

На правах рукописи

Белов Дмитрий Владимирович

**АБДОМИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ.**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

г. Самара
2025

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор

Фокин Алексей Анатольевич

Доктор медицинских наук, доцент

Абрамовских Ольга Сергеевна

Официальные оппоненты:

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Калининград);

Немков Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ройтман Александр Польевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 202__ г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

В настоящее время увеличивается количество выполняемых открытых операций на сердце. При этом расширяются показания для открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, увеличивается средний возраст пациентов, тяжесть поражения сердца и сопутствующих заболеваний. Несмотря на улучшение техники операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, анестезиологического обеспечения и послеоперационного ведения больных, развитие осложнений остается проблемой. Среди всех осложнений особое место занимают острые абдоминальные осложнения, которые связаны с высокой летальностью, достигающей в ряде случаев 90% (Ярустовский М.Б. и др., 2018; Chor C.Y.T. et al., 2020; Duman Z.M. et al., 2023). В связи с чем встает вопрос о создании программ и шкал риска для прогнозирования вероятности развития абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Ишемия органов брюшной полости, возникающая после операций на сердце, при остром инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности, массивной кровопотере, развивается на фоне системной воспалительной реакции с высвобождением, в ряде случаев чрезмерной генерации, провоспалительных цитокинов, изменяющих характер воспаления и усугубляющих тканевое повреждение (Azari A. et al., 2021; Хубулава Г.Г. и др., 2023). В связи с этим интерес представляет поиск генетических предикторов риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений и разработка мер для их прогнозирования. Сегодня имеются ограниченные работы, демонстрирующие результаты определения однонуклеотидных полиморфизмов генов *TNF*, *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-10*, *APOE* и их аллельных вариантов и риском абдоминальных осложнений после проведения кардиохирургических операций. Значительный интерес представляет и изучение однонуклеотидных полиморфизмов генов *I-FABP*, *APOE*, *VEGF*, *NOS3*. Из-за стертости клинической картины в раннем послеоперационном периоде своевременная диагностика может запаздывать (Sever K. et al., 2014; Naywood N. et al., 2020). В связи с чем необходимы поиск и валидация ранних и доступных биомаркеров у пациентов после операций на сердце, в первую очередь, острой мезентериальной ишемии (Bala M. et al., 2017; Bjorck M. et al., 2017). Наиболее перспективным является изучение D-лактата, кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты, липолисахарида, эндотелина-1.

Степень разработанности темы исследования

Проблема ведения пациентов с абдоминальными осложнениями после операций на сердце с ИК до настоящего момента не решена. Ключевая роль в их развитии отводится висцеральной ишемии. На сегодняшний день до конца не установлены факторы и шкалы риска абдоминальных осложнений после операций

на сердце с ИК [Базылев В.В. и др., 2021; Подолужный В.И. и др., 2023; Krasivskyi I. et al., 2023; Li Z.Q. et al., 2023]. Не установлены биомаркеры и генетические предикторы АО после операций на сердце с ИК [Bala M. et al., 2017].

Принимая во внимание вышеизложенное, очевидно, что данная область медицины изучена еще недостаточно, а разработка методов прогнозирования, диагностики и тактики ведения пациентов с абдоминальными осложнениями в кардиохирургии является приоритетной задачей сердечно-сосудистой хирургии и клинической лабораторной диагностики [Sever K. et al., 2014; Haywood N. et al., 2020].

Работа над проблемой прогнозирования, диагностики и тактики ведения пациентов с абдоминальными осложнениями в кардиохирургии ведётся в течение 14 лет. Данная диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР 121041300068-0 «Прогнозирование исходов и возможных осложнений хирургического лечения кардиоваскулярной патологии» (2021-2025) и по гранту Российского научного фонда № 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016>. Ранее в кандидатской диссертации «Алгоритм диагностики и лечения ранних абдоминальных осложнений после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения» были решены следующие задачи:

1. Изучена частота, сроки развития ранних абдоминальных осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после КШ с ИК.

2. Выявлены основные факторы риска ранних послеоперационных абдоминальных осложнений у пациентов после КШ с ИК за период с 2011 по 2017 годы.

3. Разработана шкала прогнозирования риска развития и лечебно-диагностический алгоритм ранних абдоминальных осложнений у пациентов после КШ с ИК.

4. Проанализированы эффективность применения алгоритма диагностики и лечения ранних послеоперационных абдоминальных осложнений у пациентов после КШ с ИК.

Отличие докторской диссертации состоит в том, что охвачены все открытые кардиохирургические операции, а не только КШ, проведены исследования по определению генетической предрасположенности к абдоминальным осложнениям, определены биохимические маркеры острой мезентериальной ишемии. Исследования факторов риска, методов прогнозирования не затрагивали только изолированные операции КШ, а включали операции по коррекции приобретенных пороков сердца, а также сочетанные вмешательства.

Цель исследования

Оптимизировать результаты ведения пациентов с абдоминальными осложнениями в кардиохирургии путем разработки системы мер прогнозирования, диагностики и их лечения в раннем послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Выделить группу риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений на основании изученных особенностей периоперационного состояния пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
2. Установить факторы, способствующие развитию послеоперационных абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
3. Разработать шкалу прогнозирования риска развития абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.
4. Оценить роль лабораторных маркеров в диагностике острой мезентериальной ишемии после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
5. Провести исследование генетической предрасположенности к развитию абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
6. Оценить роль взаимодействия генов в развитии абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
7. Разработать алгоритм персонифицированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и лечению абдоминальных хирургических осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Научная новизна

В клинической практике на основании изученных особенностей периоперационного состояния пациентов впервые установлена группа риска развития абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Впервые выделены 13 предикторов, предрасполагающих к развитию абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: время пережатия аорты, систолическое давление в правом желудочке, фракция выброса левого желудочка, индекс массы тела, рост, вес, время искусственного кровообращения, риск операции по EuroScore II, трансфузия свежезамороженной плазмы и эритроцитной массы, количество шунтов и дистальных анастомозов, класс NYHA.

На достаточном клиническом материале впервые разработана шкала прогнозирования риска развития абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения.

Впервые в России оценена роль и пороговые значения лабораторных маркеров D-лактата и I-FABP в диагностике острой мезентериальной ишемии после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

На основании углубленного изучения материала впервые в клинической практике оценена роль генов *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *SERPINE1* (rs1799768), *IL1 β* (rs1143634), *CXCL8* (rs4073), *IL10* (rs1800872), *APOE* (rs429358), *FABP2* (rs1799883), *NOS3* (rs1799983), *VEGFA* (rs699947), *TLR3* (rs3775291) и их взаимодействие в развитии абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Впервые разработан алгоритм персонифицированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и лечению абдоминальных хирургических осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Получен грант Российского научного фонда № 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016>.

Новизна полученных исследований подтверждается полученными патентом и свидетельствами о регистрации программ для ЭВМ:

- Способ прогнозирования риска развития ранних абдоминальных осложнений у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Белов Д.В., Наймушина Ю.В., Белова Е.А. Патент на изобретение 2734056 С1, 12.10.2020. Заявка № 2020102169 от 20.01.2020.
- Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Белов Д.В., Бейфус А.В., Наймушина Ю.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020611266, 28.01.2020. Заявка № 2020610347 от 20.01.2020;
- Программа прогнозирования риска острых абдоминальных хирургических осложнений после операций на сердце. Белов Д.В., Бейфус А.В., Абрамовских О.С., Лукин О.П., Фокин А.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021669553, 30.11.2021. Заявка № 2021668957 от 24.11.2021;
- Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце. Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023617473, 11.04.2023. Заявка № 2023616688 от 07.04.2023;

- Программа определения риска абдоминальных осложнений в кардиохирургии. Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Лукин О.П. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023619395, 11.05.2023. Заявка № 2023618466 от 02.05.2023;
- Программа прогноза риска развития абдоминальных осложнений после операций на сердце по генетическим показателям. Абрамовских О.С., Белов Д.В., Бейфус А.В., Белова Е.В. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2024690264, 13.12.2024. Заявка № 2024688910 от 28.11.2024.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования установлена группа риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений на основании изученных особенностей периоперационного состояния пациентов кардиохирургического профиля. Выделены факторы риска, способствующие развитию абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, а также шкала прогнозирования риска развития абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца.

Установлена роль и пороговые значения D-лактата, LBP, I-FABP, эндотелина-1 для ранней диагностики острой мезентериальной ишемии после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Определены генетические маркеры предрасположенности к развитию абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и изучены их межгенные связи для создания прогностической модели риска развития абдоминальных осложнений после операций на сердце. На основании полученных результатов установлен механизм развития абдоминальных осложнений у пациентов после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, что играет важную роль в накоплении и расширении теоретических представлений о патогенезе данных осложнений.

Предложен комплекс прогностических и лечебно-диагностических мер. При информировании пациента о возможности снижения риска развития абдоминальных осложнений после операций на сердце с большей вероятностью возрастет его приверженность к молекулярно-генетическому обследованию и проведению индивидуальной программы лечебно-диагностических мероприятий.

С практической точки зрения такой подход позволяет снизить количество осложнений после операций на сердце, повышает послеоперационную выживаемость, снижает летальность, тяжесть осложнений, сроки госпитализации и стоимость лечения пациентов в специализированных отделениях (больницах, центрах) кардиохирургического профиля.

Разработан аппаратно-программный комплекс для стратификации риска развития абдоминальных осложнений после операций на сердце. Научно

обоснован и внедрен в практику кардиохирургических отделений ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) алгоритм персонафицированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и лечению абдоминальных хирургических осложнений после операций на сердце с использованием молекулярно-генетических технологий.

Обоснована диагностическая ценность молекулярно-генетических и биохимических исследований для прогнозирования и диагностики абдоминальных осложнений после кардиохирургических операций, выявлены наиболее информативные показатели.

Разработаны и внедрены практические рекомендации по оптимизации диагностики и лечения ранних абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Ожидаемая медико-социальная и экономическая эффективность от внедрения: уменьшение летальности и экономических затрат от абдоминальных осложнений после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Методология и методы исследования

В работе применялась общенаучная методология, базирующаяся на системном подходе с использованием формально-логических, а также общенаучных и специфических методов.

Для решения поставленных задач диссертационное исследование выполнено с применением клинических, инструментальных, лабораторных, включая молекулярно-генетические, и статистических методов.

Объект исследования - пациенты, перенесшие открытые операции на сердце в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск). Клинико-инструментальные исследования проводились на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск), лабораторные исследования, включая молекулярно-генетические, выполнены в лаборатории ЦНИЛ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования отражен в протоколе, одобренном Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование методов математического прогнозирования позволяет выделить пациентов, угрожаемых по развитию абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
2. Развитие острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения сопровождается изменением уровней в периферической крови D-лактата и кишечной формы белка,

связывающего жирные кислоты, что позволяет существенно оптимизировать раннюю диагностику и своевременно начать эффективную терапию данного осложнения.

3. Определенное сочетание генотипов генов *FABP2* rs1799883, *CXCL8* rs4073, *IL1 β* rs1143634, *IL6* rs1800795, *NOS3* rs1799983, *SERPINE1* rs1799768 позволяет прогнозировать риск развития абдоминальных осложнений у пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения с чувствительностью 98,6% и специфичностью 84,3%. Аллельные варианты и их сочетания генов *IL10* rs1143634 и *FABP2* rs1799883 имеют прогностическую ценность в отношении повышения в периферической крови уровня D-лактата у пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

4. Внедрение персонифицированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и лечению абдоминальных хирургических осложнений обеспечивает снижение тяжести и летальности от абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки пациентов, использованием регламентированных клинических, лабораторных, молекулярно-генетических методов, а также адекватных методов статистической обработки полученных данных. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по соответствующей тематике. Выводы и практические рекомендации хорошо аргументированы, сформулированы корректно и логически вытекают из результатов диссертационного исследования.

Результаты работы доложены и обсуждены на следующих площадках:

- XXV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, ноябрь 2019 года);
- Региональная научно-практическая конференция "Актуальные вопросы клинической медицины" (Челябинск, декабрь 2022 года);
- Научно-практическая конференция "Актуальные вопросы сердечно-сосудистой хирургии" (Челябинск, 27 апреля 2023 года);
- XVII всероссийский научный форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе (Санкт-Петербург, 5 – 8 июня 2023 года);
- I Научно-практическая конференция по итогам регионального конкурса Российского научного фонда и Челябинской области (Челябинск, 29 мая – 2 июня 2023 года);

- Межрегиональная научно-практическая конференция «Открытая и эндоваскулярная хирургия острых нарушений регионарного кровообращения» (Челябинск, ноябрь 2024);
- XXX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва, ноябрь 2024 года).

Автором была разработана программа и дизайн исследования, определены его основные этапы, изучены и проанализированы литературные источники. Организован и проведен сбор первичной информации (n=14827). Самостоятельно выполнено 587 кардиохирургических операций. Автор участвовал в введении пациентов с абдоминальными осложнениями и анализе результатов у всех больных, включённых в исследование. Лично проведены статистический анализ и оценка результатов основных клинических, лабораторных и инструментальных исследований, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования используются в учебном процессе обучающихся по программам специалитета, ординатуры и дополнительного специального образования кафедр хирургии института дополнительного профессионального образования, госпитальной хирургии, факультетской хирургии, клинической и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Используется алгоритм персонифицированного подхода к прогнозированию и ранней диагностике абдоминальных хирургических осложнений после операций на сердце с использованием молекулярно-генетических технологий в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск), ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей: 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Связь диссертационной работы с планами НИР

Тема диссертации выполнена в соответствии с государственным планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и является фрагментом темы «Прогнозирование исходов и возможных осложнений хирургического лечения кардиоваскулярной патологии» (2021-2025). номер государственной регистрации 121041300068-0).

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертации опубликованы в виде 25 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК, и в международных базах. Получен 1 патент РФ на изобретение, 5 свидетельств о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, шести глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 232 источника, в том числе 184 зарубежных. Диссертация изложена на 252 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы, 31 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего за период с 2011 по 2022 годы в ФГБУ «ФЦССХ» было выполнено 16835 открытых операций на сердце, из них отобрано в наше исследование 14827.

Критериями включения являлись: проведение открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, возраст пациентов старше 18 лет. Критериями исключения являлись: возраст пациентов младше 18 лет, проведение открытых операций на сердце в связи с развитием осложнений при эндоваскулярных вмешательствах, операции, выполненные по поводу острого расслоения аорты, наличие острой хирургической абдоминальной патологии в момент госпитализации.

Дизайн исследования заключался в выделении из общего числа больных подгрупп для изучения вопросов (рисунок 1):

1. Прогнозирование абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Для поиска факторов риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и прогнозирования осложнений со стороны органов брюшной полости после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения при помощи нейронных сетей из общего числа пациентов было проведено проспективное исследование 5090 человек, прооперированных в 2019-2022 г.г., из которых 93 имели абдоминальные осложнения. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, открытые кардиохирургические вмешательства. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, эндоваскулярные методы лечения, операции по поводу расслоений аорты.

Для создания шкалы прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения из общего числа больных проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у) 3493 пациентов, которым в период с 2011 по 2019 г.

выполнены открытые вмешательства на сердце. В ходе исследования показатели, взятые для оценки, сопоставляли между группами пациентов, у которых развились ранние абдоминальные осложнения ($n=42$) и, которые их не имели ($n=3451$), с расчетом показателей относительного риска. Критериями включения являлись выполнение коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца, использование искусственного кровообращения. Из исследования были исключены пациенты младше 18 лет, лица, перенесшие вмешательства без искусственного кровообращения.

2. Определение лабораторных маркеров в диагностике острой мезентериальной ишемии в кардиохирургии. Для поиска маркеров острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения проведено проспективное исследование потенциальных биомаркеров острой мезентериальной ишемии у 77 пациентов в возрасте от 40 до 94 лет (54 мужчины (72,9%) и 23 женщины (27,0%)) на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) и медицинских организаций Челябинской области с 2021 по 2022 годы.

Больные были разделены на три группы:

1 группа – 28 пациентов с некрозом кишки на фоне острой мезентериальной ишемии, подтвержденным во время операции или лапароскопии. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, наличие некроза тонкой или толстой кишки в результате эмболии или тромбоза мезентериальных артерий. Критериями исключения были: возраст младше 18 лет, некроз тонкой или толстой кишки в результате странгуляционной или обтурационной кишечной непроходимости.

2 группа – 39 пациентов с кишечной непроходимостью после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, операции с искусственным кровообращением, развитие кишечной непроходимости, подтвержденной клинически и данными инструментальных исследований, отсутствие некротических изменений кишки. Критериями исключения являлись: возраст младше 18 лет, наличие деструктивных изменений органов брюшной полости.

3 группа – 10 пациентов после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения без осложнений. В данной группе проводилось определение маркеров на первые и третьи сутки послеоперационного периода. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, операции с искусственным кровообращением, отсутствие осложнений со стороны органов брюшной полости. Критериями исключения являлись возраст младше 18 лет, развитие осложнений со стороны органов брюшной полости.

3. Проведено проспективное исследование потенциальных генетических предикторов абдоминальных осложнений у 174 пациентов на базе ФГБУ

«ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск), из которых 72 имели абдоминальные осложнения.

Больные были разделены на две группы:

- пациенты с абдоминальными осложнениями после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операции с искусственным кровообращением, развитие острого холецистита, паралитической кишечной непроходимости, ЖКК, острой мезентериальной ишемии, подтвержденных клинически, а также данными лабораторных и инструментальных исследований. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, операции без искусственного кровообращения;
- пациенты после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения без осложнений. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операции с искусственным кровообращением, отсутствие осложнений со стороны органов брюшной полости. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, операции без искусственного кровообращения, развитие острого холецистита, паралитической кишечной непроходимости, ЖКК, острой мезентериальной ишемии.

Для определения взаимосвязь между концентрацией биохимических показателей и генотипом – изучено влияние комбинации аллельных вариантов генов на повышение уровня D-лактата у 45 пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Завершающим этапом являлась разработка алгоритма прогнозирования, диагностики и ведения абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и оценка его эффективности.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всем плановым пациентам перед госпитализацией, а экстренным пациентам во время госпитализации выполнялся комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований, необходимых для выполнения открытых кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения.

Биохимические исследования маркеров острой мезентериальной ишемии выполнены в лаборатории ЦНИЛ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (США). Использованы тест системы Эндотелин-1 R&D systems, LBP HycultBiotech, I-FABP HycultBiotech, D-лактам ООО "СИВитал".

Генетические исследования выполнены в лаборатории ЦНИЛ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Для анализа SNP генов *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *SERPINE1* (rs1799768) применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «Rotor-Gene» 6000 («Corbett Research Pty Ltd.», Австралия) с использованием праймеров и зондов производства ЗАО «Синтол» (Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Для анализа SNP генов *IL1 β* (rs1143634), *CXCL8* (rs4073), *IL10* (rs1800872), *APOE* (rs429358), *FABP2* (rs1799883), *NOS3* (rs1799983), *VEGFA* (rs699947) применяли метод ПЦР в режиме реального времени на анализаторе ДТПрайм4 (ДНК-Технология, Россия) с использованием праймеров и зондов производства ООО «ТестГен» (Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Определение SNP гена *TLR3* (rs3775291) проводили методом ПЦР в режиме реального времени по кривым плавления с использованием наборов реагентов ООО «ТестГен» на приборе ДТПрайм4 (ДНК-Технология, Россия).

Статистическая обработка материала

Для статистической обработки применяли программы «Statsoft Statistica 10.0 for Windows» и «SPSS Statistica 23.0». Особенностью биохимических данных было наличие цензурированных наблюдений типа «менее чем» и типа «более чем» для показателя I-FABP. Сравнение групп с такими данными ранговыми методами обычно не вызывает сложностей; в нашем случае оно было проведено критерием Краскела-Уоллиса – ранговым аналогом однофакторного дисперсионного анализа. Расчёт показателей описательной статистики и особенно среднего значения с 95% ДИ более проблематичен, поэтому предложено несколько других методов (метод максимального правдоподобия, регрессия на порядковой статистике – ROS метод, робастный метод Хелсела и др.). Нами был использован непараметрический метод Каплана – Мейера, который традиционно используется в анализе выживаемости и может быть модифицирован для случаев типа «менее чем». При этом значения менее 25 пг/мл и более 6000 пг/мл обрабатывались как цензурированные соответственно слева и справа наблюдения. Оценки этим методом с 95% ДИ

бутстрэпом (метод процентилей, $n=9999$) были выполнены в пакете «EnvStats» для программно-статистической среды R.

Количественные показатели двух исследуемых групп сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни–Вилкоксона. Количественные признаки и их взаимосвязи исследовали с использованием корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Качественные признаки анализировались по таблицам сопряженности, рассчитывая критерии χ^2 и Фишера. Дискриминантный анализ использовался для получения решающего правила прогнозирования, который проведен в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогноза и оценка его информативности.

Для анализа межгенных взаимодействий применен один из наиболее эффективных в настоящее время алгоритмов – метод сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR, реализованный в программном обеспечении <http://sourceforge.net/projects/mdr>). Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ, который служит для обнаружения и описания нелинейного типа взаимодействия между дискретными генетическими предикторами. В программе MDR с помощью многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, позволяющая с наиболее высокой точностью и с наименьшей ошибкой определить повышенный или пониженный риск развития заболевания для пациента. С помощью процедуры перекрестной валидации (воспроизводимость тестируемых моделей, cross-validation consistency, CVC) и путем расчета показателей чувствительности (Se), специфичности (Sp), диагностической эффективности (Balance accuracy) оцениваются диагностические и предиктивные возможности MDR-моделей. Для моделирования риска развития абдоминальных осложнений на основании данных об аллельных вариантах 11 полиморфных генов использовали технику снижения многофакторной размерности с получением решающих правил вида «если – то». При построении моделей использовали алгоритм всестороннего поиска, а также графы энтропии, выполненные на основе информационного анализа. Диагностическую эффективность полученных моделей оценивали по показателям чувствительности и специфичности, надёжность – по результатам 10-кратной перекрёстной проверки, а статистическую значимость – по критерию хи-квадрат. Расчёты и графические построения выполнены в пакете MDR (version 3.0.2).

При анализе данных для всех 11 генов рассчитывались абсолютные и относительные (в %) частоты встречаемости аллелей и генотипов в группе с абдоминальными осложнениями ($n=72$) и группе без абдоминальных осложнений ($n=102$), а также в объединённой выборке ($n=174$). Нормальность распределения данных проверялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова.

Распределение генотипов проверяли на соответствие распределению Харди-Вайнберга с использованием точного метода по алгоритму «SNP-HWE» в пакете PLINK (version 1.9). Для поиска генов-маркёров риска абдоминальных осложнений для каждого полиморфного гена оценивались 6 моделей: аллельная, кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная и лог-аддитивная. В качестве величины эффекта выступало отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Расчёты выполнены в пакетах SNPStats и PAST (version 4.11). Статистически значимыми признавали эффекты при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$. Выбор между статистически значимыми моделями осуществляли на основе информационного критерия Акаике (AIC).

Общая характеристика пациентов с абдоминальными осложнениями

Различия между группами пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по среднему возрасту были высоко статистически значимыми, однако возрастная структура была относительно сходна. Её анализ показал, что в группу с абдоминальными осложнениями входило несколько меньше молодых и средневозрастных пациентов, тогда как пожилых и пациентов старческого возраста было больше. Различия между группами пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по времени искусственного кровообращения было высоко статистически значимым при схожести времени пережатия аорты, что косвенно может являться следствием более тяжелого периода восстановления гемодинамики, таблица 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов по фракции выброса левого желудочка, времени искусственного кровообращения, времени пережатия аорты

Показатель	С абдоминальными осложнениями (n=186)	Без абдоминальных осложнений (n=14641)	Всего (n=14827)
Фракция выброса левого желудочка, %: $U_{(186; 14641)}=1,28 \times 10^6$; $p=0,158$			
Минимум–максимум	29 – 70	20 – 80	20 – 80
Среднее [95% ДИ]	54,2 [52,7; 55,6]	55,2 [55,1; 55,4]	55,2 [55,1; 55,4]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	57 (48 – 61)	58 (49 – 62)	58 (49 – 62)
Время искусственного кровообращения, мин: $U_{(186; 14641)}=1,18 \times 10^6$; $p=0,001$			
Минимум– максимум	0 – 488	0 – 560	0 – 560
Среднее [95% ДИ]	127 [115; 140]	103 [102; 104]	104 [103; 105]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	96 (67 – 169)	85 (61 – 138)	86 (61 – 138)
Время пережатия аорты, мин: $U_{(186; 14641)}=1,28 \times 10^6$; $p=0,154$			
Минимум– максимум	0 – 321	0 – 324	0 – 324
Среднее [95% ДИ]	73,8 [66,0; 82,0]	64,7 [64,0; 65,4]	64,8 [64,2; 65,6]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	51 (34 – 108)	48 (32 – 94)	48 (33 – 95)

Различия между группами пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по наличию ИБС, фибрилляции предсердий, мультифокальному атеросклерозу, потребности в выполнении рестернотомии, развитию периоперационного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, а также применению ЭКМО и внутриаортальной баллонной контрпульсации были высоко статистически значимыми, таблица 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов по периоперационным критериям

Показатель	С абдоминальными осложнениями (n=186)	Без абдоминальных осложнений (n=14641)	Всего (n=14827)
ИБС: $\chi^2_{(1)}=19,70$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	163 / 87,6%	10710 / 73,2%	10873 / 73,3%
95% ДИ	[82,3; 91,8]	[72,4; 73,9]	[72,6; 74,0]
Фибрилляция предсердий (все случаи): $\chi^2_{(1)}=20,02$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	70 / 37,6%	3331 / 22,8%	3401 / 22,9%
95% ДИ	[30,9; 44,7]	[22,1; 23,4]	[22,3; 23,6]
Мультифокальный атеросклероз: $\chi^2_{(1)}=41,40$; $p<0,001$			
Абс./ Относит. частота	110 / 59,1%	4981 / 34,0%	5091 / 34,3%
95% ДИ	[52,0; 66,0]	[33,3; 34,8]	[33,6; 35,1]
Коронарное шунтирование: $\chi^2_{(1)}=5,74$; $p=0,017$			
Абс. / Относит. частота	165 / 88,7%	11994 / 81,9%	12159 / 82,0%
95% ДИ	[83,6; 92,7]	[81,3; 82,5]	[81,4; 82,6]
Клапанная коррекция: $\chi^2_{(1)}=0,33$; $p=0,564$			
Абс./ Относит. частота	74 / 39,8%	5523 / 37,7%	5597 / 37,7%
95% ДИ	[33,0; 46,9]	[36,9; 38,5]	[37,0; 38,5]
Рестернотомия, все причины: $\chi^2_{(1)}=126,3$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	45 / 24,2%	772 / 5,3%	817 / 5,5%
95% ДИ	[18,5; 30,7]	[4,9; 5,6]	[5,2; 5,9]
Рестернотомия из-за кровотечения: $\chi^2_{(1)}=93,33$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	26 / 14,0%	368 / 2,5%	394 / 2,7%
95% ДИ	[9,6; 19,5]	[2,3; 2,8]	[2,4; 2,9]
Послеоперационный инфаркт миокарда: $\chi^2_{(1)}=142,0$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	22 / 11,8%	193 / 1,3%	215 / 1,5%
95% ДИ	[7,8; 17,0]	[1,1; 1,5]	[1,3; 1,7]
Острое нарушение мозгового кровообращения после операции: $\chi^2_{(1)}=20,65$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	10 / 5,4%	203 / 1,4%	213 / 1,4%
95% ДИ	[2,8; 9,3]	[1,2; 1,6]	[1,3; 1,6]
Экстракорпоральная мембранная оксигенация: $\chi^2_{(1)}=274,9$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	17 / 9,1%	59 / 0,40%	76 / 0,51%
95% ДИ	[5,6; 13,9]	[0,31; 0,52]	[0,41; 0,64]
Внутриаортальная баллонная контрпульсация: $\chi^2_{(1)}=61,18$; $p<0,001$			
Абс. / Относит. частота	6 / 3,2%	34 / 0,23%	40 / 0,27%
95% ДИ	[1,4; 6,5]	[0,16; 0,32]	[0,20; 0,36]

Структура абдоминальных осложнений в послеоперационном периоде

Частота встречаемости абдоминальных осложнений составила 1,25%. Среди абдоминальных осложнений преобладали одиночные осложнения – 172 из 186 или 92,5% (95% ДИ от 88,0 по 95,6); сочетание двух типов осложнений наблюдалось в 11 случаях или 5,9% (95% ДИ от 3,2 по 10,0%), трёх осложнений – в двух случаях или 1,1% (95% ДИ от 0,2 по 3,4%), четырёх – в одном случае или 0,5% (95% ДИ от 0,1 по 2,5%). Виды абдоминальных осложнений представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Виды абдоминальных осложнений у пациентов (n=186)

Показатель	Абсолютная, пациенты	Относительная	
		%	95% ДИ
Желудочно-кишечные кровотечения все, в т.ч. из:	69	37,1	[30,4; 44,2]
– пищевода	8	4,3	[2,1; 8,0]
– кардиального отдела желудка	20	10,8	[6,9; 15,8]
– желудка	38	20,4	[15,1; 26,7]
– двенадцатиперстной кишки	3	1,6	[0,5; 4,2]
– в сочетании с перфорацией желудка	1	0,5	[0,1; 2,5]
– толстой кишки	5	2,7	[1,0; 5,8]
– прямой кишки	1	0,5	[0,1; 2,5]
Острый холецистит, в т.ч.:	20	10,8	[6,9; 15,8]
– калькулезный	9	4,8	[2,4; 8,6]
– бескаменный	11	5,9	[3,2; 10,0]
Кишечная непроходимость	81	43,5	[36,6; 50,7]
Острый панкреатит	4	2,2	[0,7; 5,0]
Острая мезентериальная ишемия	19	10,2	[6,5; 15,2]

Срок возникновения абдоминальных осложнений варьировал от 1 до 90 суток после операции и составил в среднем [95% ДИ] 7,5 [5,9; 9,3] суток, при медиане (квартилях) – 3 (2 – 7) суток. Частота возникновения абдоминальных осложнений была максимальной в первые сутки после операции и далее снижалась.

Общая летальность в группе абдоминальных осложнений составила 15,1%. Летальность в группе пациентов с острой мезентериальной ишемией составила 52,6%, острым панкреатитом – 50%, ЖКК – 21,7%, острым холециститом – 15%, паралитической кишечной непроходимостью – 3,7%.

Прогнозирование абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Факторы риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

В проспективное исследование включены 5090 человек, из которых 93 имели АО. Была поставлена задача определить потенциальные факторы риска из 53 возможных предикторов после всех операций на сердце с искусственным

кровообращением. Изучаемые критерии включали в себя: пол, рост, массу тела и индекс массы тела, наличие ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, дооперационной фибрилляции предсердий, сахарного диабета, гипертонической болезни (включая ее стадию, риск и эффективность медикаментозной терапии), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, стадии хронической болезни почек, функционального класса по NYHA, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда до операции, гемодинамически значимых и незначимых стенотических изменений брахиоцефальных артерий, мультифокального атеросклеротического поражения, рестернотомии, значения дооперационной фракции выброса левого желудочка и дооперационного систолического давления в правом желудочке, время искусственного кровообращения, время пережатия аорты, выполнение коронарного шунтирования, клапанной коррекции, сочетанных вмешательств, других видов открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, послеоперационные нарушения (острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, развитие фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде), потребность в трансфузии эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, гемодиализе, экстракорпоральной мембранной оксигенации, внутриаортальной баллонной контрпульсации, риск осложнений по данным EuroScore II и программы для ЭВМ «Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения».

Дерево решений, построенное по алгоритму CART (Classification and Regression Tree) и позволяющее классифицировать пациента как попадающего в группу риска по АО или в группу с благоприятным исходом, обладало точностью классификации 5001 из 5090 или 98,25% при чувствительности 5,38% и специфичности 98,98%. Таким образом, данное дерево не может быть использовано для диагностики, однако позволяет наглядно увидеть наиболее ценные показатели. Ещё на этапе построения дерева для каждого ветвления рассчитывалась предикторная статистика – сумма квадратов регрессии для каждого показателя, а далее выбирался наилучший предиктор. Если вычислить среднее значение этой статистики для всех ветвлений и наибольшему значению присвоить значение 1, а остальным – пропорциональные меньшие значения, то все предикторы могут быть ранжированы в порядке уменьшения важности для классификации. Для поиска наиболее надёжного набора предикторов таких деревьев классификации было построено множество – «Случайный лес». Для этого из имеющегося набора данных случайным образом извлекалось 70% наблюдений, которые использовались для построения модели (обучающая выборка), а на

оставшихся 30% оценивалось её качество (тестовая выборка). В настройках метода минимальное значение в дочернем узле было выставлено на 2 – для обеспечения полной классификации всех объектов. При этом учитывалось, что для моделей с разным числом предикторов лучшими могли оказаться разные показатели, поэтому были рассмотрены наборы от 1 до 10 предикторов. В каждом случае строилось 250 случайных деревьев классификации, и по результатам анализа оценивалась важность показателей для такого леса. При этом также выделилась группа из 8 показателей, которые наиболее часто имели максимальные значения важности независимо от числа предикторов в модели: время пережатия аорты, систолическое давление в правом желудочке, фракция выброса левого желудочка, индекс массы тела, рост, вес, время искусственного кровообращения, риск операции по EuroScore II. В один кластер с ними попали ещё 5 показателей, которые часто имели средние и высокие индексы важности: трансфузия эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, количество коронарных шунтов и анастомозов с коронарными артериями.

Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения

Проведен ретроспективный анализ данных 3493 пациентов, которым в период с 2011 по 2019 г. в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) была выполнена коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца с ИК. Критериями включения являлись выполнение коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца, использование искусственного кровообращения. Из исследования были исключены пациенты младше 18 лет, лица, перенесшие вмешательства без искусственного кровообращения. Из абдоминальных осложнений наиболее часто встречались желудочно-кишечные кровотечения – 57,1% (n=24), острая кишечная непроходимость - 26,3% (n=11), реже инфаркт кишки – 9,6%, (n=4), острый калькулезный холецистит – 4,7% (n=2), острый бескаменный холецистит – 2,3% (n=1).

Для определения вероятности ранних абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях ИК были изучены относительные риски их развития по наличию изучаемых факторов и без таковых. Абдоминальные осложнения встречались у пациентов с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ОР-25,47), острой сердечной недостаточностью (ОР-10,82), периоперационным инфарктом миокарда (ОР-10,42), внутриаортальной баллонной контрпульсацией (ОР-10,26). Кроме того, развитие ранних абдоминальных осложнений было возможно у пациентов, перенесших рестернотомию (ОР-7,03), гемо- и плазматрансфузии (ОР-5,92), имеющих IV

функциональный класс по NYHA (ОР-5,20), постинфарктный кардиосклероз (ОР-2,67), а также при продолжительности ИК более 125 мин (ОР-4,13).

Исходя из полученных данных, для выделения наиболее значимых факторов, оказывающих независимое влияние на риск у пациентов без ЭКМО, и создания интегральной шкалы оценки риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях ИК была построена модель многофакторной логистической регрессии, где зависимыми переменными являлись наличие или отсутствие осложнений, а независимыми – четыре наиболее значимых фактора риска (таблица 4). Было установлено, что наиболее значимыми независимыми факторами риска у пациентов, которым не проводилось ЭКМО, были: выполнение рестернотомии, время искусственного кровообращения более 125 минут, острая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз. Для упрощения подсчетов риска в клинической практике мы присвоили каждому фактору по одному баллу, получив таким образом шкалу риска (в случае использования ЭКМО пациент сразу определяется в группу высокого риска абдоминальных осложнений). Таблица 4 – Коэффициенты модели многофакторной логистической регрессии (Nagelkerke R Square = 0,097, $p < 0,0001$)

Фактор	Пациенты с наличием изучаемого фактора		Пациенты без изучаемого фактора		ОР	Р
	п	Риск АО	п	Риск АО		
ЭКМО	37	24,3% (9)	3456	1% (33)	25,474	<0,001
Острая сердечная недостаточность	139	9,4% (13)	3354	0,9% (29)	10,817	<0,001
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	26	11,5% (3)	3467	1,1% (39)	10,257	<0,001
Рестернотомия	308	5,5% (17)	3185	0,8% (25)	7,032	<0,001
Переливание компонентов крови	3052	1,3% (41)	441	0,2% (1)	5,924	0,044
Функциональный класс 4 по NYHA	151	5,3% (8)	3342	1% (34)	5,208	<0,001
Анемия	1869	1,9% (35)	1624	0,4% (7)	4,345	<0,001
ХОБЛ	83	4,8% (4)	3410	1,1% (38)	4,325	0,002
Продолжительность ИК более 125 минут	2434	1,6% (38)	1059	0,4% (4)	4,133	0,003
Фибрилляция предсердий	1914	1,7% (33)	1579	0,6% (9)	3,026	0,002
Постинфарктный кардиосклероз	1020	2,2% (22)	2473	0,8% (20)	2,667	0,001

Продолжение таблицы 4						
Продолжительность ИК более 190 минут	783	2,2% (17)	2710	0,9% (25)	2,354	0,005
Мультифокальный атеросклероз	245	2,4% (6)	3248	1,1% (36)	2,21	0,063
Пол	2095	1,5% (31)	1398	0,8% (11)	1,881	0,066
Коррекция порока и коронарное шунтирование	1548	1,6% (25)	1945	0,9% (17)	1,848	0,046

Для оценки вероятности их развития у каждого конкретного пациента подсчитывалась сумма баллов и точная предсказанная вероятность в соответствии с построенной моделью логистической регрессии. Далее был проведен ROC-анализ с рассчитанными показателями, где использовался критерий «наличие/отсутствие» осложнений в качестве переменной исхода (таблица 5, рисунок 2).

Таблица 5 – Результаты ROC-анализа прогнозирования абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца

Фактор	AUC	SE(AUC)	95% CI	p
Точная предсказанная вероятность	0,762	0,039	0,685-0,840	<0,001
Сумма баллов по шкале	0,746	0,041	0,666-0,826	<0,001

Данные, представленные на рисунке 2, свидетельствуют о том, что ROC-кривая для показателя «сумма баллов по шкале» практически совпадает с таковой для предсказанной вероятности и обладает хорошей диагностической ценностью ($AUC=0,746 \pm 0,033$, $p < 0,001$).

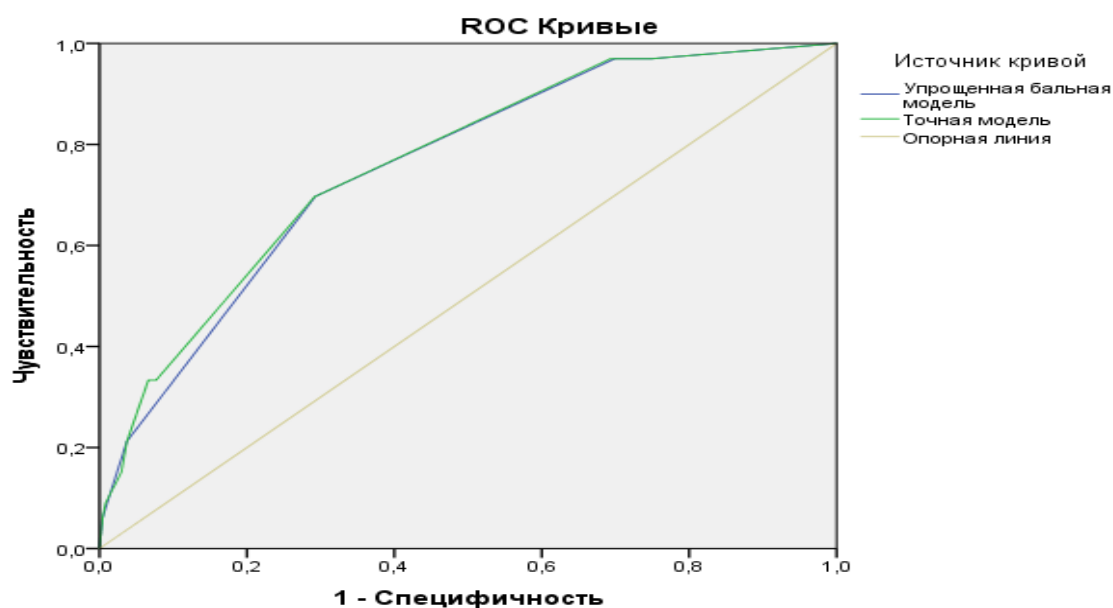


Рисунок 2 – ROC-кривая для предсказанной вероятности и суммы баллов по шкале

В результате анализа формы ROC-кривой мы сочли целесообразным разделить ее на четыре отрезка, которые отражают наличие пациентов низкого, умеренного, высокого и очень высокого риска (таблица 6).

Таблица 6 – Разделение пациентов по группам риска абдоминальных осложнений после коррекции клапанных пороков в условиях искусственного кровообращения

Группа риска	Балл	Риск абдоминальных осложнений
Низкий риск	0-1	0,6%
Умеренный риск	2	1,8%
Высокий риск	3	4,2%
Очень высокий риск	4	12,5%

Применение шкалы позволяет прогнозировать риск ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения и дает возможность выявить больных, угрожаемых по их развитию, что важно для проведения своевременных лечебно-диагностических мероприятий и в конечном итоге позволяет снизить послеоперационную летальность.

Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения при помощи нейронных сетей

Построение математических моделей нейронной сети и их тестирование проводилось на основе проспективного исследования данных о 93 пациентах с развившимися в послеоперационном периоде осложнениями со стороны органов брюшной полости, а также 4997 без них. На первой итерации обучения нейронной сети использовались параметры, включающие пол, рост, вес, индекс массы тела, наличие ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, гипертонической болезни (включая ее стадию, риск и эффективность медикаментозной терапии), перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, стадии хронической болезни почек, функционального класса по NYHA, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда до операции, гемодинамически значимых и незначимых стенотических изменений брахиоцефальных артерий, мультифокального атеросклеротического поражения, рестернотомии, значения фракции выброса левого желудочка и систолического давления в правом желудочке, параметры операции, послеоперационные нарушения (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, развитие фибрилляции предсердий), потребность в гемодиализе, экстракорпоральной мембранной оксигенации,

внутриаортальной баллонной контрпульсации, объем трансфузии эритроцитной массы, свежзамороженной плазмы, риск осложнений по данным EuroScore II и шкалы прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. На первой итерации использовалось 54 параметра пациентов. После каждой итерации проводился анализ важности входных параметров, по результатам которого наименее важный параметр исключался из обучения на следующей итерации. Таким образом, на последней итерации обучения модели в качестве входного признака использовался один параметр, имеющий наибольшую значимость для прогнозирования. В качестве окончательных моделей для прогнозирования выбирались модели, имеющие наибольшее качество прогнозирования и наименьшее число входных параметров пациентов. Качество классификации (прогнозирования) оценивалось с помощью расчета показателей чувствительности, специфичности и точности с определением их 95% доверительного интервала. В процессе проведения исследования была построена математическая модель искусственной нейронной сети прямого распространения, позволяющая на основании данных о пациентах и результатах их обследования прогнозировать возникновение у них абдоминальных осложнений. В качестве наиболее подходящей модели нейронной сети была выбрана модель, имеющая следующую топологию: входной слой – 24 нейрона, скрытый слой – 14 нейронов, выходной слой – 2 нейрона. В модели в качестве функции активации скрытых нейронов была выбрана функция гиперболический тангенс, выходных нейронов – Softmax.

После обучения нейронной сети на обучающей выборке (таблица 7) данные математические модели были протестированы на тестовой выборке (таблица 8), в которую включены пациенты, не входящие в обучающую выборку. Из данных, приведенных в таблицах, следует, что ошибка прогноза возникновения у больных абдоминальных осложнений на обучающей выборке составила 0,0%, на тестовой выборке – 4,8%. Таким образом, общая ошибка прогноза возникновения и отсутствия абдоминальных осложнений на обучающей выборке составила 1,9%, на тестовой выборке – 4,7%.

Таблица 7 – Результаты работы построенных математических моделей нейронной сети на обучающей выборке

Фактическое наличие абдоминальных осложнений	Прогнозируемое возникновение абдоминальных осложнений		Доля правильного прогноза, %
	Да	Нет	
Да	65	0	100,0
Нет	66	3462	98,1
Точность, %			98,2

Таблица 8 – Результаты работы построенных математических моделей нейронной сети на тестовой выборке

Фактическое наличие абдоминальных осложнений	Прогнозируемое возникновение абдоминальных осложнений		Доля правильного прогноза, %
	Да	Нет	
Да	28	0	100,0
Нет	71	1398	95,2
Точность, %			95,3

На основе данных математических моделей была разработана компьютерная система «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ в федеральной службе по интеллектуальной собственности №2023617473 от 11.04.2023 года), которая позволяет оценить вероятность возникновения у пациентов острых абдоминальных осложнений на основании параметров, которые являются важными по результатам обучения нейронных сетей, рисунок 3.

Расчет риска развития абдоминальных осложнений

Стадия хронической болезни почек

0 1 2 3a 3b 4

Операция

Нет

Изолирование шунтирование

Изолированная замена клапана

Замена клапана + шунтирование

Другие операции

Сочетание с другими операциями

Рост, см 160

Вес, кг 80

Объем переливания эритроцитарной массы, мл 500

Объем переливания СЗП, мл 500

Объем переливания аутоотрансфузии, мл 500

Риск операции по EuroScore 2, балл 1,5

Фракция выброса левого желудочка, % 55,5

Систолическое давление в правом желудочке, мм.рт.ст. 30

Время искусственного кровообращения, мин 80

Время пережатия аорты, мин 50

Факторы риска

Мультифокальный атеросклероз

ЭКМО

БАБК

Фибрилляция предсердий

Интра- и послеоперационный инфаркт миокарда

Потребность в выполнении рестернотомии в послеоперационном периоде (за исключением пациентов с ЭКМО)

Риск развития жизнеугрожающих осложнений

0,0001

Низкий риск

Расчитать риск

Выход

Рисунок 3 – Стартовое окно «Приложения для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце»

После ввода данных о пациенте и нажатия кнопки «Расчет» рассчитываются риски возникновения у них острых абдоминальных осложнений. Оценка качества работы разработанной программы «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце» показала, что чувствительность, специфичность и точность прогнозирования абдоминальных осложнений составила соответственно 100,0

[87,9; 100,0] %, 95,2 [93,9; 96,2] %, 95,3 [94,6; 95,7]%. Таким образом, разработанная компьютерная диагностическая система «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце», основу которой составляет обученная математическая модель искусственной нейронной сети, позволяет на основании данных о пациентах и результатах обследования прогнозировать возникновение у них острых абдоминальных осложнений с вероятностью более 90%. Данная система может применяться при осуществлении дифференциальной диагностики острой хирургической патологии с другими заболеваниями в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Проведено проспективное рандомизированное исследование потенциальных биомаркеров острой мезентериальной ишемии в сыворотке крови у 77 пациентов в возрасте от 40 до 94 лет (54 мужчины (72,9%) и 23 женщины (27,0%)) на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) и медицинских организаций Челябинской области с 2021 по 2022 годы.

Больные были разделены на три группы: пациенты с ОМИ и некрозом кишки, подтвержденным во время операции или лапароскопии; пациенты с развившейся кишечной непроходимостью после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения; пациенты после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения без осложнений.

Группы различались статистически значимо по возрасту: пациенты с некрозом кишки были старше остальных приблизительно на 8 лет. В половой структуре также имелись различия. Анализ согласованных стандартизованных остатков Хабермана AR показал, что они заключались в меньшей встречаемости мужчин в группе ОМИ с некрозом кишки ($AR=-3,44$; $p=0,001$) и обратной ситуации в группе с кишечной непроходимостью ($AR=4,31$; $p<0,001$).

Время искусственного кровообращения и время пережатия аорты были несколько выше в группе с кишечной непроходимостью, однако эти различия не были статистически значимыми. Сравнения групп по биохимическим показателям представлены в таблице 9.

По первым двум показателям выборки не различались статистически значимо на 5% уровне, однако р-значения были малы, что позволило провести множественные апостериорные сравнения критерием Дана в рамках омнибусного критерия Краскела-Уоллиса. Они обнаружили значимые попарные различия в обоих случаях.

Таблица 9 – Биохимические показатели пациентов

Показатель	ОМИ некрозом кишки (n=28)	с Кишечная непроходимость (n=39)	Группа (n=10) сравнения		Значимость различий*
			1 сутки	3 сутки	
			1	2	
I-FAВР, пг/мл					
Мин. – макс.	<25 – >6000	<25 – 3080	116 – 3754	54 – 712	$H_{(2)}=5,39$
Среднее	2387	496	1213	356	$p=0,068$
[95% ДИ]	[1473; 3380]	[306; 704]	[471; 2070]	[250; 468]	$p_{1-2}=0,021$
Медиана	1277	282	572	309	$p_{1-4}=0,264$
(Q ₁ – Q ₃)	(46 – 6000)	(168 – 564)	(181– 2396)	(251 – 518)	$p_{2-4}=0,653$
Эндотелин-1, пг/мл					
Мин. – макс.	0,65 – 16,8	0,85 – 5,43	1,19 – 3,18	1,07 – 3,70	$H_{(2)}=5,23$
Среднее	3,87	2,16	1,92	2,10	$p=0,073$
[95% ДИ]	[2,56; 5,50]	[1,84; 2,53]	[1,56; 2,33]	[1,64; 2,60]	$p_{1-2}=0,025$
Медиана	2,35	1,79	1,75	2,08	$p_{1-4}=0,195$
(Q ₁ – Q ₃)	(1,83 – 4,22)	(1,47– 2,35)	(1,36– 2,37)	(1,44 – 2,64)	$p_{2-4}=0,826$
LBP, нг/мл					
Мин. – макс.	8,7 – 76,4	15,0 – 71,0	11,0 – 56,9	13,5 – 44,7	$H_{(2)}=9,03$
Среднее	45,2	45,4	31,2	29,4	$p=0,011$
[95% ДИ]	[38,8; 51,40]	[40,2; 50,5]	[22,8; 39,9]	[22,6; 36,2]	$p_{1-2}=0,883$
Медиана	45,0	50,4	34,5	27,7	$p_{1-4}=0,007$
(Q ₁ – Q ₃)	(31,5 – 58,5)	(30,2– 57,9)	(17,7– 40,9)	(19,0 – 40,1)	$p_{2-4}=0,004$
D-лактат, ммоль/л					
Мин. – макс.	0,26 – 1,62	0,10 – 1,07	0,25 – 0,78	0,35 – 0,81	$H_{(2)}=13,03$
Среднее	0,84	0,55	0,45	0,53	$p=0,001$
[95% ДИ]	[0,71; 0,98]	[0,48; 0,62]	[0,36; 0,56]	[0,44; 0,62]	$p_{1-2}=0,012$
Медиана	0,76	0,51	0,44	0,50	$p_{1-4}<0,001$
(Q ₁ – Q ₃)	(0,57 – 1,23)	(0,41– 0,71)	(0,30– 0,57)	(0,41 – 0,62)	$p_{2-4}=0,811$

Примечание: *H-критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными сравнениями по Данну рассчитаны для трёх групп: ОМИ с некрозом кишки, кишечной непроходимости и группа сравнения на 3 сутки

Для поиска порогового значения при развитии кишечной непроходимости был использован ROC-анализ с расчётом площади под характеристической кривой, или ROC-кривой. При этом для оценки риска развития кишечной непроходимости в качестве группы сравнения использовалась собственно группа сравнения с данными, полученными на первые и третьи сутки после операции. Поскольку мы рассматривали развитие деструкцию кишки как следующую за КН стадию тяжести нарушений перфузии стенки кишки, для оценки риска некротических изменений в качестве группы сравнения выступала группа пациентов с КН (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты ROC-анализа для выбора порогового значения биохимических маркёров перехода из группы без абдоминальных осложнений на первые и третьи сутки после операции в группу с кишечной непроходимостью

Площадь под ROC-кривой [95% ДИ]	Пороговое значение	Чувствительность, % [95% ДИ]	Специфичность, % [95% ДИ]	Оценка значимости*
Первые сутки после операции				
I-FABP, пг/мл				
0,671 [0,522; 0,798]	≤ 506	74,4 [57,9; 86,9]	60,0 [26,4; 87,6]	z=1,66; p=0,096
Эндотелин-1, пг/мл				
0,535 [0,387; 0,678]	> 1,54	71,8 [55,1; 85,0]	50,0 [18,9; 81,1]	z=0,34; p=0,734
LBP, нг/мл				
0,759 [0,616; 0,869]	> 39,5	71,8 [55,1; 85,0]	80,0 [44,4; 96,9]	z=3,43; p<0,001
D-лактат, ммоль/л				
0,629 [0,480; 0,763]	> 0,32	89,7 [75,8; 97,1]	40,0 [12,4; 73,6]	z=1,38; p=0,168
Третьи сутки после операции				
I-FABP, пг/мл				
0,563 [0,414; 0,704]	≤ 232	48,7 [32,4; 65,2]	90,0 [55,5; 98,3]	z=0,60; p=0,549
Эндотелин-1, пг/мл				
0,528 [0,380; 0,672]	≤ 2,35	76,9 [60,7; 88,8]	50,0 [18,9; 81,1]	z=0,27; p=0,787
LBP, нг/мл				
0,797 [0,658; 0,899]	> 44,7	61,5 [44,6; 76,6]	100 [69,0; 100,0]	z=3,89; p<0,001
D-лактат, ммоль/л				
0,514 [0,367; 0,659]	> 0,57	33,3 [19,1; 50,2]	80,0 [44,4; 96,9]	z=0,14; p=0,891

Примечание:* z-критерий для оценки статистической значимости превышения площади под ROC-кривой величины 0,5

Из представленных данных видно, что единственным статистически значимым предиктором на первые сутки был LBP: для этого показателя отмечена самая большая площадь под характеристической кривой – 0,759, что находится в границах 0,7-0,8 и говорит о «хорошем» качестве предиктора. Для выбора оптимального порога отсечения был использован критерий Юдена, в данном случае его значение составило 0,52 (52%), что соответствовало пороговому значению 39,5 нг/мл. При использовании последнего для диагностики, значения

чувствительности и специфичности составили соответственно 71,8% и 80,0%. На третьи сутки после операции единственным значимым предиктором также был LBP. В данном случае площадь по ROC-кривой составила 0,797 или округлённо 0,8 единиц, что говорит об «очень хорошем» качестве предиктора. Оптимальное пороговое значение мало отличалось от значения на первые сутки (39,5 нг/мл) и составило 44,7 нг/мл. Из данных таблицы 10 видно, что качество модели в данном случае увеличилось за счёт достижения 100% специфичности, тогда как чувствительность снизилась с 71,8% до 61,5%. В целом следует заключить, что концентрация LBP в сыворотке крови является достаточно надёжным маркёром развития кишечной непроходимости. При этом в качестве значения, указывающего на увеличение этого риска, является концентрация более 39,5 нг/мл.

Аналогичные расчёты проведены для оценки риска перехода пациентов из категории с кишечной непроходимостью в категорию ОМИ (таблица 11).

Полученные результаты указывают на диагностическую ценность сразу трёх показателей: концентраций I-FABP, эндотелина-1 и D-лактата. Максимальную диагностическую эффективность с хорошей чувствительностью продемонстрировал D-лактат, при концентрации свыше 0,54 ммоль/л указывает на риск развития некроза. Показатель I-FABP также может использоваться в диагностике ОМИ при повышении концентрации более 720 пг/мл.

Таблица 11 – Результаты ROC-анализа для выбора порогового значения биохимических маркёров при развитии ОМИ с некрозом кишки

Площадь под ROC-кривой [95% ДИ]	Пороговое значение	Чувствительность, % [95% ДИ]	Специфичность, % [95% ДИ]	Оценка значимости
I-FABP, пг/мл				
0,660 [0,534; 0,777]	> 720	60,7 [40,6; 78,5]	84,6 [69,5; 94,1]	$z=2,33$; $p=0,020$
Эндотелин-1, пг/мл				
0,659 [0,533; 0,771]	> 2,04	71,4 [51,3; 86,7]	61,5 [44,6; 76,6]	$z=2,32$; $p=0,020$
LBP, нг/мл				
0,511 [0,386; 0,639]	$\leq 49,3$	60,7 [40,6; 78,5]	51,3 [34,8; 67,6]	$z=0,16$; $p=0,874$
D-лактат, ммоль/л				
0,739 [0,617; 0,839]	> 0,54	78,6 [59,0; 91,7]	64,1 [47,2; 78,8]	$z=3,72$; $p<0,001$

Таким образом, результаты проведённого исследования указали на перспективность использования показателя LBP для обнаружения риска кишечной непроходимости и D-лактата и I-FABP для выявления риска ОМИ.

Генетические предикторы абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Проведено проспективное исследование потенциальных генетических предикторов абдоминальных осложнений у 174 пациентов на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск).

Больные были разделены на две группы: пациенты с абдоминальными осложнениями после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения; пациенты после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения без осложнений.

Было выполнено построение 6 типов моделей: аллельная, кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная, лог-аддитивная. Для трёх генов частота мутантного аллеля была выше, чем аллеля дикого типа. Это были: *IL6* rs1800795 с небольшим преобладанием аллеля G (55,5%) над C (44,5%), *FABP2* rs1799883 с преобладанием аллеля C (60,3%) над T (39,7%) и *SERPINE1* rs1799768 с преобладанием варианта 4G (60,3%) над 5G (39,7%). То обстоятельство, что по этим генам наблюдалось превышение минорного аллеля над мажорным, косвенно указывает на их участие в развитии сосудистых заболеваний и приводит к преобладанию носителей данных генотипов в выборке прооперированных пациентов. Данные случаи потребовали пересчёта моделей риска, поскольку программы, типа SNPStats, автоматически назначают наиболее часто встречающийся аллель обычным, а редкий – мутантным, что приводит к путанице между доминантной и рецессивной моделями и неверному вычислению отношений шансов во всех моделях, кроме сверхдоминантной. В результате чего статистически значимыми маркёрами риска абдоминальных осложнений оказались два гена: *IL1β* rs1143634 и *FABP2* rs1799883. Значимыми маркёрами риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения являются генотип GA rs1143634 гена *IL1β* (сверхдоминантная модель) и генотип TC и CC rs1799883 гена *FABP2* (кодоминантная и доминантная модель).

Моделирование риска абдоминальных осложнений на основе генетических данных

MDR-анализ был использован в поиске генов и их взаимодействий для моделирования и прогноза риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений. В ходе автоматического всестороннего поиска прогностической модели не удалось найти надёжную модель с хорошими показателями диагностической эффективности. Это не является неожиданным, поскольку автоматически отобранные модели являются исключительно математическими и никак не оперируют имеющейся биологической и медико-генетической информацией о факторах и механизмах формирования риска абдоминальных

осложнений. Поэтому на следующем этапе был получен и проанализирован граф вклада всех изученных генов в развитие послеоперационных абдоминальных осложнений, представленный на рисунке 4.

На рисунке 4 рёбра графа имеют разную толщину – в зависимости от абсолютного значения информационного выигрыша, а также разный цвет – в зависимости от направления вклада в энтропию системы.

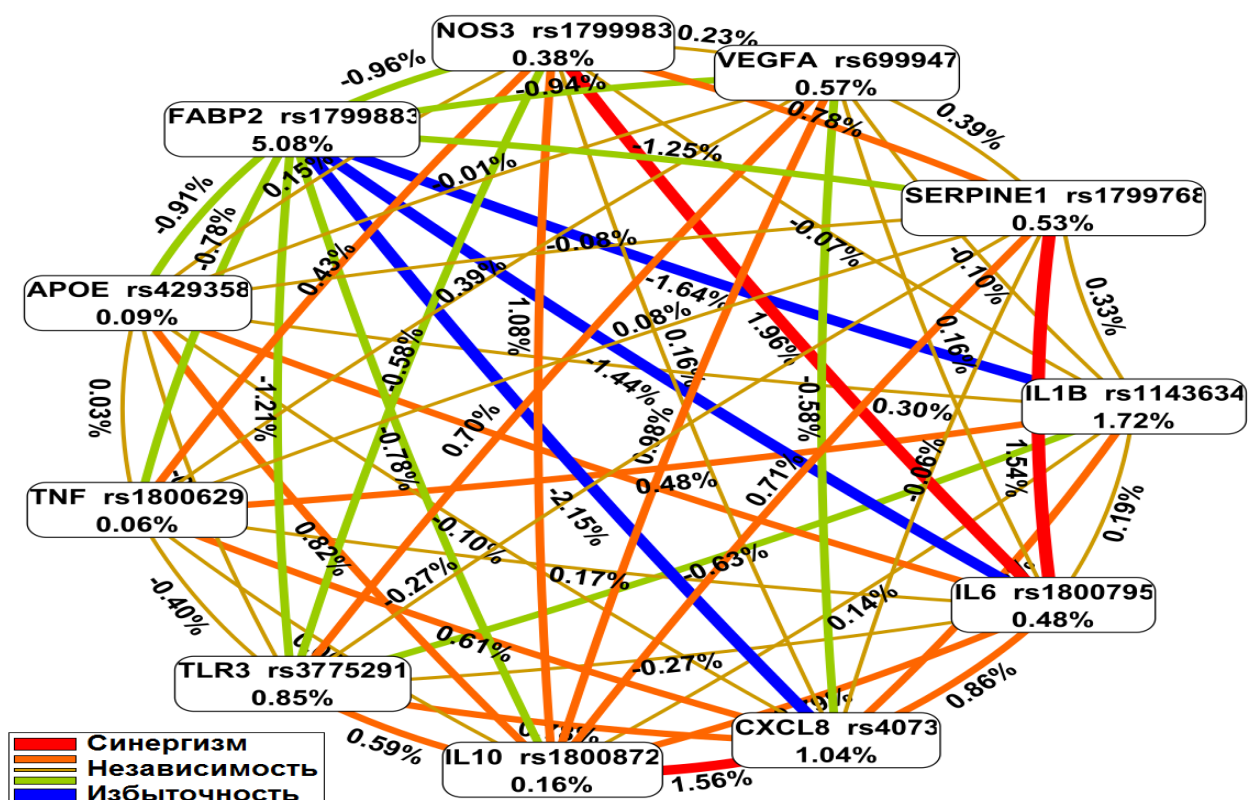


Рисунок 4 – Граф энтропии для оценки вклада генов и их взаимодействий в риск абдоминальных осложнений

Оранжевым и красным цветами обозначены связи с положительным вкладом, указывающие на неаддитивный синергетический эффект взаимодействия генов, когда их влияние на признак (в нашем случае – на развитие абдоминальных осложнений) не является простой суммой действия отдельных генов, что в терминах современной генетики интерпретируется как эпистатическое взаимодействие генов. Зелёным и синим цветами обозначены связи с отрицательным информационным выигрышем, указывающие на избыточность информации в такой паре. Избыточность означает, что информация об одном гене частично дублируется информацией о втором гене, что может быть интерпретировано как аддитивное сопряжённое действие двух генов на признак или вовлечённость кодируемых ими продуктов в одно и то же явление. Тонкие золотистые линии указывают на отсутствие информационного выигрыша в такой

паре вершин. Видно, что наибольший информационный выигрыш из 11 генов демонстрировал именно *FABP2* rs1799883 (5,08%); вторым по силе влияния на результирующий признак был ген *IL1 β* rs1143634 (1,72%), третьим – *CXCL8* rs4073 (1,04%). Остальные гены имели выигрыш менее 1%, однако некоторые из них проявились достаточно сильно во взаимодействиях, например *IL6* rs1800795, который имел сильные рёбра-взаимодействия в сочетаниях с большинством вершин-генов. Все эти гены присутствовали в числе трёх лучших моделей всестороннего поиска.

Анализ кругового графа энтропии позволяет выделить 2 группы показателей. Во-первых, это «*FABP2* rs1799883 + *CXCL8* rs4073», сюда же входят *IL1 β* rs1143634 и *IL6* rs1800795. Участие гена *FABP2* rs1799883 в формировании риска АО логично начинает цепочку «ген-продукт» в условиях патологии и позволяет говорить о генетической предрасположенности к повреждению энтероцитов слизистой кишечника. Тогда включенность генов провоспалительных цитокинов «*CXCL8* + *IL1 β* + *IL6*» в связи между собой и с *FABP2* также логична и отражает воспалительный процесс, происходящий в условиях повреждения энтероцитов, маркером которого является белок *FABP2*. Учитывая всё вышеизложенное, данную генетическую модель следует назвать «Повреждение энтероцитов».

Вторая группа показателей представлена тремя генами: *NOS3* rs1799983 + *SERPINE1* rs1799768 + *IL6* rs1800795. Данный паттерн также логичен и отражает вовлеченность в развитие АО сосудистых факторов. Синтаза *NOS3* отвечает за синтез оксида азота из L-аргинина, а вариации этого гена сопряжены с предрасположенностью к коронарному спазму, состоянию гипоксии и ишемии. Согласно описанию патологического пути *SERPINE1* вовлечён вместе с *IL6* и *CXCL8* в так называемый «профиль секреторного фенотипа», ассоциированный со старением клетки, который превращает стареющие фибробласты в провоспалительные клетки. Также известно, что гомозиготный по мутантному варианту гена *SERPINE1* rs1799768 генотип 4G4G отвечает за повышенный риск тромбообразования. Таким образом, на основании сочетания рассматриваемых трёх генов можно сформировать модель «Сосудистые факторы риска» развития абдоминальных осложнений.

Анализ характеристик обеих моделей, построенных на основе информационного анализа и учитывающих имеющуюся медико-биологическую информацию, позволяет говорить об их высокой надёжности (10 из 10 вариантов в кросс-проверке) и высокой статистической значимости ($p < 0,001$). По величине отношения шансов наиболее предпочтительной выглядит модель «Повреждение энтероцитов»: OR=8,26 (95% ДИ от 4,15 по 16,45). Тем не менее она обладает приемлемой, но недостаточно высокой диагностической эффективностью – 73,9%, а для модели «Сосудистые факторы риска» этот показатель был ещё ниже – 64,2%.

Однако логика нашего исследования и имеющийся в распоряжении материал не заставляет обязательно выбирать между этими моделями: вполне вероятно, что в формировании риска абдоминальных осложнений задействованы одновременно оба механизма: и предрасположенность к повреждению энтероцитов, и предрасположенность к сосудистым нарушениям. Поэтому в качестве итоговой модели была выбрана более сложная комбинированная модель, включающая 6 полиморфных генов: «*FABP2* rs1799883 + *CXCL8* rs4073 + *IL1 β* rs1143634 + *IL6* rs1800795 + *NOS3* rs1799983 + *SERPINE1* rs1799768». Итоговая модель имела отличные показатели диагностической эффективности: почти 100% чувствительность (неверно был расклассифицирован только один пациент с абдоминальными осложнениями из 72) и более чем 80% специфичность. При этом модель обладала также максимальной (из использованного нами варианта её оценки) надёжностью: 10 из 10 случаев в перекрёстной проверке. В таблице 12. представлены модели межгенных взаимодействий полиморфных маркеров, связанные с высоким риском абдоминальных осложнений на основании генетической информации по 6 полиморфным генам.

Таблице 12 – Модели межгенных взаимодействий полиморфных маркеров, связанные с высоким риском абдоминальных осложнений

<i>FABP2</i> rs1799883	<i>IL1β</i> rs1143634	<i>CXCL8</i> rs4073	<i>IL6</i> rs1800795	<i>NOS3</i> rs1799983	<i>SERPINE1</i> rs1799768
CC	AA	AA	CG	GG	4G4G
CC	AA	AA	CC	TT	5G5G
CC	GA	AA	CG	GG	4G4G
CC	GA	AA	CG	GT	4G4G
CC	GA	AA	CG	TT	5G5G
CC	GA	AA	GG	GG	5G5G
CC	GA	AA	GG	GT	5G4G
CC	GA	AT	CG	GG	4G4G
CC	GA	AT	CG	GT	5G5G
CC	GA	AT	CG	GT	5G4G
CC	GA	AT	CC	GT	5G5G
CC	GA	TT	CG	GG	5G5G
CC	GA	TT	CC	TT	4G4G
CC	GG	AA	CG	GG	4G4G
CC	GG	AA	GG	GG	5G5G
CC	GG	AA	GG	GG	5G4G
CC	GG	AA	GG	GT	5G4G
CC	GG	AA	CC	GG	5G4G
CC	GG	AA	CC	GT	5G4G
CC	GG	AT	CG	GG	5G4G

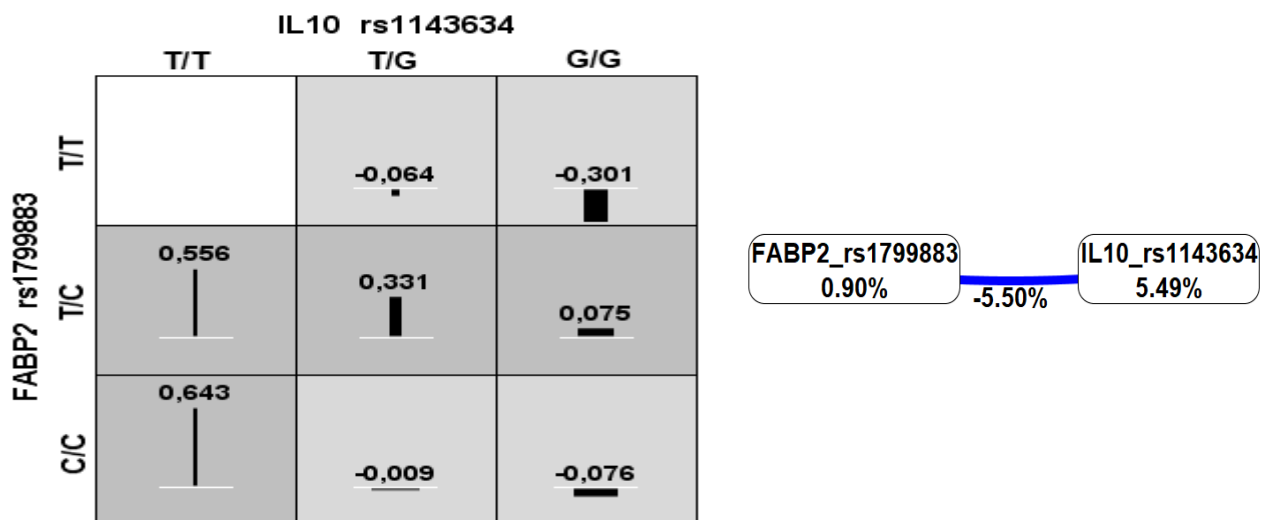
Продолжение таблицы 12					
CC	GG	AT	CG	GT	5G4G
CC	GG	AT	GG	GG	4G4G
CC	GG	AT	GG	GG	5G4G
CC	GG	AT	GG	GT	5G4G
CC	GG	AT	CC	GG	5G5G
CC	GG	TT	CG	GG	5G5G
CC	GG	TT	CG	GG	5G4G
CC	GG	TT	CG	GT	4G4G
CC	GG	TT	GG	GG	5G4G
TC	AA	AA	GG	GT	4G4G
TC	GA	AA	CG	GG	4G4G
TC	GA	AA	CC	GT	5G4G
TC	GA	AT	CG	GG	5G4G
TC	GA	AT	CG	GT	5G5G
TC	GA	AT	GG	GG	4G4G
TC	GA	AT	GG	GG	5G5G
TC	GA	AT	CC	TT	4G4G
TC	GA	TT	CG	GG	5G4G
TC	GA	TT	CG	TT	4G4G
TC	GG	AA	GG	GG	4G4G
TC	GG	AA	GG	GG	5G4G
TC	GG	AA	CC	GG	5G5G
TC	GG	AT	CG	GG	5G4G
TC	GG	AT	GG	GT	4G4G
TC	GG	AT	GG	GT	5G4G
TC	GG	AT	CC	GT	5G4G
TC	GG	TT	CG	TT	5G4G
TC	GG	TT	GG	GT	4G4G
TC	GG	TT	CC	GG	5G4G
TT	AA	AT	GG	GT	5G5G
TT	GA	AA	CG	GT	4G4G
TT	GA	AT	GG	GG	5G5G
TT	GA	AT	CC	GG	4G4G
TT	GA	TT	GG	GG	5G4G
TT	GA	TT	CC	GT	5G4G
TT	GG	AA	CC	GT	4G4G
TT	GG	AT	GG	GT	5G5G
TT	GG	TT	CG	TT	5G4G

Взаимосвязь между концентрацией биохимических показателей и генотипом

Проведено проспективное исследование взаимосвязи между концентрацией биохимических показателей и генотипом пациента. Изучены показатели 45

пациентов. Поскольку на предыдущем этапе было доказано влияние генотипа на концентрацию D-лактата, которое для генов *IL10* и *FABP2* имеет хорошее теоретическое обоснование, на последнем – третьем – этапе была предпринята попытка построения модели для прогноза риска его повышения в зависимости от сочетания этих двух генов. Для этого использовали технику MDR, которая позволяет работать не только с качественными, но и с количественными показателями. В этом случае алгоритм самостоятельно находит наилучшее граничное значение количественного признака, позволяющее наилучшим образом разбить выборку на группы отсутствия риска (0) и повышенного риска (1). Результаты анализа представлены на рисунке 5 и в таблице 13.

На рисунке 5а приведены столбчатые диаграммы отклонений концентрации D-лактата от среднего значения (обозначено белой чертой) в зависимости от сочетания генотипов. На нём белая ячейка означает отсутствие сочетания в имевшемся наборе данных, светло-серые ячейки – комбинации пониженного риска (отклонение от среднего в меньшую сторону), а тёмно-серые ячейки – комбинации повышенного риска (отклонение от среднего в большую сторону).



а)

б)

Рисунок 5 – Моделирование риска повышения концентрации D-лактата в зависимости от генотипа: а) столбчатая диаграмма преобразованных значений концентраций для сочетаний генотипов; б) информационный граф взаимодействия генов

Из графа на рисунке 5б видно, что вклад *IL10* в изменение концентрации D-лактата был в 6,1 раз сильнее *FABP2*, однако их взаимодействие по силе соответствовало влиянию полиморфизмов *IL10* rs1143634. При этом взаимодействие генов характеризовалось избыточностью (синий цвет ребра графа

с отрицательным значением), что в терминах информационного анализа указывает на скоррелированное действие генов на признак, когда информация о совместном их действии оказывается избыточной по отношению к суммарному вкладу каждого из генов в отдельности.

Полученная модель с максимально высокой надёжностью по результатам перекрёстной проверки разделяла пациентов на группу отсутствия риска повышения концентрации D-лактата и группу повышенного риска, а также была высоко статистически значимой. Здесь необходимо пояснить, что в модификации Уэлча для t -критерия получаются дробные степени свободы (degree of freedom, df), что является штрафом за неравность дисперсий в выборках. Поэтому вместо $df=(31+14)-2=43$, расчёт по приведённым в результатах программы средним значениям и дисперсиям дал меньшее и дробное значение $df=22,7$. Решающие правила для полученной модели представлены в таблице 13 и позволяют отнести пациента к группе риска (1) или отсутствия такового (0) по сочетанию двух генов.

Таблица 13 – Решающие правила для отнесения пациента к группе риска повышения концентрации D-лактата в зависимости от сочетания генотипов

ЕСЛИ	И	ТО
<i>IL10</i> rs1800872	<i>FABP2</i> rs1799883	Риск
<i>GG</i>	<i>TC</i>	1
<i>GG</i>	<i>TT</i>	0
<i>GG</i>	<i>CC</i>	0
<i>TT</i>	<i>TC</i>	1
<i>TT</i>	<i>CC</i>	1
<i>TG</i>	<i>TC</i>	1
<i>TG</i>	<i>TT</i>	0
<i>TG</i>	<i>CC</i>	0

Таким образом, при изучении влияния генотипа на концентрацию биохимических маркеров выявлено различие для двух генов *IL10* rs1143634 и *FABP2* rs1799883. На основании сочетания этих генов получена надёжная и статистически значимая модель для отнесения пациента к группе риска повышения концентрации D-лактата.

Алгоритм прогнозирования, диагностики и лечения абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Прогнозирование абдоминальных осложнений в предоперационном периоде осуществляется путем генетического исследования, а в послеоперационном периоде с помощью математической модели на основе нейронных сетей и шкалы прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения рисунок 6. При

высоком риске абдоминальных осложнений показано динамическое наблюдение врача-хирурга, контроль I-FABP и D-лактата, УЗИ органов брюшной полости на первые и третьи сутки.



Рисунок 6 – Алгоритм прогнозирования и ранней диагностики абдоминальных осложнений в кардиохирургии

Диагностика и лечение острой мезентериальной ишемии в кардиохирургии

При подозрении на ОМИ проводятся следующие мероприятия:

- отмена энтерального питания;
- декомпрессия желудка назогастральным зондом;
- введение нефракционного гепарина 5000 МЕ внутривенно с последующей инфузией до 20 000- 40 000 МЕ в сутки;
- антибиотики широкого спектра действия: карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколения или фторхинолоны II–III поколения в сочетании с метронидазолом;
- инфузионная терапия для улучшения висцеральной перфузии;
- контроль I-FABP и D-лактата;
- МСКТ с контрастированием мезентериальных артерий.

В случае обнаружения на МСКТ с контрастированием мезентериальных сосудов эмболического или тромботического поражения брыжеечных артерий и

отсутствия перитонеальных явлений необходима экстренная реваскуляризация. Из возможных способов наиболее предпочтительным будет эндоваскулярное восстановление кровотока, обладающее преимуществами по сравнению с открытыми способами, такими как быстрота выполнения, возможность контроля состояния места вмешательства, меньшая операционная травма у пациентов, находящихся в послеоперационном периоде, снижение риска инфекционных процессов. Варианты восстановления кровотока: аспирационная эмболектomia, антеградное или ретроградное стентирование, местный тромболизис. Открытые вмешательства следует рассмотреть при невозможности эндоваскулярного восстановления кровотока или при развитии трансмуральных некротических изменений кишечной стенки.

При открытом восстановлении кровотока возможные варианты реваскуляризации включают в себя эмболектomia, ангиопластику, аорто-мезентериальное шунтирование, ретроградное подвздошно-мезентериальное шунтирование. В случае шунтирования для снижения инфекционных осложнений предпочтительнее использовать венозный трансплантат.

Экстренная лапаротомия показана при перитоните и перфорации кишки. При оперативном лечении позволит снизить летальность соблюдение принципов Damage control, а именно: отказ от формирования первичного анастомоза при резекции кишки, формирования лапаростомы для профилактики синдрома внутрибрюшной гипертензии, повторное вмешательство в течение 24-72 часов для оценки жизнеспособности кишки и решения вопроса о формировании анастомоза.

При обнаружении НОМИ основное внимание уделяется устранению основной причины, приведшей к НОМИ, и улучшению мезентериальной перфузии. Продолжается антикоагулянтная и антибактериальная терапия. Возможна селективная катетеризация верхней брыжеечной артерии и введение в нее папаверина гидрохлорида 30-60мг/час в течение 24-72 часов. Открытые оперативные вмешательства при НОМИ выполняются при развитии перитонита, хирургическое восстановление кровотока не требуется.

При выявлении венозного тромбоза проводится консервативная терапия нефракционированным или низкомолекулярным гепарином с последующим переходом на варфарин с поддержанием МНО 2-3. Продолжается антибактериальная терапия. При сохраняющейся острой мезентериальной ишемии могут использоваться методы эндоваскулярного лечения. Открытые оперативные вмешательства при острой венозной мезентериальной ишемии выполняются при развитии перитонита, хирургическое восстановление кровотока не требуется.

Диагностика и лечение кишечной непроходимости в кардиохирургии

При подозрении на развитие кишечной непроходимости выполняются следующие мероприятия:

- отмена энтерального питания;
- декомпрессия желудка назогастральным зондом;
- инфузионная терапия для улучшения висцеральной перфузии и электролитного баланса;
- отмена препаратов, угнетающих перистальтику;
- стимуляция кишечника: неостигмин метилсульфат в дозе 2,0 мг внутривенно, максимальная суточная доза 6,0 мг;
- контроль I-FABP и D-лактата;
- УЗИ и обзорная рентгенография органов брюшной полости;
- при отсутствии эффекта от консервативной терапии, при повышении D-лактата более 0,54 ммоль/л и I-FABP более 720 пг/мл, появлении болевого синдрома, наличии уровней жидкости в петлях кишечника, при высоком риске развития по данным прогнозирования риска, наличии расслоения аорты показано МСКТ с контрастированием с целью исключения ОМИ.

При острой псевдообструкции ободочной кишки отсутствие эффекта от консервативной терапии или растяжении слепой кишки более 12 см являются показаниями для колоноскопической декомпрессии. Оперативное лечение показано при неэффективности методов декомпрессии (консервативных и эндоскопических), а также некрозе или перфорации толстой кишки.

Диагностика и лечение острого холецистита в кардиохирургии

При подозрении на развитие острого холецистита основным методом диагностики острого холецистита является УЗИ органов брюшной полости. В сомнительных случаях возможно проведение МСКТ и диагностической лапароскопии. При подтверждении диагноза проводится:

- отмена энтерального питания;
- адекватная анальгезия;
- инфузионная терапия для улучшения висцеральной перфузии;
- введение спазмолитических препаратов;
- внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия: карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколения или фторхинолоны II–III поколения в сочетании с метронидазолом.

Холецистэктомия пациентам с острым холециститом рекомендуется выполнять в ранние сроки (до 72 часов) от начала заболевания. В ряде случаев возможно наложение холецистостомы чрескожным или открытым способом.

Диагностика и лечение острого панкреатита в кардиохирургии

При подозрении на развитие острого панкреатита проводятся УЗИ органов брюшной полости и МСКТ с контрастированием мезентериальных артерий. В случае подтверждения диагноза:

- отмена энтерального питания с последующим как можно более ранним восстановлением энтерального питания;
- инфузионная терапия для нормализации висцеральной перфузии, электролитного баланса;
- адекватное обезболивание;
- антибиотики широкого спектра действия, учитывая высокий риск инфекционных осложнений из-за ишемической этиологии заболевания;
- при нестабильной гемодинамике, анурии, абдоминальном компартмент синдроме возможно проведение непрерывной гемофильтрации.

Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений в кардиохирургии

Основным методом диагностики желудочно-кишечных кровотечений является эндоскопический метод исследования. Для диагностики наиболее часто применяется фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия, во время выполнения которых применяются методы эндоскопического гемостаза. Для исследования тонкой кишки может быть применена капсульная эндоскопия, но она недостаточно эффективна во время активного кровотечения и не позволяет провести лечебные манипуляции. Мезентерикоангиография позволяет не только определить невидимый во время эндоскопических исследований источник профузного кровотечения со скоростью от 0,5 до 1,5 мл/мин, но и провести мероприятия, направленные на его остановку с помощью введения вазоконстрикторов или эмболизацией питающего сосуда. Мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением из-за невозможности проведения лечебных манипуляций обычно применяется гемодинамически стабильным пациентам с неясным по данным эндоскопических методов источником ЖКК.

В основе неоперативных методов лечения ЖКК, с которых начинают оказание неотложной помощи большинству пациентов, лежит сочетанное применение методов лечебной эндоскопии и современных средств консервативной терапии, направленных на остановку кровотечения и профилактику его рецидива:

- коррекция дозы антикоагулянтов и антиагрегантов;
- гемостатическая терапия: транексамовая кислота 1000 мг внутривенно болюсно, этамзилат натрия 4,0 внутривенно болюсно.

При наличии источника кровотечения в желудке и двенадцатиперстной кишке: антисекреторная терапия, ингибиторы протонной помпы: эзомепразол 80мг внутривенно с последующим введением по 8 мг в час в течение 72 часов с последующим переходом на пероральный прием в суточной дозе 40 мг; при развитии кровотечений в области гастроэзофагеального соединения ввиду частого развития нарушений моторики желудка в послеоперационном периоде и

увеличении риска рефлюкса соляной кислоты целесообразно применение прокинетиков.

При ЖКК в качестве крайней меры может быть рассмотрено оперативное лечение, если достичь надежного гемостаза с помощью нехирургических методов невозможно, а также при рецидивирующих кровотечениях. Важным подходом к лечению желудочно-кишечных кровотечений являются эндоваскулярные методы, которые, как правило, применяются при неэффективности эндоскопических технологий.

Оценка эффективности алгоритма прогнозирования, диагностики и лечения абдоминальных осложнений в кардиохирургии

Анализ, проведенный в группе пациентов с абдоминальными осложнениями за период с 2011 по 2023 годы, показал, что при росте числа выявленных случаев абдоминальных осложнений отмечается снижение уровня летальности, таблица 14. Таблица 14 – Уровень летальности в группе пациентов с абдоминальными осложнениями

Год	Операции	Частота АО		Частота летальных исходов	
		Абсолютная	Относительная, %	Абсолютная	Относительная, %
2011	914	6	0,66	1	16,7
2012	971	7	0,72	4	57,1
2013	1166	13	1,11	6	46,2
2014	1383	15	1,08	2	13,3
2015	1129	12	1,06	6	50,0
2016	1257	10	0,80	1	10,0
2017	1324	17	1,28	4	23,5
2018	1393	11	0,79	1	9,0
2019	1309	11	0,84	3	27,2
2020	1269	24	1,89	4	16,7
2021	1329	32	2,41	2	6,3
2022	1383	28	2,02	1	3,6
2023	1350	19	1,41	1	5,2

Из таблицы видно, что относительная частота АО за рассматриваемый период времени варьировала от 0,66 до 2,41%. С использованием критерия хи-квадрат была обнаружена статистически значимая неоднородность распределения частоты АО по годам: $\chi^2(12)=37,01$; $p<0,001$. При этом на диаграмме рассеяния наблюдалась тенденция к увеличению частоты АО, которая была подтверждена ранговым критерием тренда Манна-Кендалла: $S=40$, $p=0,017$. Как видно из верхней части рисунка 7, в тренде можно выделить 3 части: медленный рост с относительной стабилизацией, быстрый рост и снижение в последние два года.

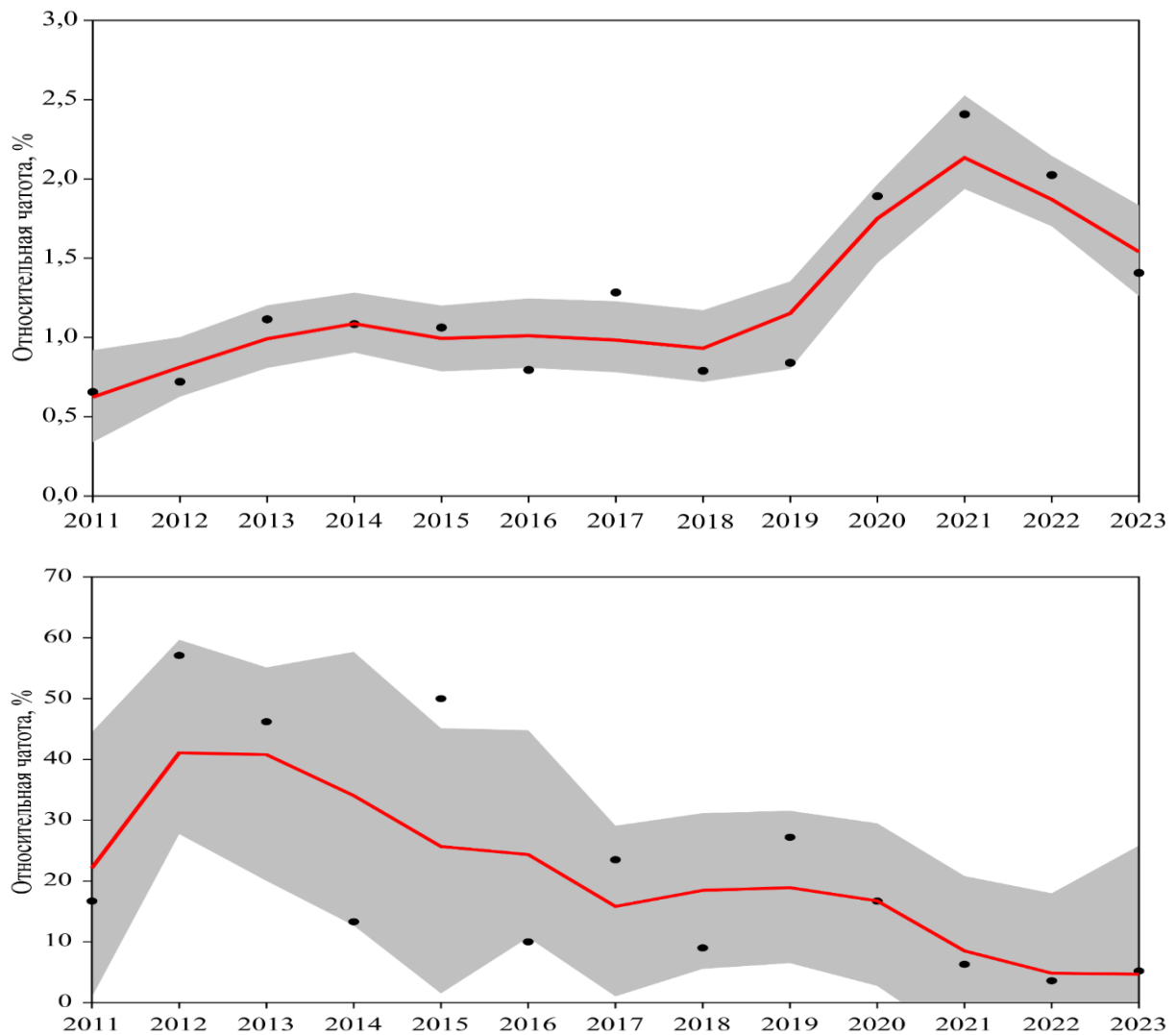


Рисунок 7 – Динамика изменения частоты абдоминальных осложнений (сверху) и летальных исходов в результате абдоминальных осложнений в (снизу). Сглаживание LOESS-регрессией (красная линия) с бутстрэп-оценкой 95% доверительных границ (серая область).

Аналогичный анализ был проведён для частоты летальных исходов, которые рассчитывались относительно числа выявленных случаев АО и варьировали от 3,6 до 57,1%. В данном случае наблюдался значимый тренд на снижение: критерий тренда Манна – Кендалла $S = -43$, $p = 0,010$. LOESS-регрессия с параметром сглаживания 0,37 демонстрировала почти монотонное снижение летальности с 2012 г. Таким образом, на фоне роста числа выявляемых случаев АО наблюдалось устойчивое снижение летальности в группе абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

ВЫВОДЫ

1. При помощи математической модели искусственной нейронной сети выделена группа риска развития абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения на основании изученных особенностей периоперационного состояния пациентов кардиохирургического профиля точно с обучающей выборке – 98,2%, в тестовой выборке – 95,3%.
2. Определены факторы, способствующие развитию абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: время пережатия аорты, систолическое давление в правом желудочке, фракция выброса левого желудочка, индекс массы тела, рост, вес, время искусственного кровообращения, риск операции по EuroScore II.
3. Создана шкала прогнозирования абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения ($AUC=0,746\pm0,033$, $p < 0,001$).
4. D-лактат при увеличении концентрации свыше 0,54 ммоль/л (чувствительность – 78,6%, специфичность – 64,1%) и кишечная форма белка, связывающего жирные кислоты, при увеличении концентрации более 720 пг/мл (чувствительность – 60,7 %, специфичность – 84,6%) продемонстрировали максимальную диагностическую эффективность в диагностике острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
5. Генотип GA rs1143634 гена *IL1 β* в сверхдоминантной модели (отношение шансов 1,92 (95% ДИ от 1,02 по 3,61)), генотипы TC и CC rs1799883 гена *FABP2* в кодоминантной и доминантной моделях (отношение шансов 3,53 (95% ДИ от 1,62 по 7,70)) являются значимыми маркерами риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
6. Определена модель межгенных взаимодействий риска развития абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, включающая полиморфные варианты генов *FABP2* rs1799883, *CXCL8* rs4073, *IL1 β* rs1143634, *IL6* rs1800795, *NOS3* rs1799983, *SERPINE1* rs1799768 с чувствительностью 98,6% (95% ДИ от 93,7 по 99,8) и специфичностью 84,3% (95% ДИ от 73,6 по 90,4). Комбинация аллельных вариантов генов *IL10* rs1143634 и *FABP2* rs1799883 предрасполагает к повышению концентрации D-лактата в послеоперационном периоде у пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
7. Разработан алгоритм персонифицированного подхода к прогнозированию ранней диагностики и лечению абдоминальных хирургических осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, позволивший при росте числа выявленных случаев абдоминальных осложнений снизить уровень летальности с 57,1 % до 5,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, которым планируются или выполнены открытые операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, для определения групп риска, ранней диагностики, определения тактики ведения и снижения летальности от абдоминальных осложнений показано применение алгоритма прогнозирования, диагностики и лечения абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.
2. У пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения для стратификации риска абдоминальных осложнений показано использование программ для ЭВМ – «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце» и «Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения».
3. В предоперационном периоде пациентам, которым предстоят открытые операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, рекомендовано исследование однонуклеотидных полиморфизмов *FABP2* rs1799883, *CXCL8* rs4073, *IL1 β* rs1143634, *IL6* rs1800795, *NOS3* rs1799983, *SERPINE1* rs1799768 в периферической крови для определения риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений. При установлении определенных комбинаций генотипов полиморфных вариантов генов, представленных в приложении 1, пациента следует отнести к группе высокого риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений.
4. Для оценки риска развития кишечной непроходимости у пациентов после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения рекомендовано определять липополисахарид-связывающий белок в сыворотке крови. Увеличение концентрации белка, связывающего липополисахарид, в сыворотке крови более 39,5 нг/мл, указывает на высокую вероятность кишечной непроходимости.
5. Пациентам после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения с концентрацией в сыворотке крови D-лактата более 0,54 ммоль/л и белка, связывающего жирные кислоты, более 720 пг/мл показано проведение мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием мезентериальных артерий для исключения острой мезентериальной ишемии.
6. При развитии острой кишечной непроходимости у пациентов после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения показаниями для мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием мезентериальных артерий являются следующие ситуации: повышение D-лактата более 0,54 ммоль/л и I-FABP более 720 пг/мл в сыворотке крови; появление болевого синдрома; отсутствие эффекта от консервативной терапии при

нормальном уровне электролитов крови; наличие уровней жидкости по данным обзорной рентгенографии органов брюшной полости; необъяснимое повышение L-лактата крови и нарастания ацидоза; высокий риск развития по данным прогнозирования риска; расслоение аорты.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением является интеграция программы «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце» в медицинские информационные системы с возможностью автоматического дополнения данных. Оценка лабораторных маркеров ОМИ на большей популяции пациентов. Проведение больших полногеномных исследований по определению риска абдоминальных осложнений. На основании полученных данных возможно создание генетического паспорта пациента с прогнозированием различных осложнений. Актуальным является поиск мер профилактики абдоминальных осложнений в кардиохирургии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Лукин, О.П. Организация оказания высокотехнологичной кардиохирургической медицинской помощи в Уральском федеральном округе / О.П. Лукин, Д.В. Белов, Е.Б. Милюевская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 60, №4. – С. 281-286. (ВАК).
2. Белов, Д.В. Факторы риска развития абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования / Д.В. Белов, Д.В. Гарбузенко, А.А. Фокин, Е.Б. Милюевская // Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2018. – Т. 19, № 6. – С. 794-799. (ВАК).
3. Belov, D. V. A rare complication of cardiac surgery: Ogilvie syndrome / D. V. Belov, D. V. Garbuzenko, N. O. Arefyev // Journal of Postgraduate Medicine. – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 56-57. (Scopus).
4. Белов, Д. В. Острый панкреатит после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения / Д.В. Белов, Д.В. Гарбузенко, А.А. Фокин, Е. Б. Милюевская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, № 5. – С. 415-422. (ВАК).
5. Белов, Д.В. Анализ оказания медицинской помощи по профилю "сердечно-сосудистая хирургия" в Уральском федеральном округе / Д.В. Белов, А.В. Кокорин, М.Г. Москвичева // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т.194, № 11. – С. 141-149. (ВАК).
6. Шуляковская, А. С. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца / А. С. Шуляковская, Ю. К. Белова, С. А. Белова, О. В. Пешиков, Д. В. Белов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № S (спецвып.). – С. 857-862. (Scopus).
7. Белов, Д. В. Аневризма ушка левого предсердия (описание клинического случая и обзор литературы) / Д. В. Белов, В.И. Москалев, Е.Б. Милюевская, С.В. Чернов, Н.А.

Данько // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2020. – Т. 21, №3. – С. 288-292. (ВАК, Scopus).

8. Белов, Д. В. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Белов, Д. В. Гарбузенко, Ю. В. Наймушина, О. П. Лукин, Е. Б. Миливская, С. Н. Леонтьев, В. И. Мезенцев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62, № 5. – С. 426-431. (ВАК).

9. Belov, D.V. Left atrial appendage aneurysm: A case report / D.V. Belov, D.V. Garbuzenko, V.I. Moskalev, N.O. Arefyev // World Journal Clinical Cases. – 2020. – Vol.8, № 19. – P. 4443-4449. (Web of Science).

10. Belov, D. V. Risk score for predicting abdominal complications after coronary artery bypass grafting / D. V. Belov, D. V. Garbuzenko, K. A. Abramovskikh, N. O. Arefyev // World Journal of Cardiology. – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 492-500. (Scopus).

11. Белов, Д.В. Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом / Д. В. Белов, Д. В. Гарбузенко, О. П. Лукин, С. С. Ануфриева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 59-64. (Scopus).

12. Белов, Д. В. Эндоваскулярное лечение острой мезентериальной ишемии после коронарного шунтирования (описание случая и обзор литературы) / Д. В. Белов, И. В. Шиванов, Г. А. Саевец, Н. А. Данько, Е. Н. Шопова, О. О. Плешаков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 100-105. (Scopus).

13. Белов, Д. В. Редкий случай внутрибрюшного кровотечения после коронарного шунтирования / Д. В. Белов, А. А. Фокин, О. П. Лукин, С. И. Андриевских, Е. Б. Миливская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63, № 4. – С. 355-357. (ВАК).

14. Белов, Д. В. Травмы органов брюшной полости после сердечно-легочной реанимации / Д. В. Белов, М.А. Ионин, О.П. Лукин, С.А. Белова, И.В. Калыгин, М.Ф. Васенев, Т.М. Горохова // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 136-139. (Scopus).

15. Гарбузенко, Д. В. Неалкогольная жировая болезнь печени как независимый фактор кардиометаболического риска сердечно-сосудистых заболеваний / Д. В. Гарбузенко, Д. В. Белов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 10 (194). – С. 22-34. (Scopus).

16. Белов, Д. В. Парез кишечника после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Белов, О. П. Лукин, Е. Б. Миливская, А. А. Фокин, О. С. Абрамовских, Ю. В. Наймушина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 64, № 5. – С. 517-523. (ВАК).

17. Белов, Д.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011-2021 г.г. / Д. В. Белов, Д. В. Гарбузенко, О. П. Лукин, А. А. Фокин, О. С. Абрамовских, Ю. В. Наймушина // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 2 (36). – С. 96-102. (ВАК).

18. Белов, Д. В. Роль чреспищеводной эхокардиографии в развитии желудочно-кишечных кровотечений / Д. В. Белов, Ю. В. Наймушина, А. А. Фокин, Д. В. Гарбузенко, Е. Б. Милюевская, С. Н. Леонтьев, В. И. Мезенцев // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, № 3. – С. 270-276. (Scopus).
19. Абрамовских, О.С. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования / О. С. Абрамовских, Д. В. Белов, М. А. Зотова, А. А. Фокин, О. П. Лукин // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 11-24. (ВАК, Scopus).
20. Белов, Д. В. Мезентериальная ишемия после операции на сердце. Особенности ведения после эндоваскулярного лечения (клиническое наблюдение) / Д. В. Белов, О. П. Лукин, Т. С. Киреева, И. В. Шиванов, О. С. Абрамовских, А. А. Фокин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 29, № 1. – С. 136-141. (Scopus).
21. Абрамовских, О. С. Послеоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования – фокус на генетических предикторах (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек, неврологические осложнения, фибрилляция предсердий) / О. С. Абрамовских, Д. В. Белов, М. А. Зотова, А. А. Фокин, О. П. Лукин // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17. № 2. – С. 217-226. (ВАК, Scopus).
22. Белов, Д. В. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце / Д. В. Белов, О. С. Абрамовских, А. А. Фокин, В. А. Сумеркина, Л. Р. Пыхова // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 3 (41). – С. 38-47. (ВАК).
23. Белов, Д. В. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование / Д. В. Белов, О. С. Абрамовских, М. А. Зотова, Ю. В. Логинова, А. А. Фокин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – Т. 27, № 4. – С. 77-88. (ВАК, Scopus).
24. Белов, Д. В. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей / Д. В. Белов, А. Н. Наркевич, О. С. Абрамовских, А. А. Фокин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 65, № 6. – 744–749. (ВАК, Scopus).
25. Белов, Д. В. Гастростаз после криоабляции легочных вен при фибрилляции предсердий / Д. В. Белов, О.С. Абрамовских, А.А. Сприкут, В.А. Брюхов, Е.А Белова // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 110-114. (ВАК, Scopus).

Объекты интеллектуальной собственности

1. Способ прогнозирования риска развития ранних абдоминальных осложнений у пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения / Белов Д.В., Наймушина Ю.В., Белова Е.А. // Патент на изобретение 2734056 С1, 12.10.2020. Заявка № 2020102169 от 20.01.2020.
2. Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения / Белов Д.В., Бейфус А.В., Наймушина Ю.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П. // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020611266, 28.01.2020. Заявка № 2020610347 от 20.01.2020.

3. Программа прогнозирования риска острых абдоминальных хирургических осложнений после операций на сердце / Белов Д.В., Бейфус А.В., Абрамовских О.С., Лукин О.П., Фокин А.А. // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2021669553, 30.11.2021. Заявка № 2021668957 от 24.11.2021.
4. Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце / Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023617473, 11.04.2023. Заявка № 2023616688 от 07.04.2023.
5. Программа определения риска абдоминальных осложнений в кардиохирургии / Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Лукин О.П. // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023619395, 11.05.2023. Заявка № 2023618466 от 02.05.2023.
6. Программа прогноза риска развития абдоминальных осложнений после операций на сердце по генетическим показателям / Абрамовских О.С., Белов Д.В., Бейфус А.В., Белова Е.В. // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2024690264, 13.12.2024. Заявка № 2024688910 от 28.11.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – абдоминальные осложнения
 ДИ – доверительный интервал
 ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения
 ИК – искусственное кровообращение
 КН – кишечная непроходимость
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 НОМИ – неокклюзионная мезентериальная ишемия
 ОМИ – острая мезентериальная ишемия
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 АРОЕ – апополипротеин Е
 CXCL8 – интерлейкин-8
 FABP2 – белок, связывающий жирные кислоты
 I-FABP – кишечная форма белка, связывающего жирные кислоты
 IL-1 – интерлейкин-1
 IL-6 – интерлейкин-6
 IL-8 – интерлейкин-8
 IL-10 – интерлейкин-10
 LBP – белок, связывающий липополисахарид
 NOS3 – NO синтаза 3
 SERPINE1 – ингибитор активации плазминогена
 SNP – однонуклеотидный полиморфизм
 TLR3 – Toll-подобный рецептор 3
 TNF – фактор некроза опухоли
 VEGF – эндотелиальный фактор роста сосудов