закономерности: повышение в 1-е сутки после оперативного вмешательства, на 3-и сутки сохранялась тенденция к увеличению значений изучаемых показателей с достижением максимальных значений, на 6-е и последующие сутки отмечалось снижение и к 12-м суткам послеоперационного периода значения Ф и hsCRP достигали РИ (таблица 30, 31, рисунок 18, 19). Повышение уровня Ф и hsCRP в 1-е сутки после оперативного вмешательства обусловлено усилением активности воспалительного ответа в ответ на хирургическую травму. Снижение на 6-е и последующие сутки – регрессией воспалительного ответа и восстановлением процессов репарации.

У пациентов 2-й группы с экссудативным перикардитом на всех этапах лечения значения Φ и hsCRP были достоверно выше значений 1-й группы. Максимальные статистически значимые различия были обнаружены при поступлении и на 3-и сутки послеоперационного периода (таблица 30, 31, рисунок 18, 19). Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между значениями Φ , hsCRP и развитием экссудативного перикардита.

Дооперационные значения Φ у пациентов 1-й и 2-й групп были в пределах РИ, несмотря на наличие инфекционно-воспалительного процесса у пациентов с ИЭ. В послеоперационном периоде изменения значений были статистически незначимы и в пределах РИ (таблица 32, рисунок 20). У пациентов 2-й группы отмечалось статистически значимое повышение Φ на 3-и сутки после оперативного вмешательства, на 6-е, 9-е - отмечалось его достоверное повышение и к 12-м суткам снижение до РИ.

У пациентов 1-й группы дооперационные значения количества лейкоцитов, несмотря на активность инфекционно-воспалительного процесса, были в пределах РИ с достоверным повышением в 1-е сутки после операции с последующим снижением (с 3-х суток) до РИ. У пациентов 2-й группы при поступлении в стационар значения количества лейкоцитов были в 2 раза выше значений 1-й группы. В 1-е сутки после клапанной коррекции наблюдалось достоверное повышение их по сравнению с дооперационными значениями, с 3-х суток отмечалось достоверное снижение, достигшее РИ к 12-м суткам (таблица 33, рисунок 21).

Дооперационные значения СОЭ в исследуемых группах были достоверно выше значений контрольной группы. В 1-е сутки после операции отмечалось достоверное увеличение значений СОЭ по сравнению с исходными значениями, высокие значения СОЭ сохранялись весь послеоперационный период (таблица 34).

Статистически значимые изменения выявлены при изучении периоперационных значений Φ и hsCRP у больных, оперированных по поводу ИЭ. Корреляционный анализ показал положительную умеренную связь между Φ

и hsCRP ($r=+0,56$, $p<0,01$). Результат анализа свидетельствует о связи обоих маркеров с развитием воспалительного ответа и о диагностическом значении определения Ф у пациентов с ИЭ.

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:

- 1-я - пациенты с неосложненным послеоперационным периодом;
- 2-я - пациенты с осложненным послеоперационным периодом (пневмония) с благоприятным исходом.

Дооперационные уровни Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов, оперированных по поводу ХРБС не отличались от значений контрольной группы и находились в пределах РИ (таблица 36, 37, 38, рисунок 24, 25, 26), что свидетельствовало об отсутствии инфекционно-воспалительного процесса.

У пациентов 1-й группы в 1-е сутки после оперативного вмешательства отмечалось повышение изучаемых показателей, что указывало на развитие воспалительного ответа на хирургическую травму. Снижение на 3-и и последующие сутки после оперативного вмешательства обусловлено снижением проявлений воспалительного ответа и усилением процессов репарации. Значения Ил-6, hsCRP и Ф на 12-е сутки достигали исходных значений, не отличались от значений контрольной группы и были в пределах РИ, что свидетельствует о неосложненном течении послеоперационного периода и благоприятном исходе.

У пациентов 2-й группы в 1-е сутки после клапанной коррекции отмечается статистически значимое повышение Ил-6, hsCRP и Ф. На 3-и сутки сохраняется тенденция к их повышению, особенно Ил-6, в отличие от пациентов 1-й группы, у которых на 3-и сутки констатировано снижение данного показателя. Максимальные значения Ил-6 на 3-и сутки и hsCRP, и Ф на 6-е сутки послеоперационного периода свидетельствовали о риске развития послеоперационной пневмонии (таблица 36, 37, 38, рисунок 24, 25, 26). Установлены корреляции между изучаемыми показателями: положительная сильная связь между Ил-6 и hsCRP ($r=+0,95$, $p<0,01$); положительная сильная связь между Ил-6 и Ф ($r=+0,96$, $p<0,01$); положительная сильная связь между hsCRP и Ф ($r=+0,97$, $p<0,01$).

Таким образом, значения Ил-6 более 80 пг/мл, hsCRP - 102 мг/л и Ф - 380 нг/мл на 3-и сутки 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 значение Ф, Ил-6 и hsCRP было изучено в трех группах: 1-я – пациенты с неосложненным послеоперационным периодом; 2-я - пациенты с осложненным послеоперационным периодом (ССО) с благоприятным исходом; 3-я - пациенты с осложненным послеоперационным периодом (ССО) и неблагоприятным исходом.

У пациентов 1-й группы изучаемые показатели при поступлении в стационар были в пределах РИ. У пациентов с осложненным послеоперационным периодом (2-й и 3-й групп) дооперационные уровни Ил-6 и hsCRP были статистически выше значений в 1-й группы, что указывало на активность атеросклеротического процесса в коронарных сосудах (таблица 39, 40, 41, рисунок 27, 28, 29).

У пациентов 2-й и 3-й групп была зарегистрирована достоверная связь между дооперационными значениями Ил-6, hsCRP и риском развития ССО (таблица 39, 40, 41, рисунок 27, 28, 29). 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.

У пациентов 3-й группы значения Ил-6, hsCRP на всех этапах лечения были достоверно выше значений 1-й и 2-й групп (таблица 39, 40, 41, рисунок 27, 28, 29). На 3-и сутки отмечались максимальные значения, которые были связаны с неблагоприятным исходом хирургического лечения. 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. Корреляционный анализ выявил умеренные положительные взаимосвязи между маркерами воспалительного ответа и развитием послеоперационных ССО.

Дооперационный уровень Ф в исследуемых группах был в пределах РИ (таблица 41, рисунок 29). 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.

Представляло интерес изучить значение Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов ИБС, оперированных на фоне COVID-19.

В 1-ю группу вошли пациенты ИБС с неосложненным послеоперационным периодом, во 2-ю – пациенты осложненным послеоперационным периодом – послеоперационной COVID-19 ассоциированной пневмонией.

Дооперационные уровни Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов 1-й и 2-й групп не отличались от значений контрольной группы и находились в пределах РИ (таблица 42, 43, 44), что свидетельствовало об отсутствии инфекционно-воспалительного процесса. У пациентов 1-й группы в 1-е и 3-и сутки после оперативного вмешательства отмечалось повышение изучаемых показателей, что указывало на развитие СВО в ответ на хирургическую травму. Снижение

на 6-е и последующие сутки после оперативного вмешательства обусловлено снижением воспалительного ответа и усилением процессов репарации.

У пациентов 2-й группы динамика изменения Ил-6 на 3-и сутки послеоперационного периода, hsCRP и Ф на 6-е сутки послеоперационного периода диаметрально противоположна, что свидетельствовало о развитии COVID-19 ассоциированной пневмонии (таблица 42, 43, 44). Значения Ил-6 более 100 пг/мл на 3-и сутки послеоперационного периода, hsCRP - 400 мг/л, и Ф - 100 нг/мл на 6-и сутки послеоперационного периода являются статистически значимыми диагностическими критериями развития пневмонии.

С учетом эпидемиологической обстановки (сохраняющуюся на протяжении более 2-х лет пандемию COVID-19) определение Ил-6, hsCRP и Ф у пациентов ИБС должны быть использованы в мониторинге течения послеоперационного процесса, так как повышенная продукция изучаемых показателей коррелирует с развитием пневмонии.

Нефракционированный гепарин (НФГ) используется в кардиохирургии на всех этапах лечения для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. На фоне его применения частота развития ГИТ II типа составляет от 1 до 5%. Рекомендуют для лечения ГИТ II типа 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 ВПС.

В наблюдение вошли 42 ребенка, которые в зависимости от используемой терапии представлены 2-мя группами:

1-я группа (сравнения) детей (n=20) с ГИТ II типа после коррекции ВПС, получавших НФГ; 2-я группа детей (n=22) с ГИТ II типа после коррекции ВПС, получавших фондапаринукс натрия.

На фоне терапии фондапаринуксом натрия (таблица 50, рисунок 30, 31, 32, 33) наблюдалось восстановление количества тромбоцитов 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 (таблица 46, рисунок 30, 31, 32, 33).

Кроме того, у детей 1-й группы на фоне терапии НФГ были диагностированы новые случаи тромбоэмболических и геморрагических осложнений (таблица 45, 48, 52), повлиявшие на течение послеоперационного периода, который осложнился сердечной и дыхательной недостаточностью, инфекционно-воспалительными процессами, почечно-печеночной недостаточностью. В тоже время у детей 2-й группы на фоне применения фондапаринукса натрия тромбы регрессировали, новых случаев тромбоэмболических осложнений не выявлено (таблица 49, 52).

Динамика изменения показателей гемостаза выявила преимущество использования фондапаринукса натрия по сравнению с НФГ у детей с ГИТ II типа после хирургического вмешательства (2-я группа).

Кроме того, определение показателей гемостаза у детей с ГИТ II имело прогностическое значение благоприятного исхода (рисунок 30, 31, 32, 33).

Таким образом, определение показателей гемостаза у пациентов с ГИТ II типа после коррекции ВПС, получающих современные антикоагулянты, позволяет оценить их эффективность и безопасность применения, при необходимости провести коррекцию антикоагулянтной терапии и оценить исход заболевания.

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 Re31 – на количественные и качественные характеристики тромбоцитов крыс в условиях гипоксии.

У животных 1-й группы на фоне использования ДНК аптамера отмечалось снижение количества тромбоцитов и нормализация качественных характеристик тромбоцитов. У животных 2-й группы на фоне использования фондапаринукса натрия наблюдалось снижение количества тромбоцитов. И,

в то же время, повышение качественных характеристик тромбоцитов, указывало на усиление агрегационной функции тромбоцитов и риск развития тромбоэмболических осложнений (таблица 53).

Таким образом, сравнительный анализ изменения количества тромбоцитов и их качественных характеристик при использовании обоих синтетических антикоагулянтов показал достоверный положительный эффект обоих с более высокой эффективностью ДНК-аптамера RE 31 по сравнению с фондапаринуксом натрия.

Проведенное нами исследование позволило:

1. Определить высокоинформативные предикторы ССО у больных с осложненной формой ИБС (NT-proBNP), экссудативного перикардита у больных ИЭ (Ф и hsCRP), инфекционно-воспалительных заболеваний (HbA_{1c}, 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.

Полученные результаты позволили сформулировать объективные выводы.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что NT-proBNP - аминоконцевой фрагмент про-мозгового 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_{1c} - гликированного гемоглобина – в качестве предиктора послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных с ИБС и СД 2 типа. Определено пороговое значение (cut off) HbA_{1c} у этих пациентов, которое составило 7,3%. Дооперационный уровень HbA_{1c} 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 Re31 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 RE31 по сравнению с фондапаринуксом натрия.

6. Подтверждена патогенетическая 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_{1c} и частотой развития инфекций у больных ИБС и СД 2 типа.

б) Установлены умеренные положительные корреляции между маркерами СВО (Ил-6, hsCRP и Ф) и частотой развития пневмоний у больных ХРБС; умеренные положительные корреляции между маркерами СВО (Ил-6, hsCRP) и частотой развития ССО у больных ИБС и ИМН; умеренные положительные корреляции между маркерами СВО (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_{1c} - 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_{1c}. К пациентам с дооперационным уровнем HbA_{1c} 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).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-Ха	- анти-Ха активность
АТ III	- антитромбин III
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВПС	- врожденные пороки сердца
ВО	- воспалительный ответ
ГИТ	- гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ДД	- Д-димер
ДН	- дыхательная недостаточность
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИК	- искусственное кровообращение
Ил-6	- интерлейкин-6
ИМН	- ишемическая митральная недостаточность
ИОХВ	- инфекция в области хирургического вмешательства
ИЭ	- инфекционный эндокардит
КДОЛЖ	- конечно-диастолический объем левого желудочка
КСОЛЖ	- конечно-систолический объем левого желудочка
КТ	- компьютерная томография
КШ	- коронарное шунтирование
ЛЖ	- левый желудочек
МК	- митральный клапан
МН	- митральная недостаточность
МНО	- международное нормализованное отношение
НМГ	- низкомолекулярный гепарин
НФГ	- нефракционированный гепарин
НК	- недостаточность кровообращения
ОКС	- острый коронарный синдром
ПАЛЖ	- постинфарктная аневризма левого желудочка
ПВ	- протомбиновое время

ПИВО	- послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РИ	- референтный интервал
СД	- сахарный диабет
СДЛА	- систолическое давление в легочной артерии
СН	- сердечная недостаточность
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТК	- трикуспидальный клапан
ТЭЛА	- тромбоэмболия легочной артерии
ФИЛЖ	- фракция изгнания левого желудочка
Фг	- фибриноген
Ф	- ферритин
ФК	- функциональный класс
ФМ	- фибрин-мономер
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ХРБС	- хроническая ревматическая болезнь сердца
ЭКГ	- электрокардиография
ЭхоКГ	- эхокардиография
APACHE II	- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BNP	- мозговой натрийуретический пептид
COVID-19	- CoronaVirus Disease, короновирусная инфекция 2019 года
CV	- коэффициент вариации
EuroScore	- European Score for Cardiac Operative Risk Evaluation
HbA _{1c}	- гликированный гемоглобин
hsCRP	- высокочувствительный С-реактивный белок
NYHA	- New York Heart Association

NT-proBNP	- aminotерминальный фрагмент про-омозгового натрийуретического пептида типа В
NP	- натрийуретический пептид
proBNP	- промозговой натрийуретический пептид
p	- достоверность
SARS-CoV-2	- severe acute respiratory syndrome related coronavirus 2
PLT, 10 ⁹ /л	- количество тромбоцитов (тромбоциты)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айнетдинова, Д.Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов // Кардиология. – 2008. – Т. 48. – № 6. – С. 35–39.
2. Акчурин, Р.С. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца / Р.С. Акчурин, Э.Е. Власова, К.В. Мершин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – № 1. – С. 14 – 19.
3. Алан, Г.Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г.Б. Алан. – М.: Лабора, 2013. – 1280 с.
4. Алиева, А.М. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т.8. – № 5. – С. 333–345.
5. Алиева, А.М. Натрийуретические пептиды: использование в современной кардиологии / А.М. Алиева // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 1. – С. 26–30.
6. Анти тромботическая терапия фондапаринуксом при интервенционной стратегии лечения острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST. / S.R. Menta, W.E. Boden, J.W. Eikelboom [et al.] // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – № 1. – С. 6–15.
7. Алтынбаев, Р.Р. Инфекционный эндокардит как самостоятельное заболевание и как форма сепсиса / Р.Р. Алтынбаев, Ю.А. Шаров // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37. – № 1S1. – С. 19–22.
8. Алшибая, М.М. Хирургическое лечение молодых больных с постинфарктной аневризмой сердца / М.М. Алшибая, С.А. Виципанов, А.С.

Вищипанов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 2. – С. 41–43.

9. Антропова, И.П. Молекулярные маркеры системы гемостаза после эндопротезирования крупных суставов на фоне антитромботической профилактики низкомолекулярным гепарином / И.П. Антропова, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно [и др.] // Гений ортопедии. – 2010. – № 3. – С. 120–124.

10. Афанасьева, А.А. Состояние системы гемостаза у больных сепсисом / А.А. Афанасьева, С.В. Матросова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 78–81.

11. Афанасьева, А.В. Изучение динамики сывороточных белков «зоны беременности» и С-реактивного белка в послеоперационном периоде у беременных и гинекологических больных / А.В. Афанасьева, Д.М. Никулина, Л.П. Старичкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1976. – № 8. – С. 63.

12. Бабаев, М. А. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения / М.А. Бабаев, А.А. Еременко, Н.М. Минболатова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2013. – № 2. – С. 119–123.

13. Бабокин, В.Е. Тактика хирургического лечения больных ИБС с постинфарктными аневризмами сердца / В.Е. Бабокин, И.Н. Ворожцова, И.Л. Буховец [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2004. – Т. 19. – № 4. – С. 119–122.

14. Бадыков, И.И. Оценка интегральных показателей эндогенной интоксикации и фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом / И.И. Бадыков, А.В. Шестаков, А.П. Годовалов [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2016. – № 4. – С. 146–147.

15. Байракова, Ю.В. Динамика С-реактивного белка в процессе шунтирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Груздева О.В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–6.

16. Базаева, Е.В. Диагностическая значимость биохимических маркеров при хронической сердечной недостаточности со сниженной, пограничной и сохраненной функцией выброса левого желудочка / Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А. [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57. – № 3. – С. 39–45.

17. Барбараш, Л.С. Возможность модифицированной шкалы EURO SCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Л.С. Барбараш, К.С. Шафранская, С.В. [и др.] / Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 2. – С. 52–56.

18. Барбараш, О.Л. Роль С-реактивного белка и полиморфизм его гена-кандидата в развитии госпитальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после проведения коронарного шунтирования / О.Л. Барбараш, Ю.В. Байракова, А.В. Понасенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 10. – С. 54–60.

19. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.

20. Безденежных, Н.А. Пациенты с сахарным диабетом и реваскуляризации миокарда с позиции доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 2. / Н.А. Безденежных, А.Н. Сумин, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 5. – С. 146–152.

21. Безденежных, Н.А. Пациенты с сахарным диабетом и реваскуляризации миокарда с позиции доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1 / Н.А. Безденежных, А.Н. Сумин, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 4. – С. 105–113.

22. Безденежных, Н.А. Реваскуляризация миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2 типа / Н.А. Безденежных, А.Н. Сумин // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 6. – С. 471–478.

23. Беганская, Л.А. Современная лабораторная диагностика инфекционного эндокардита с позиции доказательной медицины / Л.А. Беганская, А.П. Ройтман, А.В. Бугров [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – № 6(303). – С. 11–19.
24. Беганская, Л.А. Роль современных маркеров системного воспаления в диагностике и прогнозировании течения инфекционного эндокардита / Л.А. Беганская, А.П. Ройтман, А.Г. Морозов [и др.] // Лабораторная служба. – 2017. – № 2. – С. 7–14.
25. Березикова, Е.Н. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности [и др.] / Е.Н. Березикова, М.Г. Пустоветова, С.Н. Ефремов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – Т. 16. – № 3. – С. 57–60.
26. Берштейн, Л.Л. Прогноз неблагоприятной динамики фракции выброса левого желудочка в постинфарктном периоде / Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков, А.Ю. Вишневский [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 2(22). – С. 40–43.
27. Бикташева, Л.З. Тромбоцитопения как предиктор осложнений у детей после вмешательств на сердце / Л.З. Бикташева // Трансляционная медицина. – 2015. – № S2. – С. 10–11.
28. Бокерия, Л.А. Непосредственные результаты хирургического и эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные осложнения, факторы риска, прогноз / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, Б.Г. Алекян [и др.] / Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 41–60.
29. Бокерия, Л.А. Прогнозирование развития фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, М.Д. Алшибая [и др.] / Анналы аритмологии. – 2004. – № 1. – С. 77–86.

30. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия в РФ. 2019 г. / Л.А. Бокерия // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 21. – №S6. – С. 3–4.
31. Бойцов, С.А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действия по снижению смертности в Российской Федерации / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. - №1. – С. 4-9.
32. Борисов, С.Н. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике хронической сердечной недостаточности с сохранной систолической функцией левого желудочка / С.Н. Борисов, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – № 6. – С. 344–349.
33. Бояринов, Г.А. Физико-техническое обеспечение медицинских технологий / Г.А. Бояринов, А.Н. Кузнецов, А.Б. Кузнецов [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 2(26). – С. 169 – 172.
34. Бузиашвили, Ю.И. Прогностические факторы прогрессирования митральной регургитации у больных ишемической болезнью сердца после операции изолированного аортокоронарного шунтирования и в сочетании с хирургической реконструкцией левого желудочка / Ю.И. Бузиашвили, И.В. Кокшенева, Е.М. Хуцураули [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5. – № 5. – С. 12–18.
35. Булашова, О.В. Значение Д-димера в диагностике и прогнозе тромбоэмболических осложнений у кардиологических больных / О.В. Булашова, М.И. Малкова // Новые технологии в медицине. Кардиология. – 2012. – № 5(60). – С. 81–84.
36. Бутров, А.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности низкомолекулярных гепаринов / А.В. Бутров, Е.Н. Кондрашенко // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 1725–1729.
37. Вавилова, Т.В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей / Т. В. Вавилова. – СПб.: Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 2005. – 92 с.

38. Валеева, В.А. Диагностическая ценность маркеров сепсиса на этапах интенсивной терапии / В.А. Валеева, Е.И. Стрельцова, Е.И. Верещагин // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 34–41.

39. Вахненко, Ю.В. Случай диагностики позднего постперикардитомного синдрома после аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования / Ю.В. Вахненко, О.Н. Бруева, И.Е. Доровский // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 87–96.

40. Вершинина, Е.О. Прединдикторы отдаленных неблагоприятных событий после плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. - №4. – С. 46–52.

41. Власов, П.В. Лучевая диагностика острых пневмоний / П.В. Власов // Медицинская визуализация. – 2003. – № 3. – С. 10–19.

42. Волкова, С.Ю. Значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца / С.Ю. Волкова, С.В. Шалаев // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81. – № 5. – С. 30–35.

43. Воробьева, Н.А. Низкомолекулярные гепарины в терапии острого ДВС-синдрома / Н.А. Воробьева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – Т. 34. – № 2. – С. 64–75.

44. Воробьева, Н.А. Определение фибрин-мономера в профилактике и диагностике тромботических осложнений при беременности / Н.А. Воробьева, Ю.М. Звездная, В.С. Власов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 3(67). – С. 41–47.

45. Газиев, М.Р. Динамика параметров иммунной системы у больных хронической ревматической болезнью сердца при стандартной терапии дополнительным применением димефосфона / М.Р. Газиев // Казанский

медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – № 6. – С. 745–749.

46. Гайдуль, К.В. Нозокомиальная пневмония / К.В. Гайдуль, В.Л. Лимонов, В.А. Муконин // Трудный пациент. – 2004. – № 2(9). – С. 33–39.

47. Галстян, Г.М. Гепарининдуцированная тромбоцитопения у онкологических больных с миелотоксической тромбоцитопенией / Г.М. Галстян, И.В. Колосова, С.В. Модел [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – № 3. – С. 53–57.

48. Гельфанд, Б.Р. Нозокомиальная пневмония в отделениях интенсивной хирургии / Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.З. Белоцерковский // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 1. – С. 38–46.

49. Головкин, А.С. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / А.С. Головкин, В.Г. Матвеева, М.В. Хуторная [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 48–55.

50. Горячева, Е.В. Факторы риска резистентности к антиагрегантам у больных ишемической болезнью сердца и хронической ишемией нижних конечностей / Е.В. Горячева, А.Е. Удовиченко, Е.В. Мороз, А.Б. Тагильцев, М.А. Суриков, В.А. Сулимов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 2, №3. – С. 11–13.

51. Гусев, Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение / Е.Ю. Гусев // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1(115). – С. 113–121.

52. Гутор, С.С. Натрийуретический пептид и его предшественники как предикторы прогрессивного послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией / С.С. Гутор, В.А. Казаков, И.В. Суходоло [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 25–30.

53. Данилов, А.И. Современные особенности клинической картины инфекционного эндокардита / А.И. Данилов, Т.А. Осипенкова, И.Н. Нанкевич // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 6–7. – С. 6–8.
54. Данилов, Л.А. Гликированные протеины / Л.А. Данилов / Педиатр. – 2019. – Т. 1. – № 5. – С. 82–87.
55. Дедов, Д.В. Исходы лечения больных ишемической болезнью сердца: результаты комплексного обследования, анализа медицинской документации и качества жизни / Д.В. Дедов, В.П. Мазаев, С.В. Рязанова, А.А. Комков, И.Ю. Евтюхин // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 180.
56. Дементьева, И.И. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Мороз. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 432 с.
57. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК и ОССН / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11. – № 1(59). – С. 3–62.
58. Драганова, А.С. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А.С. Драганова, Е.А. Полякова, О.Д. Белева [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 3. – С. 30–41.
59. Драненко, Н.Ю. Постперикардотомный синдром: механизмы патогенеза и критерии диагноза / Н.Ю. Драненко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – № 4. – С. 42–49.
60. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, В.П. Свирин. – Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
61. Дымова, О.В. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа – проблемы современной диагностики / О.В. Дымова, А.А. Еременко, М.А. Бабаев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т.

10. – № 6. – С. 70–75.

62. Жарков, П.А. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови / П.А. Жарков, Д.С. Морозова, Д.А. Гобадзе [и др.] // Онкогематология. – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 20–29.

63. Жернякова, А.А. Факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитопении / А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич, В.А. Шуваев [и др.] // Онкогематология. – 2017. – Т. 2. – № 2. – С. 30–37.

64. Жолбаева, А.З. Молекулярные механизмы фибрилляций предсердий: в поиске «идеального» маркера / А.З. Жолбаева, А.Е. Табина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – № 2. – С. 40–53.

65. Зыков А.В. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с инфекционным эндокардитом разной степени активности / А.В. Зыков // Тезисы научно-практической конференции, посвященной 40-летию сердечно-сосудистой хирургии в главном военном клиническом госпитале им. Академика Н.Н. Бурденко. – 2015. – С. 46.

66. Зыков, А.В. Маркер NT-proBNP и его прогностическая значимость в определении миокардиальной слабости после операций по поводу митральной недостаточности / А.В. Зыков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2016. – Т. 17. – № 6. – С. 32.

67. Зыков, А.В. Возможности предоперационного прогнозирования осложнений у больных с выраженной митральной недостаточностью / А.В. Зыков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 3. – С. 101–112.

68. Зарудский, А.А. Инфекционный эндокардит на современном этапе: клинико-эпидемиологическая характеристика заболевания / А.А. Зарудский, И.И. Кривошапова, Е.И. Присяжнюк [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С.18.

69. Исламова, М.Р. Значение дисфункции правого желудочка,

правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: Роль эхокардиографии / М.Р. Исламова, П.В. Лазарев, А.Ф. Сафаров, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 5. – С. 82–90.

70. Каргальцева, Н.М. Маркеры воспаления и инфекция кровотока (обзор литературы) / Н.М. Каргальцева, В.И. Кочеровец, А.Ю. Миронов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – № 7. – С. 435–442.

71. Казаева, Н.А. Неспецифическое воспаление у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца в течение года после операции на клапанах сердца / Н.А. Казаева, С.Г. Суджаева, Т.С. Губич [и др.] // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 36–46.

72. Камилова, У.К. Способ прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / У.К. Камилова, З.Д. Расулова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 36а–36b.

73. Камышников, В.С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга / В.С. Камышников. – Минск.: БелМАПО, 2013. – 512 с.

74. Кашаев, М.Ш. Лечение тромбоза глубоких вен на фоне гепарин-индуцированной тромбоцитопении / М.Ш. Кашаев, Ф.Ф. Фархутдинов, И.А. Таймасова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – № 4 (70). – 79–83.

75. Кащенко, В.А. Тромбоцитопения у хирургических больных. Можно ли предотвратить осложнения, применив оригинальное правило диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении / В.А. Кащенко, С.Н. Семиголовский, Н.Ю. Семиголовский // Клиническая больница. – 2017. – № 1. – С. 28–32.

76. Кивва, В.Н. Патогенез сердечной недостаточности / В.Н. Кивва, Т.Н. Абрамова // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4. – № 1. – С. 73–81.
77. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 800 с.
78. Козлов, И.А. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение / И.А. Козлов, И.Е. Харламова // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 1. – С. 89–97.
79. Козлов, И.А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинико-функционального обследования кардиохирургических больных / И.А. Козлов, И.Е. Харламова, Л.А. Кричевский // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 3. – С. 24–28.
80. Козминский, А.Н. Недостатки обследования пациентов с диагнозом «Хроническая сердечная недостаточность» в амбулаторных условиях по данным регистра Рекваза / А.Н. Козминский, А.Н. Воробьев, М.М. Лукьянов [и др.] // Сборник тезисов Сердечная недостаточность. – 2015. – Т. 16. – № 1. – С. 92.
81. Комаров, Р.Н. Синдром перикардального выпота и тампонада сердца после открытых хирургических вмешательств / Р.Н. Комаров, Н. Курасов, А.М. Исмаилбаев [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28. – № 5. – С. 577–590.
82. Константинова, М. Контроль гемостаза при профилактике тромбозов низкомолекулярными гепаринами у онкогинекологических больных / М. Константинова // Врач. – 2008. – № 4. – С. 30–32.
83. Королева, И.М. Спиральная и мультиспиральная компьютерная томография в диагностике тромбоэмболии легочной артерии / И.М. Королева // Медицинская визуализация. – 2013. – № 2. – С. 50–4.
84. Котляров, П.М. Дифференциальная рентгенодиагностика диффузных заболеваний легких / П.М. Котляров, А.Л. Юдин, С.Г. Георгиади // Медицинская визуализация. – 2003. – № 4. – С. 20–28.

85. Кошелева, Н.А. Современные алгоритмы оценки индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью / Н.А. Кошелева, А.П. Ребров // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11(2). – С. 312–315.

86. Кошкина, Д.Е. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью / Д.Е. Кошкина, А.А. Скворцов, В.Н. Протасов [и др.] // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55. – № 1. – С. 70–76.

87. Кошкина, Д.Е. Терапия больных ХСН, основанная на мониторингировании концентрации натрийуретических пептидов. Характеристика больных и дизайн исследования / Д.Е. Кошкина, А.А. Скворцов, В.Н. Протасов [и др.] // *Сердечная недостаточность*. – 2015. – Т. 16. – № 1. – С. 3–10.

88. Кудыкин, М.Н. Низкомолекулярный гепарин Цибор: опыт применения в хирургической практике / М.Н. Кудыкин // *Амбулаторная медицина. Стационар замещающие технологии*. – 2017. – № 3–4. – С. 60–67.

89. Кузнецов, А.Б. Ранняя диагностика тромбоэмболии легочной артерии (обзор) / А.Б. Кузнецов, Г.А. Бояринов // *Современные технологии в медицине*. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 330–336.

90. Кузнецов, А.Б. Современные возможности лабораторной диагностики неотложных состояний в кардиологии / А.Б. Кузнецов // *Вестник медицинских услуг*. – 2013. – № 3 – С. 8–9.

91. Кукушкин, Г.В. Инфекции у больных сахарным диабетом (лекция) / Г.В. Кукушкин, Е.Г. Старостина / *Российский медицинский журнал*. – 2016. – № 20. – С. 1327–1333.

92. Купряшов, А.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения: обзор клинических рекомендаций / А.А. Купряшов, Г.А. Хичева // *Новости сердечно-сосудистой хирургии*. – 2018. – Т. 2. – № 2. – С. 102–111.

93. Курбанова, Ф.У. Предикторы неблагоприятного прогноза ревматических пороков сердца / Ф.У. Курбанова, С.М. Шукурова, Г.М.

Раджабов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2020. – № 2. – С. 32–39.

94. Лазарев, П.В. Прогноз больничной летальности у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / П.В. Лазарев, Л.Г. Александрия, А.А. Шаваров // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 19–24.

95. Ластовка, В.А. Оценка динамики фибрин-мономера и фактора Фон Виллебранда в послеоперационном периоде у детей с врожденными пороками сердца / В.А. Ластовка, О.Б. Гордеева, Р.Ф. Тепаев [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 7. – С. 36.

96. Лебедева, О.К. Предикторы госпитальных осложнений у пациентов с нефатальным инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа / О.К. Лебедева, Г.А. Кухарчик // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – № 1(74). – С. 72 – 76.

97. Леднев, П.В. Роль N-терминального промозгового натрийуретического пептида в оценке риска послеоперационной фибрилляции предсердий / П.В. Леднев, Ю.В. Белов, Р.Н. Комаров [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 1. – С. 4–14.

98. Леонов, Н.П. Характеристика системы гемостаза и геморрагического синдрома у новорожденных с врожденными пороками сердца при операциях с искусственным кровообращением / Н.П. Леонов, А.М. Караськов, О.В. Струнин О.В. [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 79–90.

99. Лисютенко, Н.С. Состояние системы гемостаза после операции коронарного шунтирования у пациентов среднего и пожилого возраста / Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович [и др.] // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. – № 3–4. – С. 33–38.

100. Логачева, И.В. Динамика профиля цитокинов и уровня СРБ у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию на фоне приема

розувастатина / И.В. Логачева, С.Е. Брылякова, З.Д. Романова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – № 6 S1. – С. 215.

101. Лузин, В.Г. Современные возможности оценки прогноза, стратификации риска и выбора лечебной тактики у больных с острыми коронарными синдромами / В.Г. Лузин, И.А. Урванцева, А.С. Воробьев // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – № 2. – С. 123–126.

102. Мазуров, А.В. Аптамеры – новые фармакологические субстанции для антикоагулянтов / А.В. Мазуров, В.А. Спиридонова // Атеротромбоз. – 2017. – № 1. – С. 134–144.

103. Малов, Ю.С. Патогенез хронической сердечной недостаточности (новые механизмы развития) / Ю.С. Малов, А.Г. Обрезан // Медицина XXI. – 2007. – № 7. – С. 39–46.

104. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – №7(81). – С. 379–472.

105. Маркелова, Е.В. Определение риска возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов после аортокоронарного шунтирования на основе кластерного анализа / Е.В. Маркелова, Е.В. Шкорик, А.А. Силаев [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22). – № 1. – С. 62–68.

106. Марченко, И.А. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении / И.А. Марченко, А.В. Шиян, А.С. Андреева / Медицинский совет. – 2015. – № 12. – С. 189–195.

107. Матвеева, В.Г. Динамика про- и противовоспалительных цитокинов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования / В.Г. Матвеева, А.С. Головин, Е.В. Григорьев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13. – № 4–5. – С. 486–487.

108. Мацкеплишвили, С.Т. Коррекция ишемической митральной недостаточности и ее прогрессирование после операции аортокоронарного

шунтирования (обзор литературы) / С.Т. Мацкеплишвили, Ш.Г. Махмудов // Кардиология и Сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – № 10 (3). – С. 28–33.

109. Махмудов, Ш.Г. Коррекция относительной митральной недостаточности при операциях аортокоронарного шунтирования у больных ИБС / Ш.Г. Махмудов, Е.П. Голубев, С.Т. Мацкеплишвили [и др.] // Бюллетень ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. – № 14 (6). – С. 55

110. Морова, Н.А. Особенности течения инфекционного эндокардита после протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом / Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // Ахривь внутренней медицины. – 2019. – Т. 9. – № 6(30). – С. 450–459.

111. Мусимхан, М.К. Роль эхокардиографического исследования в диагностике и прогнозирования сердечной недостаточности на современном этапе / М.К. Мусимхан, С.Ф. Беркинбаев, С.Д. Кисикова // Медицина (Алматы). – 2018. – № 6 (192). – С. 2–8.

112. Мухаметова, Э.Т. Значимость иммуновоспалительных реакций в прогнозировании течения госпитального периода при острых формах ишемической болезни сердца / Э.Т. Мухаметова, М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 58–62.

113. Накацева, Е.В. Постперикардотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце / Е.В. Накацева, А.Л. Рунов, М.С. Вонский // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 11. – С. 22–27.

114. Нажева, М.И. Диагностическое значение базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкин-6 крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / М.И. Нажева, И.А. Демидов // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 3. – С. 86–91.

115. Неверова, Ю.Н. Основные предикторы госпитальных

неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла / Ю.Н. Неверова, Р.С. Тарасов, О.А. Нагирняк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 19–25.

116. Непомнящих, В.А. Взаимосвязь развития острой воспалительной реакции и оксидантного стресса у больных с приобретенными пороками сердца после их хирургической коррекции / В.А. Непомнящих, В.В. Ломиворотов, В.Н. Ломиворотов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 5. – № 6. – С. 77–80.

117. Непорада, Е.Л. Коррекция дефицита антитромбина III при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания / Е.Л. Непорада // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV. – № 5. – С. 49–54.

118. Никитина, Т.Г. Результаты хирургического лечения больных с клапанными пороками сердца с оценкой уровня мозгового натрийуретического пептида в раннем и отдаленном послеоперационном периоде / Т.Г. Никитина, К.С. Гулян, И.Б. Нежданова [и др.] // Креативная кардиология. – 2015. – № 2. – С. 30–39.

119. Никулина, Д.М. Влияние ДНК аптамера (ингибиторов тромбина) на синдром гиперкоагуляции при кишечной непроходимости / Д.М. Никулина, Т.А. Шишкина, О.С. Дюкарева [и др.] // Материалы 88-й итоговой научно-практической конференции сотрудников академии, врачей города и области «Актуальные вопросы современной медицины», Астрахань, 2011. – С. 73.

120. Никулина, Д.М. ДНК аптамеры в медицине: первые результаты и перспективы / Д.М. Никулина, Р.И. Сепиашвили, В.А. Спиридонова // Acta naturae. – 2019. – № 1. – С. 53–54.

121. Никулина, Д.М. Значение ряда иммунохимических тестов формирования группы риска по воспалительной патологии / Д.М. Никулина, Н.А. Белопасова, Н.И. Аншакова [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 1. – С. 23–26.

122. Никулина, Д.М. Минорный белок сыворотки крови-связанный с беременностью альфа2-гликопротеин: теоретические и практические аспекты: специальность 03.00.04 «Биохимия»: автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук / Никулина Дина Максимовна; Российский государственный университет Министерства здравоохранения РФ. – Москва, 2009 – 45 с.

123. Никулина, Д.М. Способ определения воспалительного заболевания / Д.М. Никулина, Ю.С. Татаринов, Г.А. Трубников [и др.]. Авторское свидетельство SU 1527589 A1, 07.12.1989. Заявка №4229440 от 15.04.1987.

124. Никулина, Д.М. Экспериментальное изучение 15 и 31 ТВА ДНК аптамеров-ингибиторов тромбина / Д.М. Никулина, Н.Н. Тризно, М.Н. Тризно [и др.] // Материалы II международной конференции, посвящённой 80-летию академика РАЕН, Заслуженного работника ВШ РФ, профессора Д.Л. Теплового, Астрахань, 2011. – С. 143–145.

125. Новиков, А.В. Хирургическое лечение инфекционного электродного эндокардита с одномоментной коррекцией недостаточности трикуспидального клапана / А.В. Новиков, С.Ю. Сергуладзе, Б.И. Кваша // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т.20. – № S11. – С.166.

126. Осипова, О.А. Гуморальные механизмы сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом / О.А. Осипова, О.А. Власенко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14. – № 10. – С. 77–80.

127. Павлов, А.В. Виды хирургического лечения постинфарктных аневризм левого желудочка / А.В. Павлов, М.Л. Гордеев, В.И. Терещенко // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С. 105–112.

128. Панченко, Е.П. Применение низкомолекулярных гепаринов при острых коронарных синдромах и чрескожных вмешательствах на коронарных

артериях / Е.П. Панченко, А.Л. Комаров // Рецепт. – 2006. – Т. 48. – № 4. – С. 40–54.

129. Пащенко, Е.В. Расчет порогового уровня и оценка динамики натрийуретического пептида для оптимизации ведения коморбитных пациентов с тиреотоксикозом и сердечной недостаточностью / Е.В. Пащенко, А.И. Чесникова, В.И. Кудинов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – № 9(4). – С. 73–80.

130. Петрищев, Ю.И. Влияние уровня биомаркеров на течение послеоперационного периода при операциях в условиях искусственного кровообращения / Ю.И. Петрищев, А.Л. Левит, И.Н. Лейдерман // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18. – № 3. – С. 39–42.

131. Петров, В.С. Распространение и динамика эндотелиальной дисфункции, каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца / В.С. Петров // Клиницист. – 2018. – Т. 12. – № 2. – С. 22–27.

132. Петрова, О.В. Взаимосвязь уровней тканевого и сывороточного ферритина и СРБ при остром холецистите / О.В. Петрова, А.В. Коханов, М.С. Савенков [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 7. – С. 59–63.

133. Петрова, О.В. Значение тромбоцитарных индексов у кардиохирургических больных / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 38–46.

134. Петрова, О.В. Клинико-диагностическое значение термостабильных тканевых белков: специальность 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика», 03.00.04 «Биохимия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петрова Ольга Владимировна // Российский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ. – Москва, 2009. – 24 с.

135. Петрова, О.В. Новые возможности диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении у кардиохирургических больных / О.В.

Петрова, Т.Г. Егорова, О.И. Мурыгина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2013. – Т. 3. – № 7. – С. 41–44.

136. Пирогов, А.Л. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения при сердечно-сосудистых вмешательствах, механизмы развития. Диагностика и методы коррекции / А.Л. Пирогов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 4. – С. 95–103.

137. Плоткин, Л.Л. Защита печени у больных разлитым гнойным перитонитом, осложнённым сепсисом / Л.Л. Плоткин, В.Н. Бордуновский, Д.М. Смирнов [и др.] // Анестезиология и реанимация. – 2008. – № 4. – С. 39–40.

138. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. N 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины».

139. Понасенко, А.В. Роль воспалительных цитокинов в формировании системного воспалительного ответа после операций по протезированию клапанов сердца / А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, А.С. Головкин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 2-3(21). – С. 90–91.

140. Пониковский, П. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) при участии Ассоциации сердечной недостаточности (ACH) в составе ESC / П. Пониковский, А.А. Вурс, С.Д. Анкер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 1. – № 141. – С. 7–81.

141. Попов, Д.А. Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде / Д.А. Попов, А.А. Хрусталева // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 13–21.

142. Попов, Д.А. Алгоритм диагностики бактериемии у

кардиохирургических больных / Д.А. Попов, Е.А. Надточей // Анестезиология и реанимация. – 2017. – Т. 62. – №5. – С. 382–387.

143. Попов, Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии / Д.А. Попов // Новости науки и техники. Серия: Медицина. Сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 4. – С. 12–24.

144. Попов, Е.А. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.А. Попов, Е.А. Полунина, Л.П. Воронина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 47–52.

145. Протасов, В.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью // В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. IX. – № 4. – С. 100–107.

146. Редкин, И.В. Определение уровня антитромбина позволяет прогнозировать клинические исходы сепсиса / И.В. Редкин, А.Ф. Лопатин, Ю.В. Скрипкин [и др.] // Вестник анестезиологии и реанимации. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 41–46.

147. Ревешвили, А.Ш. Мозговой предшественник натрийуретического пептида – предиктор внезапной сердечной смерти / А.Ш. Ревешвили, Ж.Х. Темботова // Анналы аритмологии. – 2006. – № 4. – С. 35–38.

148. Резник, Е.В. Предикторы развития и неблагоприятного прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью / Е.В. Резник, М.С. Комиссарова, Г.И. Строжаков // Материалы форума «Питание и здоровье» - 2014». – 2014. – С. 17–19.

149. Ройтман, Е.В. Низкомолекулярные гепарины в кардиохирургии / Е.В. Ройтман // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – Т. 32. – № 4. – С. 67–71.

150. Савенков, М.С. Динамика ферритина в эволюции острого обструктивного холецистита / М.С. Савенков, О.В. Петрова Э.А. Кчибеков [и

др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 3. – С. 47–48.

151. Садов, Р.И. Особенности морфометрических изменений тромбоцитов и эритроцитов у женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности / Р.И. Садов, Т.Ю. Баев, И.А. Панова [и др.] / Морфология, физиология и патофизиология. – 2020. – Т. 5. – № 5. – С. 31–38.

152. Сагатов, И.Е. Прогнозирование вероятности послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов путем оценки и стратификации рисков / И.Е. Сагатов // Медицинский альманах. – 2015. – № 3(38). – С. 79–80.

153. Сагатов, И.Е. Анализ вероятности госпитальной летальности у пациентов кардиохирургического профиля / И.Е. Сагатов // Журнал Медиаль. – 2018. – № 1(21). – С. 52–55.

154. Семенова, А.С. Математические методы прогнозирования осложнений в раннем периоде после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / А.С. Семенова, В.В. Агапов, В.А. Прелатов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – № 5. – С. 22–26.

155. Семиголовский, Н.Ю. Тромбоцитопения у больных многопрофильного стационара и возможные пути оптимизации ее оценки / Н.Ю. Семиголовский, Т.В. Вавилова, В.А. Кащенко [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 14–19.

156. Семиголовский, Н.Ю. Патогенез. Диагностика и лечение тромбоцитопений / Н.Ю. Семиголовский, С.Н. Семиголовский // Поликлиника. – 2015. – № 7. – С. 20–25.

157. Сеничкина, А.А. Клинические исходы у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения / А.А. Сеничкина, Н.М.

Савина, И.К. Иосава [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 23–30.

158. Серебрякова, Е.Н. Прединдикторы летального исхода у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности / Е.Н. Серебрякова, П.И. Миночкин, Д.К. Волосников // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12. – № 8 – 9. – С. 36–38.

159. Скворцов, А.А. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, основанное на мониторингировании концентрации натрийуретических пептидов, - насколько это оправдано в клинической практике / А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, О.Ю. Нарусов [и др.] // Кардиология. – 2013. – Т. 53. – № 10. – С. 49–59.

160. Скворцов, А.А. Терапия под контролем уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации: основные результаты / А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина, О.Ю. Нарусов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 7. – С. 25–38.

161. Синицкий, М.Ю. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом / М.Ю. Синицкий, М.А. Асанов, Б.А. Тхоренко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63. – № 10. – С. 636–640.

162. Смирнова, М.П. С-реактивный белок, показатели обмена железа и эритроцитарные индексы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.П. Смирнова, П.А. Чижов, А.А. Баранов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 72.

163. Соколова, Н.Ю. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца: стратификация периоперационных и отдаленных рисков / Н.Ю. Соколова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. – № 10(1). – С. 25–36.

164. Соловьева, И.В. Д-димер: клиническое значение для пожилых пациентов / И.В. Соловьева // Лабораторная служба. – 2017. – № 1. – С. 14–

22.

165. Соснин, Д.Ю. Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови и перитониальном экссудате после операции на брюшной полости / Д.Ю. Соснин, Н.А. Зубарева, О.Ю. Ненашева [и др.] // Лабораторная служба. – 2018. – № 2. – С. 28–33.

166. Суджева, С.Г. Гемостаз у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца в течение года после операции на клапанах сердца / С.Г. Суджева, Н.А. Казаева, Т.С. Губич // Лечебное дело. – 2017. – № 1 (53). – С. 40–47.

167. Степанова, Ю.И. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения: современные аспекты / Ю.И. Степанова, В.С. Камышников, С.А. Лихачев [и др.] // Неврология и нейрохирургия Белоруссии. – 2010. – № 1 – С. 19–27.

168. Сумин, А.Н. Влияние сахарного диабета 2 типа и мультифокальный атеросклероз на ближайшие исходы операции коронарного шунтирования / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 2. – С. 13–19.

169. Сумин, А.Н. К вопросу о риске послеоперационных осложнений коронарного шунтирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, С.В. Иванов [и др.] // Бюллетень РАМН Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2012. – № 5. – С. 59–68.

170. Сумин, А.Н. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных, А.В. Безденежных [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 5. – С. 4–8.

171. Сусков, С.И. Оптимизация клинико-иммунологического мониторинга для прогнозирования послеоперационных осложнений при трансплантации сердца / С.И. Сусков, Д.В. Шумаков, В.С. Сускова [и др.] //

Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12. – С. 183–184.

172. Тарасов, Д.Г. Опыт пластики постинфарктных аневризм левого желудочка, выполненной на работающем сердце / Д.Г. Тарасов, И.И. Чернов, А.В. Молочков [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100. – № 3. – С. 500–504.

173. Трубников, Г.А. Клинико-иммунохимические исследования некоторых острофазовых протеинов при ревматизме / Г.А. Трубников, Д.М. Никулина, В.И. Балашов // Терапевтический архив. – 1975. – № 11. – С. 55.

174. Трубников, Г.А. Клинико-диагностическое значение исследований ферритина и лактоферрина при доброкачественных и злокачественных поражениях легких и плевры / Г.А. Трубников, А.Е. Сухарев, Т.А. Уклистая [и др.] // Клиническая медицина. – 1998. – № 3. – С. 21.

175. Топчиев, М.А. Свойства и клинико-диагностическое значение определения лактоферрина и ферритина при остром панкреатите / М.А. Топчиев, Д.С. Паршин, Э.А. Кчибеков [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2018. – Т. 6. – № 4 (22). – С. 55–61.

176. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин // Спб.: ООО «Элби-СПб», 2003. – 359 с.

177. Углов, А.И. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита / А.И. Углов // Главный врач Юга России. – 2008. – № 1 (13). – С. 18–20.

178. Угрюжников, В.В. Маркеры повреждения миокарда в кардиологии и кардиохирургии / В.В. Угрюжников, М.А. Чарная, И.И. Дементьева, Ю.А. Мороз // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. – Т. 3. – № 4. – С. 10–16.

179. Усольцева, И.М. Мониторинг гематологических параметров воспаления в развитии фатальной полиорганной дисфункции у пациентов с сепсисом из группы высокого риска / И.М. Усольцева, Е.А. Кулагина, А.Р. Алиев [и др.] // Политравма. – 2018. – № 1. – С. 52–59.

180. Усольцева, И.М. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса / И.М. Усольцева, О.И. Хохлова, Н.П. Голошумов [и др.] // Политравма. – 2020. – № 1. – С. 41–46.

181. Федорова, Т.А. Сравнительная ценность прокальцитонина и пресептина в диагностике инфекционного эндокардита / Т.А. Федорова, А.Г. Морозов, С.Я. Тазина [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – № 11–12. – С. 31–37.

182. Федорова, Т.А. Значение высокочувствительного тропонина I при различных формах инфекционного эндокардита / Т.А. Федорова, С.Я. Тазина, А.Н. Герасимова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 175–181.

183. Федорова, Т.А. Сверхчувствительный тропонин как маркер некоронарного поражения миокарда при инфекционном эндокардите / Т.А. Федорова, С.Я. Тазина, Н.И. Стефаненко [и др.] // Клиническая геронтология. – 2016. – № 11–12. – С. 3–9.

184. Федорова, Т.А. Роль воспаления в развитии изменений миокарда и прогрессировании сердечной недостаточности у больных инфекционным эндокардитом / Т.А. Федорова, С.Я. Тазина, Н.А. Семененко [и др.] // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25. – №. 3–4. – С. 15–24.

185. Федорова, Т.А. Воспаление и сердечная недостаточность при инфекционном эндокардите. / Т.А. Федорова, С.Я. Тазина, Л.В. Кактурский [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 1. – С. 23–7.

186. Федорова, Т.А. Маркеры воспаления, их диагностическое и прогностическое значение при инфекционном эндокардите / Т.А. Федорова, Н.А. Семененко, С.Я. Тазина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.15–18.

187. Федорова, Т.Т. Клинико-диагностическое значение скорости оседания эритроцитов / Т.Т. Федорова, А.Г. Лунева, Е.А. Олейник [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 207–212.

188. Федосова, Е.Ю. Оценка активности воспалительного процесса при внебольничной пневмонии / Е.Ю. Федосова // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 2(30). – С. 35–37.

189. Федотова, И.Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров [и др.] // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – № 7. – С. 32–35.

190. Филатова, А.Ю. Прогностическая значимость динамики содержания С-реактивного белка в крови после планового коронарного стентирования в отношении развития рестеноза стента / А.Ю. Филатова, Г.В. Шлевкова, А.В. Потехина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 7. – С. 64–71.

191. Филиппова, О.И. Риски тромботических осложнений в хирургии / О.И. Филиппова, В.В. Колосков // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176. – № 2. – С. 119–123.

192. Фурман, Н.В. Прогностическое значение уровня мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом без симптомов сердечной недостаточности / Н.В. Фуран, Н.Ф. Пучиньян, П.В. Долотовская [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 41–46.

193. Хамитов, Р.Ф. Внебольничные пневмонии: лабораторно-инструментальные предикторы летальных исходов / Р.Ф. Хамитов, А.А. Малова, И.В. Григорьева // Современные вопросы диагностики. – 2014. – № 3(79). – С. 81–84.

194. Харламова, И.Е. Натрийуретический пептид В-типа как предиктор инотропной терапии во время операций с искусственным кровообращением / И.Е. Харламова, Л.А. Кричевский, И. А. Козлов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 1. – С. 32–36.

195. Хорев, Н.Г. Персонализация антитромбоцитарной терапии при резистентности к клопидогрелю / Н.Г. Хорев, А.П. Момот, Д.А. Залозный [и

др.] // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1–4 (26–29). – С. 134–139.

196. Хубутя, М.Ш. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациента после трансплантации печени / М.Ш. Хубутя, С.В. Журавель, Н.К. Кузнецова [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 114–119.

197. Хубулава, Г.Г. Ишемическая митральная недостаточность: патогенетически обоснованные хирургические подходы / Г.Г. Хубулава, М.Г. Алексанян, С.П. Марченко [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 1(37). – С. 301–304.

198. Чернявский, М.А. Влияние коронарного шунтирования и реконструкции левого желудочка на умеренную митральную недостаточность при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с низкой фракцией выброса / М.А. Чернявский, Т.М. Рузматов, В.У. Эфендиев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17. – № 3. – С. 14–17.

199. Чернявский, М.А. Предикторы отдаленной летальности больных ишемической болезнью сердца с выраженной левожелудочковой дисфункцией / М.А. Чернявский, О.С. Ефремова, Т.М. Рузматов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19. – № 2. – С. 49–54.

200. Чучалин, А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 8. – С. 727–734.

201. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – № 8(1). – С. 54–86.

202. Шалаев, С.В. Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего

наблюдения) / С.В. Шалаев, Л.А. Арутюнян // Кардиосоматика. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 75–79.

203. Шахнович, Р.М. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС / Р.М. Шахнович, Е.В. Шрейдер, М.Я. Руда // Кардиологический вестник. – 2008. – № 2. – С. 7–14.

204. Шершакова, Е.А. Тромбозы у детей с онкогематологическими заболеваниями / Е.А. Шершакова, Т.А. Бронин, Т.А. Высоцкая [и др.] // Вестник РГМУ. – 2012. – № 2. – С. 18–21.

205. Шкорик, Е.В., Иммунные механизмы осложнений в системе гемостаза после аортокоронарного шунтирования при ишемической болезни сердца: специальность 14.03.09 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шкорик Елена Валерьевна // ФГБОУ ВО Тихоокеан. гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – Владивосток, 2017. – 22 с.

206. Шишкина, Т.А. Влияние ДНК аптамера (ингибитора тромбина) на микроциркуляцию в стенке тонкой кишки при гипоксии в эксперименте / Т.А. Шишкина, Д.М. Никулина, В.А. Спиридонова // Морфология. – 2014. – № 3. – С. 226.

207. Шишкина, Т.А. Исследование роли печени в метаболизме RE 31 – ингибитора тромбина / Т.А. Шишкина, Д.М. Никулина, В.А. Спиридонова [и др.] // Морфология. – 2018. – № 3. – С. 323–323а.

208. Шишкина, Т.А. Морфологическая оценка распределения ДНК аптамера ингибитора тромбина 31 RE в органах с обезвреживающей и выделительной функцией / Т.А. Шишкина, Д.М. Никулина, В.А. Спиридонова [и др.] // Acta naturae. – 2016. – № 2. – С. 101–102.

209. Шишкина, Т.А. Особенности распределения ДНК-аптамера (ингибитора тромбина) в структурах легких и печени на микроциркуляцию в стенке тонкой кишки при гипоксии в эксперименте / Т.А. Шишкина, Д.М. Никулина, В.А. Спиридонова [и др.] // Морфология. – 2016. – № 3. – С. 241.

210. Шлык, И.Ф. Посткардиомиотомный синдром у пациентов перенесших аортокоронарное шунтирование – роль врожденного иммунитета / И.Ф. Шлык, Л.П., Сизякина, С.В. Шлык // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № S1. – С. 175–177.

211. Шпотин, В.П. Диагностическая точность ферритина при хроническом гнойном среднем отите / В.П. Шпотин, О.В. Петрова // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3. – № S3. – С. 55–58.

212. Шрейдер, Е.В. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС / Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, М.Я. Руда // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 20–27.

213. Шрейдер, Е.В. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при остром коронарном синдроме / Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, М.Я. Руда // Терапевтический архив. – 2010. – № 9. – С. 63–70.

214. Явелов, И.С. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 2) / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2010. – № 1(4). – С. 55–86.

215. Ялалова, К.С. Септическая пневмония при инфекционном эндокардите / К.С. Ялалова, В.А. Жмуров, Ю.А. Рогожкина // Университетская медицина Урала. – 2019. – Т. 5. – № 3 (17). – С. 46–47.

216. Ялонецкий, И.З. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике / И.З. Ялонецкий, О.Т. Прасмыцкий, А.В. Ткачев [и др.] // Экстренная медицина. – 2014. – № 2(10). – С. 111–126.

217. ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / M. Jessup, W.T. Abraham, D.E. Casey [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119(14). – P. 1977–2016.

218. Acute renal failure due to bilateral renal vein thromboses: a rare complication of heparin-induced thrombocytopenia / A.M. Klompas, R.C. Albright, S. Maltais [et al.] // *Ann of Cardiac Anesthesia*. – 2019. – Vol. 22(2). – P. 204–206.

219. Ai, A.L. Interleukin-6 and hospital length of stay after open-heart surgery / A.L. Ai, D. Hall, S.F. Bolling // *Biol. Psichiatr Psichofarmakol*. – 2012. – Vol. 14(2). – P. 79–82.

220. Al-Meslmani, B.M. N-terminal-probrain natriuretic peptide and echocardiography in patients with systolic heart failure / B.M. Al-Meslmani, S.K. Fahoum, M.G. Shamia // *Saudi Med J*. – 2005. – Vol. 26(11). – P. 1695–8.

221. An automated anti - IIa assay to measure UFH levels in plasma – a method without exogenous antithrombin / R.G. Summerhayes, F. Newall, P. Monagle [et al.] // *Int. J.Lab. Heamatol*. – 2010. – Vol. 32 (20). – P. 268–70.

222. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human / J. C. Jr. Burnett, P.C. Kao, D.C. Hu [et al.] // *Science*. – 1986. – Vol. 231(4742). – P. 1145–1147.

223. Arepally, G.M. Heparin-induced thrombocytopenia / G.M. Arepally // *Blood*. – 2017. – Vol. 25(21). – P. 2864–2872.

224. Baseline C-reactive protein levels and prognosis in patients with infective endocarditis: A prospective cohort study / S. Mohanan, N.R. Gopalan, H. Vellani [et al.] // *Indian Heart J*. – 2018. – Vol. 70(3). – P. S43–S49.

225. Bardia, A. The association between preoperative hemoglobin A_{1c} and postoperative glycemic variability on 30-day major adverse outcomes following isolated cardiac valvular surgery / A. Bardia, K. Khabbaz, A. Mueller // *Anesth. Analg*. – 2017. – Vol. 124(1). – P. 16–22.

226. Biancari, F. Glycated hemoglobin and risk of sternal wound infection after adult cardiac surgery: a systematic review and metaanalysis / F. Biancari, S. Giordano // *Semin Thorac Cardiovasc. Surg*. – 2019. – Vol. 31(3). – P. 465–467.

227. Biochemical cardiac risk markers in the general population, hypertension and coronary artery disease / C. Kragelund, C. Kistorp, F. Pedersen

[et al.] // Scand J Clin Lab Invest Suppl. – 2005. – Vol. 240. – P. 138–42.

228. Biomarkers for prediction of mortality in left-sided infective endocarditis / R.F. Siciliano, D.M. Gualandro, M.S. Bittencourt [et al.] // Int Infect Dis. – 2020. – Vol. 96. – P. 25–30.

229. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction / J. Grewal, R. McKelvie, E. Lonn [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2008. – Vol. 10(3). – P. 252–9.

230. Branco, R.C. Ferritin and C-reactive protein as markers of systemic inflammation in sepsis / R.G. Branco, P.C. Garcia / Pediatr Crit Care Med. – 2017. – Vol. 18. – P. 194–6.

231. B-type natriuretic peptide as a biochemical marker of left ventricular diastolic function: assessment in asymptomatic patients 1 year after valve replacement for aortic stenosis / V. Mannacio, A. Antignano, V. De Amicis [et al.] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2013. – Vol. 17(2). – P. 371–7.

232. Bosseau, C. Prognostic value of BNP in heart failure with preserved or reduced ejection fraction / C. Bosseau, E. Galli, E. Donal // Heart. – 2015. – Vol. 101(23). – P. 1881–8.

233. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide / M. Mukoyama, K. Nakao, K. Hosoda [et al.] // J. Clininvest. – 1991. – Vol. 87(4). – P. 1402–1412.

234. Budak, Y.U. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review / Y.U. Budak, M. Polat, K. Huysal // Biochemia Medica. - 2016. – Vol. 26(2). – P. 178–93.

235. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease / K.C. Park, D.C. Gaze, P.O. Collinson [et al.] // Cardiovascular Research. – 2017. – Vol. 113(14). – P. 1708–1718.

236. Characterization of hospitalized cardiovascular patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia / F. Stoll, M. Godde, A. Leo [et al.] // *Clinical Cardiology*. – 2018. – Vol. 41(12). – P. 1521–1526.

237. Chu, S.G. Mean platelet volume as a of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S.G. Chu // *J Tromb Haemost*. – 2010. – Vol. 8. – P.148 – 156.

238. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // *J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 130. – P. 2620–9.

239. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Fan [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–62.

240. Clinical utility of Procalcitonin in the diagnosis of pneumonia / D. Wussler, N. Kozhuharov, O.M. Tavares [et al.] // *Clin Chem*. – 2019. – Vol. 65(12). – P. 1532–1542.

241. Combining echo and natriuretic peptides to guide heart failure care in the outpatient setting: A position paper / F.I. Dini, E. Carluccio, F. Montecucco Zara [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2017. – Vol. 47(12). – <https://doi.org/10.1111/eci.12846>

242. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction / N.C. Davidson, A.A. Naas, J.K. Hanson [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1996. – Vol. 77(10). – P. 828–831.

243. Complex formation with protamine prolongs the thrombin-inhibiting effect of DNA aptamer in vivo / V.A. Spiridonova, T.M. Novikova, D.M. Nikulins [et al.] // *Biochimie*. – 2018. – Vol. 45. – P. 158–162.

244. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study) / H.C. Pan, W.H. Sheu, W.J. Lee [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2015. – Vol. 445. – P. 93–100.

245. Correlation of NT-proBNP, proANP and novel biomarkers: copeptin and pro adrenomedullin with LVEF and NYHA in patients with ischemic CHF, non-ischemic CHF and arterial hypertension / D. Vondrakova, F. Malek, P. Ostadal [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2011. – Vol. 150(3). – P. 343–4.
246. Covid-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? / S. Colafrancesco, C. Alessandri, F. Conti [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19. – P. 102573.
247. C-reactive protein as a risk marker for post-infarct over a multi-year period / I. Świątkiewicz, P. Magielski, J. Kubica [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(6). – P. 3169.
248. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study / V. Lvovschi, L. Arnaud, C. Parizot [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. – e28870.
249. Cytokine storm in Covid-19: pathogenesis and overview off anti-inflammatory agents used in treatment / M. Soy, G. Keser, P. Atagunduz [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39. – P. 2085–94.
250. Daly, C. H. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric reference intervals / C. H. Daly, X. Liu, V. L. Grey, J. S. Hamid // *Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 46(13–14). – P. 1220–1227.
251. Daniels, L.B. Natriuretic peptides / L.B. Daniels, A.S. Maisel // *J Am Coll Cardiol.* - 2007. – Vol. 50(25). – P. 2357–68.
252. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: a prospective single-center study / O. Turak, U. Canpolat, F. Ozcan [et al.] // *Tromb Res.* – 2014. Vol. 134(3). – P. 587–92.
253. Diabetic control and coronary artery bypass: effect on short-term outcomes / S. Strahan, R.M. Harvey, A. Campbell-Lloyd [et al.] // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals.* – 2013. – Vol. 21(3). – P. 281–287.

254. Diagnosis and prognosis of sepsis based on use of cytokines, chemokines, and growth factors / D.W. Jekarl, J.Y. Kim, J.H. Ha [et al.] // *Dis Markers*. – 2019. – 2019. – P. – 1089107.

255. Diagnostic samples: from the patient to the laboratory: the of preanalytical variables on the quality of laboratory results. 4 th Updated edition / W.G. Guder, S. Narayanan, H. Wisser [et al.]. – Wiley-Blackweii, 2009. – 124 p.

256. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / T. Ohtani, S.F. Mohammed, K. Yamamoto [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33(14). – P. 1742–9.

257. DNA aptamer as antithrombotic therapeutic agents / V. Spiridonova, K. Barinova, K. Glinkina [et al.] // *FEBS Journal* 280 (Suppl.1). – 2013. – P. 348.

258. Dynamic Monitoring of erythrocyte distribution width and platelet distribution width in treatment of acute myocardial infarction / J. Yu, L. Wang, Y. Peng [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2017. – Vol. 23. – P. 5899–5906.

259. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (Covid-2019) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin Infect*. – 2020. – Vol. 71. – P. 762–8.

260. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting / R. Tsurura, K. Miyauchi, T. Yamamoto [et al.] // *J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 57(2). – P. 181-6.

261. Echocardiography, natriuretic peptides, and risk for incident heart failure in older adults: the cardiovascular health study / A.P. Kalogeropoulos, V.V. Georgiopoulou, C.R. deFilippi [et al.] // *Jacc Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 5(2). – P.131–40.

262. Elevated glycosylated haemoglobin (HbA1c) is a risk marker in coronary artery bypass surgery / T. Alserius, R.E. Anderson, N. Hammar [et al.] // *Scand Cardiovasc J*. – 2008. – Vol. 42(6). – P. 392-8.

263. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery / M.E. Halkos,

O.M. Lattouf, J.D. Puskas [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 86(5). – P. 1431-7.

264. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29(19). – P. 2388–442.

265. Escande, M. Prognostic value of the B-type natriuretic peptide (BNP) in a cardio geriatric department / M. Escande // *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* – 2009. – Vol. 58(5). – P. 284–8.

266. Evaluation of NT-proBNP to predict outcome in advanced heart failure / G.A. MacGowan, D. Neely, R. Peaston [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2010. – Vol. 64(7). – P. 892–9.

267. Evaluation of systemic inflammatory response in cardiovascular surgery via interleukin-6, interleukin-8, and neopterin / I.S. Uyar, S. Onal, A. Uysal [et al.] // *Heart Surg Forum.* – 2014. – Vol. 17(1). – P. E13–7.

268. Fondaparinux in a critically ill patient with heparin-induced thrombocytopenia / Y. He, H. He, D. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97(37). – P. 1–4.

269. Fromm, RE. Jr. Transport of critically ill patients / RE. Jr. Fromm, RP. Dellinger // *J Intensive care med.* – 1992. – Vol. 7(5). – P. 223-33.

270. Glycated hemoglobin and risk of sternal wound infection after isolated coronary surgery / G. Gatti, A. Perrotti, D. Reichart [et al.] // *Circ J.* – 2016. – Vol. 81(1). – P. 36–43.

271. Health ABC Study Investigators. Inflammatory marker and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(19). – P. 2129–37.

272. Heparin-Induced Trombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review / B.S. Salter, M.M. Weiner, M.A. Trinh [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 67 (21). – P.2519–32.

273. Heparin-induced thrombocytopenia in patients requiring prolonged intensive care unit treatment after cardiopulmonary bypass / S. Selleng, K. Selleng, H.-G. Wollert [et al.] // Journal of Trombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 6. – P. 428–435.

274. Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal life support: incidence, management and outcomes / H. Choi, J.G.Y. Luc, M.P. Weber [et al.] // Ann Cardiothoracic Surgery. – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 19–31.

275. Heparin-induced thrombocytopenia: a critical appraisal of clinical practice guidelines with the AGREE II instrument / Y. Wang, Z.K. Ye, J.F. Li [et al.] // Thromb Res. – 2018. – Vol. 166. – P. 10–8.

276. High-sensitivity C-reactive as a prognostic marker in patients undergoing valve surgery / P. Duchnowski, P. Szymański, M. Kuśmierczyk [et al.] // Kardiochir Torakochirurgia Pol. – 2020. – Vol. 17(1). – P. 15–19.

277. High level of D-dimer predicts ischemic stroke in patients with infective endocarditis / N. Xu, Y. Fu, S. Wang [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2020. – Vol. 34(5). – e23206.

278. Horowitz, G. L. Estimating reference intervals / G. L. Horowitz // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 133 (2). – P. 175–177.

279. Hyperferritinemia in critically ill Covid-19 patients – is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? / J. Gomez-Pastora, M. Weigand, J. Kim [et al.] // Clin Chim Acta. – 2020. – Vol. 509. – P. 249–51.

280. Hirai, S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass / S. Hirai // Ann Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol. 9 (6). – P. 365–70.

281. Ikeda, U. Interleukin-6 and acute coronary syndrome / U. Ikeda, T. Ito, K. Shimada // Clin Cardiol. – 2001. – Vol. 24 (11). – P. 701–4.

282. IL-1 beta/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections / J. Slaats, J.T. Oever, F.L. Veerdonk [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12. – P. e1005973.

283. Increased serum levels of hepcidin and ferritin are associated with severity of Covid-19 / C. Zhou, Y. Chen, Y. Ji [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2020. – Vol. 26. – P. e926178.

284. Inflammatory biomarkers in infective endocarditis: machine learning to predict mortality / T. Ris, A. Teixeira-Carvalho, R.M.P. Coelho [et al.] // *Clin Exp Immunol.* – 2019. – Vol. 196(3). – P. 374–382.

285. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome / R. Sukhija, I. Fandi, L. Carza [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99(7). – P. 879–84.

286. Inflammatory/oxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery / I. Karu, G. Taal, K. Zilmer [et al.] // *Scand Cardiovasc J.* – 2010. – Vol. 44 (2). – P. 119–24.

287. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / F.P. Brouwers, R.A. de Boer, P. van der Harst [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34(19). – P. 1424–31.

288. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates / M.L. Fernández Guerrero, B. Álvarez, F. Manzarbeitia // *Medicine (Baltimore).* – 2012. – Vol. 91 (3). – P. 152–164.

289. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA1c predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery / B. Subramaniam, A. Lerner, V. Novack [et al.] // *Anesth Analg.* – 2014. – Vol. 118 (2). – P. 277–287.

290. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection / M. Sander, C. Heymann, V. Dossow [et al.] // *Anesth Analg.* – 2006. – Vol. 102 (2). – P. 1623–9.

291. Interpretation of C-reactive protein concentration in critically ill patients / C. Lelubre, S. K. Anselin, Zouaoui Boudjeltia [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 124021.
292. Janikows, K. EuroScore II does not show better accuracy nor predictive power in comparison to original EuroScore a single-center study / K. Janikows, R. Morawiec, B. Jegies // *Kardiol. Pol.* – 2016. – Vol. 74 (5). – P. 469–475.
293. Kahveci, G. Determinants of elevated NT-proBNP levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study / G. Kahveci, F. Bayrak, Y. Basaran // *Yeart Lung Circ.* – 2009. – Vol.18 (4). – 266–70.
294. Kaneko, T. Preoperative NT-proBNP predicts perioperative events in hip fracture surgery of the elderly / T. Kaneko // *Masui.* – 2012. – Vol. 61 (6). – P. 574–8.
295. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: Is there a better way? / A. Katayev, C. Balciza, D. W. Seccombe // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 133. – P. 180–183.
296. Kieser, T.V. Comparison of logistic EuroScore and EuroScore II in predicting operative mortality of 1125 total arterial operations / T.V. Kieser, S. Rose, S.L. Head // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 50 (3). – P. 509–518.
297. Kinetics of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive after cardiopulmonary bypass in children / M. Beghetti, P.C. Rimensberger, A. Kalangos [et al.] // *Cardiol Young.* – 2003. – Vol. 13 (2). – P. 161–7.
298. Levi, M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi // *Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 35 (1). – P. 2191–2195.
299. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome / R. Sukhija, I. Fandi, L. Carza [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99(7). – P. 879–84.
300. Inter-hospital transport of criti-cally ill patients; expect surprises / J.M. Droogh, M. Smit, J. Hut [et al.] // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16(1). – R. 26.

301. Lobo, B. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparininduced thrombocytopenia / B. Lobo, C. Finch, A. Howard // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 99 (1). – P. 208–14.

302. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients / J. Liu, S. Li, J. Lui [et al.] // *EBioMedicine*. – 2020. – Vol. 55. – P. 102763.

303. Lojonen, P. EuroScore predicts health-related quality of life after coronary artery bypass grafting / P. Lojonen, M. Luther, J. Nissinen // *Interact. Cardiovas. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 7 (4). – P. 564–568.

304. Maciver, D.H. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction / D.H. Maciver, M. Townsend // *Heart*. – 2008. – Vol. 94 (4). – P. 446–9.

305. Mean platelet volume and coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome / J. Wang, X. Li, J. Pu [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 128.

306. Meta-analysis of interleukin 6,8, and 10 between off-pump coronary artery bypass groups / F. Meng, J. Ma, W. Wang [et al.] // *Bosn J basic Med Sci.* – 2017. – Vol. 17(2). – P. 85–94.

307. Non-overt disseminated intravascular coagulation scoring for critically ill patients the impact of antithrombin levels / M. Egi, H. Morimann, C.J. Wiedermann [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 101(4). – P. 696-705.

308. NT-proBNP and echocardiographic parameters in patients with acute heart failure / R. Pudil, M. Tichy, V. Biaha [et al.] // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. – 2007. – Vol. 50(1). – P. 51–6.

309. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – validation of a multimarker approach / E. Svennberg, B. Lindahl, L. Berglund [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 223. – P. 74–81.

310. NT-proBNP prognostic value is maintained in elderly and very elderly patients with chronic systolic heart failure / G. Vergaro, J.L. Januzzi, A.C. Sotal [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 271. – P. 324–330.

311. N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NTpro-BNP) – based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure / Y.T. Huang, Y.T. Eseng, J. Chu [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 29590.

312. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a diagnostic biomarker of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) / I. Andrijevic, S. Milutinov, Z. Lozanov-Crvenkovic [et al.] // *Lung.* – 2018. – Vol. 196(5). – P. 583–590.

313. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?) / S. Stienen, K. Salah, A.H. Moons [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137(16). – P. 1671–1683.

314. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis / E. Widmer, Y.A. Que, J.M. Entenza [et al.] // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2006. – Vol. 8(4). – P. 271–9.

315. Optimizing Management of Heart Failure by Using Echo and Natriuretic Peptides in the Outpatient Unit / F.L. Dini, G. Bajraktari, C. Zara [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1067. – P.145–159.

316. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies / Z. Ge, J. McNamara, C. Dos Remedios [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24(5). – P. 743–758.

317. Paone, G. Hemoglobin A1c and deep sternal wound infection: it`s not just about the number / G. Paone // *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* – 2019. – Vol. 31(3). – P. 468–469.

318. Pishko, A.M. Heparin-induced thrombocytopenia in cardiac surgery patients / A.M. Pishko, A. Cuker // *Semin Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 43(7). – P. 691–698.
319. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario / M.M. Khandekar, A.S. Khurana, S.D. Deshmukh [et al.] // *J Clin Pathol.* – 2006. – Vol. 59(1). – P. 146–9.
320. Plasma Brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction / J.G. Motwani, H. McAlpine, N. Kennedy [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341(8853). – P. 1109–13.
321. Plasma D-dimer level is associated with clinical outcomes in patients with atrial fibrillation related acute ischemic stroke after pneumonia / X. Yang, T. Lu, Z. Qu [et al.] // *BMC Neurol.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 137.
322. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is predictive of perioperative cardiac events in patients undergoing vascular surgery / J.H. Yang, J.H. Choi, Y.W. Ki // *Korean J Intern Med.* – 2012. – Vol. 27(3). – P. 301–310.
323. Platelet distribution width: a novel prognostic marker in an internal medicine ward / I. Tzur, D. Barchel, Sh. Izhakian // *Journal of community hospital internal medicine perspective.* – 2019. – Vol. 9(6). – P. 464–470.
324. Predictive value of C-reactive protein and NT-proBNP levels in sepsis patients older than 75 years: a prospective, observational study / H. Li, Z. Shan-Shan, K. Jian-Qiang [et al.] // *Aging Clin Exp Res.* – 2020. – Vol. 32(3). – P. 389–397.
325. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / H.I. Ucar, M. Tok, E. Atalar [et al.] // *Heart Surg Forum.* – 2007. – Vol. 10(2). – P. E131–5.
326. Preoperative biomarker evaluation for the prediction of cardiovascular events after major vascular surgery / W. Chan, B.A. Kingwell, H.G. Schneider [et al.] // *Society for Vascular Surgery.* – 2019. – Vol. 70(5). – 1564–1570.
327. Preoperative hemoglobin A_{1c} predicts atrial fibrillation after off-pump

coronary bypass surgery / T. Kinoshita, T. Asai, T. Suzuki [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2012. – Vol. 41 (1). – P. 102–7.

328. Preoperative HbA_{1c} levels on the postoperative outcomes of coronary artery disease surgical treatment in patients with diabetes mellitus and nondiabetic patients: a systematic review and meta-analysis / J. Wang, X. Luo, X. Jin [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020. – 2020. – 354791.

329. Preoperative NT-proBNP level: a reliable parameter to estimate postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass patients / I. Iskesen, M. Eserdag, A.T. Kurdal [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2011. – Vol. 59(4). – 213–6.

330. Preprocedural C-reactive protein predicts outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction a systematic meta-analysis / R.I. Mincu, R.A. János, D. Vinereanu [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 41530.

331. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass / D. Plicner, J. Stoliński, M. Wąsowicz [et al.] // *Indian Heart J.* – 2016. – Vol. 68(3). – S10–S15.

332. Prevalence and clinical significance of elevated preoperative glycosylated hemoglobin in diabetic patients scheduled for coronary artery surgery / P. Knapik, D. Cieśla, K. Filipiak [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2011. – Vol. 39(4). – P. 484-9.

333. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF / S.H. Kang, J.J. Park, D.J. Choi [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101(23). – P. 1881–8.

334. Prognostic value of NT-proBNP in stable coronary artery disease in chinese patients after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era / X.Y. Zhao, J.X. Li, X.F. Tang [et al.] // *Biomed Environ Sci.* – 2018. – Vol. 31(12). – P. 859–866.

335. Prognosis value of platelet indices in patients with acute pulmonary thromboembolism / S. Ghaffari, N. Parvizian, L. Pourafkari [et al.] // *J Cardiovasc Thorac Res.* – 2020. – Vol. 12(1). – PP. 56–62.

336. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure / S.S. Khanam, J-W. Son, J-W. Lee // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 215–225.

337. Prognostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and high-sensitivity C-reactive protein on postoperative mortality in patients undergoing elective on-pump cardiac surgery / S.R. Rasmussen, R.V. Nielsen, F. Eriksson [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2021. – Vol. 35(8). – P. 2415–2423.

338. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis / R.W. Watkin, L.V. Harper, A.B. Vernallis [et al.] // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 55(3). – P. 220–5.

339. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis / C. Mueller, P. Huber, G. Laifer [et al.] // *Circulation.* 2004. – Vol. 109(14). – P. 1707–10.

340. Radavan, H. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome / H. Radavan, A. Selem, K. Ghazal // *J Saudi Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 26(4). – P. 192–8.

341. Relationship between slightly elevated NT-proBNP and alterations in diastolic function detected by echocardiography in patients without structural heart disease / A. Barragán, J. Lacalzada, A. de la Rosa [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 129(3). – P. 430–2.

342. Relationship of admission mean platelet volume, platelet distribution width and white blood cells with ST resolution in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction treated with streptokinase without history of

previous cardiovascular surgery / H.R. Varasteh-Ravan, S. Ali-Hasan-Al-Saegh, S. Shokrane [et al.] // *Perspect Clin Res.* – 2013. – Vol. 4(2). – P.125–129.

343. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting / K. Ishida, F. Kimura, M. Imamaki [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 29(4). – P. 501-5.

344. Review of the clinical characteristic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / F. Jiang, L. Deng, L. Zhang [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2020. – Vol. 35(5). – P. 1545–1549.

345. Rice, L. HITs and misses in 100 years of heparin / L. Rice // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2017. – Vol. 2017(1). – P. 667–673.

346. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroScore multinational database of 19030 patients / F. Rogues, S.A. Nasher, P. Michel [et al.] // *Eur. J Cardiothorac Surg.* – 1999 – Vol. 15(6). – P. 816–22.

347. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis / C.W. Yu, L.I. Juan, S.C. Hsu [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2013. – Vol. 31(6). – P. 935–41.

348. Rota, E. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin (LMWH)-induced heparin-induced thrombocytopenia (HIT) / E. Rota, M. Bazzan, G. Fantino // *Thromb Haemostasis.* – 2008. – Vol. 99(4). – P. 779–781.

349. Prognostic value of mean platelet volume in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention / M.H. Seyyed-Mohammadzad, R. Eskzndari, Y. Rezaei [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2015. – Vol. 15(1). – P. 25-30.

350. Sayer, G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure / G. Sayer, G. Bhat // *Cardiol Clin.* – 2014. – Vol. 32(1). – P. 21–32.

351. Serum D-dimer is a potential predictor for thromboembolism complications in patients with renal biopsy / X. Tan, G. Chen, Y Liu [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 4836.

352. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in Covid-19

patients / Z. Lin, F. Long, Y. Yang [et al.] // J Infect. – 2020. – Vol. 80(4). – P. 647–679.

353. Severe Covid-19 and related hyperferritinaemia: more than an innocent bystander? / P. Ruscitti, O. Berardicurti, A. Barile [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2020. – Vol. 79(11). – P. 1515–1516.

354. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall [et al.] // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31(4). – P. 1250–6.

355. Shearer, F. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure / F. Shearer, C.C. Lang, A.D. Struthers // Clin Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 94(4). – P. 459–67.

356. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass / R. Prondzinsky, A. Knüpfer, H. Loppnow [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. – Vol. 129(4). – P. 760–6.

357. Systemic inflammatory response during cardiac surgery: a pilot study / D.C. Fitzgerald, S.D. Holmes, J.R. St Onge [et al.] // Innovation (Phila). – 2015. – Vol. 10(2). – P. 125–32.

358. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation / J.M. Sinning, A.C. Scheer, V. Adenauer [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33(12). – P. 1459–68.

359. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic heart of England Screening (ECHOES) study / C.J. Taylor, A.K. Roalfe, R. Iles [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. – Vol. 14(2). – P. 176–84.

360. Tennyson, C. Is there a role for HbA_{1c} in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery / C. Tennyson, R. Lee, R. Attia // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery – 2013. – Vol. 17(6). – P. 1000–8.

361. The impact of lung ventilation on some cytokines after coronary artery bypass grafting / V. Toikkanen, T. Rinne, R. Nieminen [et al.] // *Scand J Surg.* – 2017. – Vol. 106(1). – P. 87–93.

362. The predictive value of NT-proBNP and hs-TnT for risk of death in cardiac surgical patients / J. Brynildsen, L. Petäjä, V. Pettilä [et al.] // *Clin biochem.* – 2018. – Vol. 53. – P. 65–71.

363. The prognostic value of N-terminal pro-B-type Natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects / P.M. McKie, A. Cataliotti, B.D. Lahr [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(19). – P. 2140–7.

364. The relationship between HbA1c & atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass surgery in diabetic patients / S. Surer, M. Seren, O. Saydam [et al.] // *Pak J Med Sci.* – 2016. – Vol. 32(1). – P. 59–64.

365. The utility of inflammation and platelet biomarkers in patients with acute coronary syndromes / J. Kamińska, O.M. Koper, E. siedlecka-Czykier [et al.] // *Saudi J Biol Sci.* – 2018. – Vol. 25(7). – P. 1263-1271.

366. Transport of critically ill patients by the anesthesia versus the intensive care unit service: a before-after study of operating room workflows / F.W. Dupont, A. Tung, S.S. Shahul [et al.] // *Anesth Analg.* – 2019. – Vol. 129(3). – P. 671-678.

367. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / L.A. Linkins, A.L. Dans, L.K. Moores [et al.] // *Chest.* – 2012. – 141(2 Suppl.): e495S–530S.

368. Toh, C.H. SSC on Disseminated intravascular coagulation of in ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview / C.H. Toh, W.K. Hoots // *J. Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5(3). – P. 604–6.

369. Tromboprophylaxis with fondaparinux in high-risk postoperative patients with renal insufficiency / W. Hester, C. Fry, D. Gonzalez [et al.] // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 133(4). – P. 629–33.

370. Troughton, RW. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function / RW. Troughton, A.M. Richards // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2009. – Vol. 2(2). – P. 216–25.

371. Utility of B-type natriuretic peptide measurement in outpatients with heart failure with preserved ejection fraction / A.J. Jorge, M.D. Freire, M.L. Ribeiro [et al.] // *Rev Port Cardiol* – 2013. – Vol. 32(9). – P. 647–52.

372. Utility of glycated hemoglobin screening in patients undergoing elective coronary artery surgery: prospective, cohort study from the E-CABG registry / F. Nicolini, G. Santarpino, G. Gatti [et al.] // *Int J Surg.* – 2018. – Vol. 53. – P. 354–359.

373. Usefulness and predictive value of circulating NT-proBNP levels to stratify patients for referral and treatment in a specialized outpatient heart failure center / O. Amir, H. Paz, R. Ammar [et al.] // *Isr Med Assoc J.* – 2008. – Vol. 10(2). – P. 109–12.

374. Validation of the EuroSCORE model in Australia / C.H. Yap, C. Reid, M. Yii [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 29(4). – P. 441–6.

375. Validation of EuroScore II in patients undergoing coronary artery bypass surgery / F. Biancari, F. Vasques, R. Mikkola [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2012. – Vol. 93(6). – P. 1930–5.

376. Value of D-dimer and C reactive protein in predicting inhospital death in acute aortic dissection / D. Wen, X. Du, J.Z. Dong [et al.] // *Heart.* – 2013. – Vol. 99(16). – P. 1192–7.

377. Variation in high-sensitivity C-reactive protein levels over 24 hours in patients with stable coronary artery disease / M. Koc, J. Karaarslan, G. Abali [et al.] // *Tex Heart Inst J.* – 2010. – Vol. 37(1). – P. 42–8.

378. Vizioli, L. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases / L. Vizioli, S. Muscari, A. Muscari // *Int J*

Clin Pract. – 2009. – Vol. 63(10). – C. 1509–15.

379. Wallentin, L. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation – prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy / L. Wallentin, J.W. Eikelboom // Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 115(5). – P. 921–30.

380. Warkentin, T.E. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux / T.E. Warkentin, B.T. Maurer, R.H. Aster // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356(25). – P. 2653–5.

381. Watt, D.G. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review / D.G. Watt, P.G. Horgan, D.C. McMillan // Surgery. – 2015. – Vol. 157(2). – P. 362–80.

382. Yin, W.H. Prognostic value of combining echocardiography and natriuretic peptide in patients with heart failure / W.H. Yin, J.W. Chen, S.L. Lin // Curr Heart Fail Rep. – 2012. – Vol. 9(2). – P. 148–53.

383. Ziabakhsh-Tabati, S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery? / S. Ziabakhsh-Tabati // Saudi Med J. – 2008. – Vol. 29(10). – P. 1429–31.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Клиническая характеристика больных с неосложненной формой ИБС

Показатель		Количество
Количество (n)		100
Пол, абс.число (%)	муж	100 (100)
Возраст, (M±m), лет		56,57±2,99
ФК СН NYHA, абс.число (%)	I	52 (52)
	II	48 (48)
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, абс.число (%)	I	52 (52)
	II	48 (48)
Поражение коронарных артерий, абс.число (%)	2	50 (50)
	3	50 (50)
Артериальная гипертензия, абс.число (%)	I ст.	6 (6)
	II ст.	27 (27)
Ожирение, абс.число (%)		25 (25)
Курение, абс.число (%)		56 (56)

Клиническая характеристика больных ИБС и ПАЛЖ

Показатель		Количество
Количество (n)		95
Пол, абс.число (%)	муж	95 (100)
Возраст, (M±m), лет		57,30±0,94
ФК СН НУНА, абс.число (%)	II	58 (61,05)
	III	37 (38,95)
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, абс.число (%)	I	48 (50,53)
	II	47 (49,47)
Поражение коронарных артерий	2	42 (44,21)
	3	53 (55,79)
Количество инфарктов миокарда в анамнезе, (M±m)		1,21±0,58
Давность инфаркта миокарда, (M±m), лет		3,96±0,65
Постинфарктный кардиосклероз		95 (100)
Постинфарктная АЛЖ, абс.число (%)		95 (100%)
Нарушение ритма сердца		0
Митральная недостаточность		0
Артериальная гипертензия	I ст.	63 (63,16)
	II ст.	32 (36,84)
Ожирение, абс.число (%)		33 (34,74)
Курение, абс.число (%)		56 (58,95)

Клиническая характеристика больных ИБС и ИМН

Показатель		Количество
Количество (n)		105
Пол, абс.число (%)	муж	105 (100)
Возраст, M±m, лет		57,7±1,12
ФК СН НУНА, абс.число (%)	II	26 (24,76)
	III	39 (75,24)
НК по И.Д. Стражеско и	1 стадии	19 (18,09)

В.Х. Василенко, абс.число (%)	2 стадии	86 (81,91)
Поражение коронарных артерий, абс.число (%)	2	40 (38,09)
	3	55 (61,91)
Нарушение ритма сердца, абс.число (%)		18 (17,14)
Количество инфарктов миокарда в анамнезе, (М±m)		1,21±0,58
Давность инфаркта миокарда, (М±m), лет		3,24±0,46
Постинфарктный кардиосклероз, абс.число (%)		105(100)
Митральная недостаточность, абс.число (%)	I ст.	31 (29,52)
	II ст.	49 (46,67)
	III ст.	25 (23,81)
Трикуспидальная регургитация, абс.число (%)	I ст.	77 (73,33)
	II ст.	9 (8,57)
	III ст.	3 (2,86)
Легочная гипертензия, абс.число (%)	I ст.	71 (67,62)
	II ст.	27 (25,71)
	III ст.	7 (6,67)
Артериальная гипертензия, абс.число (%)	I ст.	15 (14,28)
	II ст.	80 (85,57)
Ожирение, абс.число (%)		51 (48,57)
Курение, абс.число (%)		63 (60)

Клинико-демографическая характеристика больных ИБС и СД 2 типа

Показатель		Количество
Количество (n)		198
Пол, абс.число (%)	муж	198 (198)
Возраст, (M±m), лет		59,21±0,70
ФК СН NYHA, абс. число (%)	II	93 (46,88)
	III	105 (53,12)
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, абс.число (%)	1 стадии	31 (15,63)
	2 стадии	167 (84,37)
Поражение коронарных артерий, абс.число (%)	2	40 (38,09)
	3	55 (61,91)
Нестабильная стенокардия, абс.число (%)		8 (3,9)
Стаж ИБС, (M±m), лет		5,40±1,14
Стаж СД, (M±m), лет		7,03±0,57
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс.число (%)		97 (49,22)
Индекс массы тела, абс.число (%), кг/м ²		30,8±0,23
Ожирение I-III степени (ИМТ>30 кг/м ²), абс. (%)		108 (54,69)
Артериальная гипертензия, абс.число (%)		168 (85,16)
Острое нарушение мозгового кровообращения		31 (15,63)
Нарушение ритма сердца, абс.число (%)		6 (3,13)
Переमेжающая хромота, абс.число (%)		26 (13,28)
Курение, абс.число (%)		62 (31,25)
Сопутствующая патология		
Заболевания легких, абс.число (%)		23 (11,72)
Заболевания почек, абс.число (%)		28 (14,06)

Клинико-демографическая характеристика больных с ИЭ

Показатель		Количество
Количество (n)		67
Пол, абс.число (%)	муж	67 (100)
Возраст, (M±m), лет		41,92±6,34 лет
ФК СН НУНА, абс. число (%)	II	61(91,04)
	III	6 (8,96)
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, абс.число (%)	1 стадии	61 (91,04)
	2 стадии	6 (8,96)
Течение инфекционного эндокардита		
Подострое, абс.число (%)		67 (100,0)
Первичный ИЭ, абс.число (%)		25 (37,31)
Вторичный ИЭ, абс.число (%)		42 (62,69)

Клинико-демографическая характеристика больных с ХРБС

Показатель		Количество
Количество (n)		68
Пол, абс.число (%)	жен	68 (100)
Возраст, (M±m), лет		51,08±1,09
ФК СН НУНА, абс. число (%)	II	15 (22,05)
	III	53 (77,95)
НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, абс.число (%)	1 стадии	13 (19,12)
	2 стадии	55 (80,88)
Нарушение ритма сердца, абс.число (%)		48 (70,59)
Сопутствующая патология		
Заболевания легких, абс.число (%)		12 (17,65)
Заболевания почек, абс.число (%)		21 (30,88)
Артериальная гипертензия, абс.число (%)		34 (50,0)
Ожирение I-III степени (ИМТ>30 кг/м ²), абс.число (%)		16 (23,53)

Клинико-демографическая характеристика больных ВПС

Показатель		Количество
Количество (n)		42
Пол, абс.число (%)	мальчики	19 (44,76)
	девочки	23 (54,76)
Возраст, (M±m), мес		2,58±0,4
ФК СН NYHA, абс.число (%)	I	23 (54,76)
	II	19 (45,24)
Анамнез матери		
Угроза прерывания беременности		42 (100)
Соматические заболевания у матери		
Пиелонефрит, абс.число (%)		8 (19,05)
Токсоплазмоз, абс.число (%)		2 (4,76)
Кольпит, абс.число (%)		11 (26,20)
Цитомегаловирусная инфекция, абс.число (%)		6 (14,29)
Острая респират. вирусная инфекция (ОРВИ), абс. (%)		15 (35,70)
Анамнез ребенка		
ВПС диагностирован:		
Внутриутробно, абс.число (%)		17 (40,78)
При рождении, абс.число (%)		21 (50,0)
После месяца жизни, абс.число (%)		4 (9,52)
Сопутствующая патология		
Задержка психического и физического развития перинатальное поражение центральной нервной системы, абс.число (%)		42 (100)
Гипотрофия, абс.число (%)		42 (100)
Анемия 1 степени, абс.число (%)		42 (100)



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2626674

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА
У РЕАНИМАЦИОННЫХ ПАЦИЕНТОВ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Астраханский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава
России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016116394

Приоритет изобретения 26 апреля 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 31 июля 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 26 апреля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2642600

Способ оценки течения раннего послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017101921

Приоритет изобретения 20 января 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 25 января 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 20 января 2037 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2712629

**Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений
у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с
постинфарктной аневризмой левого желудочка**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Астраханский
государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский
ГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019127139

Приоритет изобретения 27 августа 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 30 января 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 27 августа 2039 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2712634

**Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений
у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с
ишемической митральной недостаточностью**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования "Астраханский
государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Астраханский
ГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019127138

Приоритет изобретения 27 августа 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 30 января 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 27 августа 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

