

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
Фокин Алексей Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор
Абрамовских Ольга Сергеевна
доктор медицинских наук, доцент

Челябинск, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. АБДОМИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1.Абдоминальные осложнения после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения	19
1.2.Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения	26
1.3.Генетические предикторы осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
2.1.Характеристика клинических параметров, использованных в исследовании	60
2.2.Характеристика данных лабораторно-инструментальных методов исследования	62
2.3.Статистическая обработка материала	68
2.4.Общая характеристика пациентов с абдоминальными осложнениями	72
2.5.Структура абдоминальных осложнений в послеоперационном периоде	80
ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	95
3.1.Факторы риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения	95

3.2.Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения	106
3.3.Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения при помощи нейронных сетей	115
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В КАРДИОХИРУРГИИ	122
4.1.Лабораторные маркеры кишечной непроходимости после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения	122
4.2.Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения	130
ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	133
5.1.Прогнозирование риска абдоминальных осложнений на основании генетического исследования	133
5.2.Моделирование риска абдоминальных осложнений на основе генетических данных	151
5.3.Взаимосвязь между концентрацией биохимических показателей и генотипом	166
ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	175
ОБСУЖДЕНИЕ	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	209

ВЫВОДЫ	215
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	217
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	219
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	221
ПРИЛОЖЕНИЕ	251

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Патология сердца и сосудов является одной из основных причин смертности населения в РФ [Будаев Б.С. и др., 2021]. Несмотря на достижения в области кардиологии и кардиохирургии, сохраняется достаточно высокий уровень временной нетрудоспособности и инвалидизации населения по причине болезней системы кровообращения. В Челябинской области количество лиц с заболеваниями сердечно - сосудистой системы за последние 10 лет увеличилось на 27,9% и составило в 2020 году 31% взрослого населения. Уровень смертности от болезней системы кровообращения в регионе превысил среднероссийские показатели и достиг в 2020 году 600,0 случаев на 100 тыс. населения. По данным 2020 года, в структуре смертности от болезней системы кровообращения удельный вес ишемической болезни сердца занимает 56,2%, цереброваскулярных заболеваний - 23,5%, гипертонической болезни - 6,0%. Показатели и их динамика не соответствуют целевым значениям, заложенным в региональной программе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Снижение смертности от болезней системы кровообращения является одной из приоритетных задач нашего региона и России в целом. Для реализации поставленных задач используются все три стратегии снижения смертности: популяционная, стратегии высокого риска и вторичной профилактики. Дополнительными мерами, направленными на снижение смертности, являются: обеспечение диспансерного наблюдения за пациентами высокого риска; сохранение доступности плановых оперативных вмешательств; обеспечение экстренной медицинской помощи больным с болезнями системы кровообращения, включая чрескожные коронарные вмешательства [Крылов В.В. и др., 2022]. Решение поставленных задач невозможно без внедрения в практику эффективных методов прогнозирования и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием персонифицированного подхода, основанного на целевой диагностике и возможном последующем лечении пациента с учетом клинических, молекулярно-генетических, геномных и средовых факторов.

Одной из основных задач, стоящих перед системой здравоохранения, является обеспечение населения доступной и качественной медицинской помощью, в том числе путем приведения в соответствие порядкам оказания медицинской помощи, что требует изменения организационной структуры оказания медицинской помощи на региональном и окружном уровнях. Условием эффективного функционирования трехуровневой системы является разработка и внедрение маршрутизации пациентов с болезнями системы кровообращения на региональном уровне. Организация трехуровневой системы оказания медицинской помощи связана со стремлением государства обеспечить доступность и качество медицинской помощи населению независимо от места жительства и иных факторов.

Основная цель оказания медицинской помощи на первом этапе: выявление у пациентов риска сердечно-сосудистых заболеваний, направление больных с высоким коронарным риском на консультацию к врачу-кардиологу, амбулаторное лечение больных и диспансерное наблюдение больных болезнями системы кровообращения. Второй уровень – это оказание первичной специализированной медицинской помощи в центрах медицинских округов. На третий уровень для оказания специализированной медицинской помощи направляются лица с высоким риском неблагоприятных событий при отсутствии эффекта от проводимого лечения, при развитии осложнений у пациентов, а также отсутствии соответствующего специалиста или вида обследования, которые необходимы больному в медицинской организации второго уровня; при необходимости оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Важное значение имеет четкое взаимодействие на разных этапах оказания медицинской помощи.

Потребность населения России в кардиохирургическом лечении ежегодно увеличивается [Шумаков Д.В. и др., 2022]. При этом, 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 90% [Ярустовский М.Б. и др., 2018; Chor C.Y.T. et al., 2020; Duman Z.M. et al., 2023]. 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 [Хубулава Г.Г. и др., 2023]. Основными доказанными биомаркерами системной воспалительной реакции являются цитокины (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) и С-реактивный белок. Однако данные биомаркеры имеют ряд ограничений, связанных с динамичностью их концентраций в крови и зависимостью от применяемой терапии. В связи с этим интерес представляет поиск генетических предикторов риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений и разработка мер для их прогнозирования [Абрамовских О.С. и др., 2023]. Сегодня имеются ограниченные работы, демонстрирующие результаты определения однонуклеотидных полиморфизмов генов *TNF*, *IL-6*, *IL-10*, аполипопротеин Е и их аллельных вариантов и риском абдоминальных осложнений после проведения кардиохирургических операций. Значительный интерес представляет и изучение ОНП генов *CRP*, *I-FABP*, *APOE*, *VEGF*, *NOS3*, *EDN1*, продукты которых также вовлечены в развитие воспалительных процессов, однако по ним в аспекте изучаемой проблемы отсутствуют литературные данные.

Приоритетным направлением на пути снижения летальности при развитии острых абдоминальных хирургических осложнений после операций на сердце является не только профилактика, но и их ранняя диагностика. Из-за стертости клинической картины в раннем послеоперационном периоде вследствие применения искусственной вентиляции легких, анальгезии и седации, а также невозможности проведения компьютерной томографии из-за тяжести состояния,

своевременная диагностика может запаздывать [Haywood N. et al., 2020; Schwarzova K. et al., 2024]. В связи с чем необходимы поиск и валидация ранних и доступных биомаркеров у пациентов после операций на сердце, в первую очередь, острой мезентериальной ишемии [Reintam Blaser A. et al., 2023; Duivenvoorden A.A.M. et al., 2024]. Наиболее перспективным является изучение D-лактата, кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты, липолисахарида, эндотелина-1.

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.

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].

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.

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 диагностики и лечению абдоминальных хирургических осложнений обеспечивает снижение тяжести и летальности от абдоминальных 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 персонифицированного 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

осложнении после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

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, 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».

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.

Объектом 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.

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.

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).

Специальность, которой соответствует диссертация

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

Публикации

Основные положения диссертации опубликованы в виде 25 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, из них 20 - Scopus, а также 1 методическое пособие.

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.

ГЛАВА 1. АБДОМИНАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Абдоминальные осложнения после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Сердечно-сосудистая хирургия является одной из наиболее перспективно развивающихся областей медицинской науки и практики. С каждым годом увеличивается как число медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», так и виды и методы хирургического лечения, включая оказание высокотехнологичной медицинской помощи [Лукин О.П. и др., 2018]. Несмотря на значительный прогресс в кардиохирургии, практически неизменным остается спектр осложнений. Одними из таких осложнений являются абдоминальные осложнения, возникающие после кардиохирургических вмешательств с ИК.

Несмотря на то, что у больных после открытых операций на сердце в условиях ИК абдоминальные осложнения встречаются нечасто, связанная с ними летальность может достигать 90% [Голухова Е.З. и др., 2023; Chaudhry R. et al., 2018; Chor C.Y.T. et al., 2020], что делает проблему актуальной. Основной причиной развития абдоминальных осложнений считается висцеральная ишемия [Хубулава Г.Г. и др., 2023]. Она может возникать вследствие недостаточной перфузии на фоне [Viana F.F. et al., 2013; Deng Q.W. et al., 2017; Sato H. et al., 2018; Azari A. et al., 2021]:

- эмболии из левых отделов сердца и аорты;
- тромбоза верхней и нижней брыжеечной артерии в послеоперационном периоде;
- спазма мезентериальных сосудов у больных, находящихся в критических состояниях, а также при использовании высоких доз катехоламинов, перераспределения кровотока во время искусственного кровообращения, послеоперационных кровотечений, нарушения кровотока при снижении насосной

функции сердца в случае острой сердечной недостаточности (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102*).

Кроме того, висцеральная ишемия может играть ключевую роль в развитии и поддержании синдрома системной воспалительной реакции, что часто наблюдается после операций на сердце. Это может способствовать дальнейшему повреждению не только внутрибрюшных органов и почек, но и легких, сердца, головного мозга, а также приводит к развитию полиорганной недостаточности и летальным исходам [Karhausen J. et al., 2014; Ma. Y. et al., 2020]. Органы брюшной полости хорошо защищены от ишемии и могут адаптироваться к состояниям с низкой перфузией извлечением до 90% кислорода из крови путем капиллярного полнокровия. Так, в покое только от 20% до 25% кишечных капилляров открыты и доступны для доставки кислорода в ткани [Sise M.J., 2014]. Благодаря этому, кишечник может выдерживать до 12 часов сокращенный до 75% кровотока при сохранении среднего артериального давления 40 мм рт.ст. и скорости кровотока от 20 до 30 мл/мин/100 г. [Al-Diery H. et al., 2019]. Спланхническая циркуляция играет важную защитную роль при гиповолемии и состояниях с низким сердечным выбросом. В ответ на действие катехоламинов, симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, висцеральная вазоконстрикция может на 25% увеличить общее сосудистое сопротивление, и, в результате, увеличить системный кровоток на 15% [Hessel E.A. et al., 2004] (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102*).

Помимо исходного тяжелого состояния пациента, высокая летальность при операциях на сердце может быть обусловлена поздней диагностикой [Sever K. et al., 2014; Haywood N. et al., 2020]. Трудности диагностики связаны со стертой клинической картиной из-за применения анальгетиков, седации, продленной искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации. В ряде случаев клинические проявления абдоминальных осложнений могут маскироваться особенностями раннего послеоперационного периода (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102*).

Для улучшения диагностики были предложены различные факторы риска и шкалы стратификации осложнений со стороны органов брюшной полости. Наиболее часто из факторов риска развития абдоминальных осложнений отмечают: возраст старше 65 лет, мультифокальный атеросклероз, развитие фибрилляции предсердий, острую сердечную недостаточность, длительное искусственное кровообращение и время ишемии миокарда, сниженную фракцию выброса, послеоперационное кровотечение, продленную искусственную вентиляцию легких, применение ЭКМО и ВАБК [Базылев В.В. и др., 2021]. Применение шкал риска абдоминальных осложнений позволяет прогнозировать их в послеоперационном периоде и дает возможность стратифицировать больных, угрожаемых по развитию осложнений, что важно для проведения своевременных лечебно-диагностических мероприятий и, в конечном итоге, позволяет снизить послеоперационную летальность (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102*).

Развитие острой мезентериальной ишемии в послеоперационном периоде у кардиохирургического больного может оказаться фатальным. Летальные исходы обусловлены тем, что болезнь чаще всего диагностируется не в стадии ишемии, а при развитии некроза кишки и перитонита [Bradbury A.W. et al., 1995; Kassahun W.T. et al., 2008; Панкратов А.А. и др., 2021]. В данной ситуации только в случае сегментарного некроза возможно надеяться на положительный исход. В связи с чем необходима ранняя диагностика, до развития необратимых изменений в стенке кишки [Дибиров М.Д. и др., 2022]. На сегодняшний день все известные лабораторные маркеры ОМИ обладают низкой чувствительностью и специфичностью. D-димер повышается у всех пациентов после операций на сердце, уровень L-лактата в системном кровотоке долгое время остается невысоким в связи с его активным метаболизмом в печени, что затрудняет раннюю диагностику заболевания до развития необратимых изменений в кишечнике [Bjorck M et al., 2017; Семенова Т.Н. и др., 2024]. Допплерсонографическое исследование и обзорная рентгенография брюшной полости имеет низкую чувствительность и специфичность в диагностике ОМИ до развития перфорации кишечника. Поэтому при подозрении на ОМИ показано проведение МСКТ с контрастированием мезентериальных сосудов, которое позволит не только установить снижение перфузии, но и определить уровень поражения, степень изменения внутренних органов и оптимальный способ лечения [Bala M. et al., 2017; Климовский С.Д. и др., 2022; Панкратов А.А. и др., 2022]. Стоит отметить, что даже после успешного раннего восстановления кровотока у пациентов могут развиваться жизнеопасные осложнения, такие как острый респираторный дистресс синдром, кишечные кровотечения (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. *Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102*).

Патофизиология кишечной непроходимости после операций на сердце с ИК сложна из-за множества задействованных систем и факторов. В ее развитии участвуют активация симпатической нервной системы, снижение перфузии во время искусственного кровообращения, гипотермия, отек стенки кишки, электролитные нарушения, синдром системной воспалительной реакции, применение опиоидных анальгетиков [Алиев С.А.О. и др., 2021; Hessel E.A., 2004; Wattchow D. et al., 2021; Harnsberger C.R. et al., 2019; Cipriani G. et al., 2018].

Развитие кишечной непроходимости сопровождается обезвоживанием, электролитными нарушениями, развитием системной воспалительной реакции на фоне транслокации кишечной флоры, сепсисом, усилением катаболизма, повышенным риском легочных осложнений и увеличением продолжительности пребывания в стационаре и летальностью [Tevis S.E. et al., 2015]. Чаще всего нарушения перистальтики происходят во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Однако могут наблюдаться нарушения моторики изолированных отделов. При развитии гастростаза все внимание должно быть направлено на исключение более дистального нарушения проходимости тонкой кишки. Основным клиническим проявлением является неспособность приема жидкой и твердой пищи. Однако возможно массивное расширение желудка с последующей перфорацией. О наличии гастростаза может свидетельствовать вздутие живота и чувство дискомфорта в его верхней половине, постоянное выделение больших объемов застойного отделяемого через назогастральный зонд, а также тошнота и рвота [de Leede E.M. et al., 2018; Akhtar T. et al., 2020; Белов Д.В. и др., 2022]. Острая псевдообструкция толстой кишки или синдром Огилви определяется как острая дилатация толстой кишки без признаков механической обструкции дистальнее расширенного сегмента. Прогрессирующее вздутие живота является клиническим признаком этого состояния. Тошнота и рвота присутствуют в половине случаев и обычно не так заметны, как при механической непроходимости. Боль присутствует в 60–80% случаев и может возникать даже при отсутствии ишемии или перфорации. У пациентов отсутствует отхождение стула и газов. Перистальтика

тонкой кишки сохраняется у 60% пациентов [Алиев С.А.О. и др., 2021; Jimenez-Hernandez. R. et al., 2023.].

При своевременной диагностике и исключении острой мезентериальной ишемии большинство пациентов с кишечной непроходимостью хорошо поддаются консервативному лечению.

Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, нарушение гемостаза в связи с применением вспомогательного кровообращения и гемодиализа, применение препаратов, повреждающих слизистую оболочку желудка, а также ее ишемическое и стрессовое повреждение предрасполагают к развитию ЖКК. Основой инструментальной диагностики являются эндоскопические исследования. Если источник кровотечения эндоскопическими методами верифицировать невозможно, то проводится ангиография, МСКТ с внутривенным контрастным усилением. Для определения экстравазации контрастного вещества в просвете желудочно-кишечного тракта необходимо, чтобы скорость кровотечения была не менее 0,5 мл/мин. [García-Compeán D. et al., 2019]. В основе консервативных способов лечения желудочно-кишечных кровотечений, с которых, как правило, начинают оказание неотложной помощи, лежит сочетание методов лечебной эндоскопии и современных фармакологических средств. *(данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102).* Показания к неотложным хирургическим вмешательствам определяются тогда, когда иным методом язвенное кровотечение остановить нельзя, либо при наступивших рецидивах. У больных высокого операционно-анестезиологического риска, а также при неэффективности эндоскопических методов гемостаза возможна эндоваскулярная трансартериальная эмболизация сосуда, являющегося источником кровотечения [Jackson C.S. et al., 2017; Стойко Ю.М. и др., 2022; Ивашкин В.Т. и др., 2024]

По данным литературы, главным триггером деструктивных изменений в желчном пузыре после операций на сердце является висцеральная ишемия. Своевременному выявлению заболевания помогают УЗИ и МСКТ. Острый холецистит, не купирующийся в ближайшие часы консервативными мероприятиями, является показанием к срочной холецистэктомии. У больных, находящихся в критическом состоянии, спасительной может оказаться чрескожная чреспеченочная холецистостомия под контролем УЗИ [Затевахин И.И. и др., 2016; Hess N.R. et al., 2021] (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102).*

Возникновение и течение острого панкреатита после кардиохирургических вмешательств непредсказуемо, поскольку часто у пациентов с одинаковыми начальными клиническими и радиологическими баллами шкал оценки риска ход заболевания может варьироваться [Самуилова Д.Ш. и др., 2018]. Кроме того, у них трудно определить прогноз из-за отсутствия точных и единообразных критериев тяжести заболевания и часто встречающихся осложнений [Chung J.W. et al., 2013,]. Ситуация усугубляется нечёткой клиникой на фоне анальгезии, седации, ИВЛ, ЭКМО и т.д., а также возможным развитием острого инфаркта миокарда, что требует дифференциальной диагностики этих двух состояний (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2022. Т. 10, № 1. С. 96–102).*

Таким образом, несмотря на то, что абдоминальные осложнения после операций на сердце встречаются относительно редко, они являются серьезной проблемой. С увеличением количества кардиохирургических операций с ИК

данная проблема становится еще более актуальной. К тому же нет четкости и ясности в прогнозировании, ранней диагностике и лечении пациентов с абдоминальными осложнениями.

1.2. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Актуальность проблемы ОМИ после открытых операций на сердце в условиях ИК связана со сложностью ее диагностики и запоздалым проведением патогенетически обоснованных методов лечения. Это приводит к тому, что на фоне внезапного нарушения кровотока по брыжеечным сосудам быстро происходит инфаркт кишечной стенки с развитием перитонита [Khan S.M. et al., 2019]. Как правило, данные нарушения происходят в бассейне ВБА. Напротив, из-за хорошо развитой коллатеральной сети из ВБА участки кишечника, кровоснабжаемые сосудами чревного ствола и нижней брыжеечной артерии, ишемическим расстройствам подвергаются редко [Acosta S. et al., 2006]. Среди основных причин ОМИ выделяют эмболию, артериальный и венозный тромбоз, а также неокклюзионные поражения. Эмболические осложнения могут быть результатом отрыва тромбов из левого предсердия при фибрилляции предсердий, аневризмы левого желудочка, атеросклеротически измененной аорты, митрального и аортального клапанов при наличии на них вегетаций [Панкратов А.А. и др., 2020; Хрипун А.И. и др., 2023]. Эмболии часто подвергаются участки ВБА, находящиеся после деления крупных ее ветвей, при этом полностью или частично перекрывая просвет сосудов [Bjorck M. et al., 2017; Bala M. et al., 2017]. Тромбоз ВБА нередко возникает в зонах тяжелого атеросклеротического поражения, в большинстве случаев в месте ее отхождения от аорты, чему способствуют обезвоживание, низкий сердечный выброс и гиперкоагуляция [Bjorck M. et al., 2017]. Неокклюзионная мезентериальная ишемия может встречаться у пациентов, находящихся в критических состояниях с низким эффективным объемом кровообращения вследствие спазма брыжеечных артерий, в том числе при

введении катехоламинов, а также абдоминального компартмент-синдрома [Bjorck M. et al., 2010]. Помимо этого, развитие НОМИ возможно в случае бессимптомного атеросклероза брыжеечных сосудов на фоне гипотензии, гиповолемии или повышения внутрибрюшного давления [Kirkpatrick A.W. et al., 2013] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Кишечная сосудистая сеть реагирует на снижение перфузионного давления уменьшением артериального сосудистого сопротивления и перераспределением кровотока в стенке кишки, обеспечивая доставку крови к наиболее метаболически активной слизистой оболочке [Rosenblum J.D. et al., 1997; Cerpa E. et al., 2003]. Кроме того, полнокровие капилляров повышает экстракцию кислорода из крови, что связано с увеличением времени прохождения эритроцитов по микроциркуляторному руслу [Vollmar B. et al., 2010]. В случае НОМИ этот адаптационный механизм поддерживает нормальную оксигенацию тканей при редукции кровотока на 75% в течение 12 часов, если перфузионное давление сохраняется на уровне 40 мм рт.ст., а объемная скорость кровотока составляет от 20 до 30 мл/мин/100 г. Ухудшение указанных параметров приводит к сбою авторегуляции и стойкому сужению сосудов, способствуя расстройству кровообращения в кишечной стенке [Paterno F. et al., 2008; van Petersen A.S. et al., 2014]. Следует отметить, что уменьшение кровотока в проксимальных отделах мезентериального русла вызывает глубокую и распространенную трансмуральную ишемию, переходящую в гангрену. Напротив, при нарушении перфузии в артериолах поражения оказываются поверхностными [Al-Diery H. et al., 2019]. С другой стороны, из-за окислительного взрыва восстановление кровообращения может парадоксально усугубить повреждение кишки, вызывая приток и гибель нейтрофилов с выделением их ферментов [Reos'h K. et al., 2018] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в

комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. Российский медицинский журнал. 2019; 25(5-6): 316-323).

Ишемические изменения кишечной стенки способствуют взаимодействию находящихся в ее просвете микроорганизмов и бактериальных антигенов с иммунной системой слизистой и подслизистой оболочек, вызывая нарушение эпителиального барьера. Это приводит к проникновению в кровоток бактериального эндотоксина, продуктов деградации энтероцитов и активированных иммунных клеток, индуцируя системную воспалительную реакцию [Шевченко Ю.Л. и др., 2014; Кочетков Ф.Д. и др., 2024]. Дополнительное повреждающее воздействие на целостность кишечной стенки оказывают ферменты поджелудочной железы. Они разрушают белки типа Е-кадгерина, которые обеспечивают плотный контакт между энтероцитами [Altshuler A.E. et al., 2013], увеличивая транслокацию бактерий и их производных [Fishman J.E. et al., 2014]. В экспериментах на животных было показано, что блокирование выделения ферментов поджелудочной железы приводит к снижению выраженности этих проявлений [Chang M. et al., 2012]. Несмотря на то, что методы диагностики ОМИ универсальны, каждая из вызвавших ее причин имеет свои клинические особенности [Acosta-Merida MA et al., 2006]. Для острой эмболической окклюзии ВБА характерна триада признаков: сильная боль в животе при отсутствии мышечного напряжения передней брюшной стенки, жидкий стул и наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию эмболических осложнений [Morasch M.D. et al., 2001, Панкратов А.А. и др., 2020]. В дальнейшем, после некоторого уменьшения болевого синдрома, развивается картина перитонита [Park W.M. et al., 2008; Bjorck M. et al., 2017]. Тромбоз ВБА можно предполагать при возникновении сильных болей в животе у больных, имеющих проявления хронической абдоминальной ишемии и атеросклеротических поражений других сосудов [Carver T.W. et al., 2016]. У находящихся в критическом состоянии пациентов симптоматика НОМИ может быть стертой. Ее вероятность высока в следующих ситуациях [Aschoff A.J. et al., 2009; Bjorck M. et al., 2017]:

- при острой сердечной недостаточности, требующей массивной инотропной поддержки или внутриаортальной баллонной контрпульсации;
- после операций на сердце и аорте;
- в случае гиповолемии после заместительной почечной терапии или массивной операционной травмы;
- вследствие абдоминального компартмент-синдрома, в частности после массивного кровотечения;
- на фоне расслоения аневризм аорты А или В типа;
- при тяжелом сепсисе. (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

В современных клинических рекомендациях была проанализирована роль лабораторных методов в диагностике ОМИ [Bala M. et al., 2017]. В частности, лейкоцитоз, превышающий $20 \times 10^9/\text{л}$, при соответствующей клинической картине может свидетельствовать о развитии ОМИ [Emile S.H. 2018; Montagnana M. et al., 2018]. Тем не менее в исследовании N. Evennett и соавт. [Evennett N.J. et al., 2009] при чувствительности 0,80 (95% ДИ: 0,66–0,91) его специфичность оказалась 0,50 (95% ДИ: 0,31–0,69). S. Matsumoto и соавт. [Matsumoto S. et al., 2014] сообщили, что у 208 пациентов с клиническими признаками ОМИ показатель ROC анализа составил всего 0,54 (95% ДИ: 0,39–0,70). G. Thuijls и соавт. не выявили различий в количестве лейкоцитов в крови у больных с ОМИ и другими видами воспалительных заболеваний ($13,9 [1,7–28,0] \times 10^9/\text{л}$ против $12,7 [3,3–33,7] \times 10^9/\text{л}$; $P = 0,89$) [Thuijls G. et al., 2011] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

В ретроспективном исследовании, включающем 70 пациентов с ОМИ, значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам, превышающее 9,9, обладали

хорошей чувствительностью и специфичностью для ее диагностики (соответственно 74,3% и 82,9%) [Aktimur R. et al., 2016]. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном исследовании Y. Tanrikulu и соавт. [Tanrikulu Y. et al., 2016], которые предлагают использовать данный показатель в качестве дифференциальной диагностики ОМИ с некрозами кишки, вызванными другими причинами (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

При ОМИ повышение уровня амилазы может наблюдаться вследствие проникновения ее из просвета тонкой кишки через скомпрометированную стенку и трансперитонеальной абсорбции в лимфатическую систему и кровообращение. Еще одной возможной причиной гиперамилаземии у больных с ОМИ является острый ишемический панкреатит, возникший в результате шока, связанного с циркуляторными нарушениями в брыжейке, снижения перфузии по нижней панкреатодуоденальной артерии, а также обкрадывания кровотока из чревного ствола в верхнюю брыжеечную артерию через панкреатодуоденальные артерии при их окклюзии. Кроме того, была показана прямая зависимость гиперамилаземии от протяженности инфаркта кишечника [Bala M. et al., 2017]. В то же время другие исследования не выявили существенных различий в показателях амилазы у пациентов с острыми болями в животе ишемической и неишемической природы. Так, в систематическом обзоре S. Khan и соавт. [Khan S.M. et al., 2019] чувствительность значений для диагностики ОМИ варьировалась от 25% (95% ДИ: 5,49-57,19%) до 50% (95% ДИ: 29,12-70,88%), а специфичность – от 63% (95% ДИ: 24,49-91,48%) до 71,4% (95% ДИ: 41,9 -91,61%) (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Молочная кислота вырабатывается и метаболизируется в пируват преимущественно лактатдегидрогеназой. Один из двух ее стереоизомеров D-лактат

представляет собой основной продукт жизнедеятельности бактерий кишечника [Ewaschuk J.B. et al., 2005]. При ишемическом повреждении кишечной стенки и избыточной проницаемости D-лактата концентрация его повышается как в портальном, так и в системном циркуляторном русле [Treskes N. et al., 2017]. Например, его уровень был увеличен у оперированных по поводу аневризм брюшной аорты, сопровождающейся перевязкой нижней брыжеечной артерии [Collange O. et al., 2013], а также у больных с ОМИ [Treskes N. et al., 2017]. Продукция D-лактата в организме человека находится на очень низком уровне, его концентрация в сыворотке крови измеряется микромолями в литре, в то время как концентрация левовращающего изомера (L-лактат) – миллимолями в литре. Значительное повышение D-лактата в стерильных жидкостях организма говорит об общей или локальной бактериальной инфекции или об абсорбции из мест, загрязненных большим количеством бактериальных патогенов. Статистически значимое его увеличение при нарушении мезентериального кровотока свидетельствует о разрушении кишечного слизистого барьера и повышенной транслокации бактерий (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Содержащаяся в клетках L-лактатдегидрогеназа способствует синтезу L-лактата, который значительно увеличивается при гипоперфузии тканей и клеточной гипоксии [Reos'h K. et al., 2018]. Тем не менее при ОМИ, в отличие от D-лактата, он при высокой чувствительности имеет низкую специфичность. Кроме того, в данной патологической ситуации, несмотря на высокую концентрацию в портальной крови, из-за эффективного метаболизма в печени системный уровень L-лактата долгое время остается невысоким, что затрудняет раннюю диагностику заболевания до развития необратимых изменений в кишечнике [Bjorck M. et al., 2017]. В то же время наличие лактат ацидоза в сочетании с абдоминальной болью может являться показанием для МСКТ с ангиографией брыжеечных сосудов [Bala

М. et al., 2017] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Расположенные на кончиках ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки энтероциты экспрессируют кишечный белок, связывающий жирные кислоты. Он представляет собой цитозольный белок, участвующий в поглощении и внутриклеточном транспорте жирных кислот. I-FABP специфически локализован в эпителиальных клетках тонкого кишечника. В норме I-FABP в сыворотке не определяется. При повреждении слизистой оболочки I-FABP из-за своих небольших размеров быстро выходит из поврежденных клеток, что приводит к возрастанию его концентрации в крови и моче. I-FABP является значимым биохимическим маркером повреждения интестинальных клеток *in vivo* и *in vitro* [Reos'h K. et al., 2018]. Из-за того, что при нарушении мезентериального кровообращения они страдают в первую очередь, сывороточный уровень I-FABP быстро возрастает уже через 60 минут после начала ишемии [Piton G. et al., 2016]. В дальнейшем он выделяется почками, что позволяет обнаруживать его не только в сыворотке, но и в моче [Khadaroo R.G. et al., 2014]. В то же время в перитонеальной жидкости I-FABP выявляется поздно, как правило, в запущенных случаях [Reos'h K. et al., 2018] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Мета-анализ девяти исследований, включающих 1246 больных, в котором изучалась точность определения сывороточного уровня I-FABP в выявлении ОМИ, показал, что область под кривой (AUC ROC) была 0,86 (95% ДИ: 0,83-0,89), объединенная чувствительность 0,80 (95% ДИ: 0,72-0,86) и специфичность 0,85 (95% ДИ, 0,73-0,93). Это предполагает, что I-FABP является полезным инструментом для подтверждения ОМИ при дифференциальной диагностике с другими острыми хирургическими заболеваниями. Причем его сывороточный

уровень одинаково статистически значимо повышается у пациентов как с ишемией слизистой оболочки, так и с трансмуральным повреждением [Schellekens D.H. et al., 2014] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Известно, что плазменные уровни продукта распада стабилизированного фибрина D-димера увеличиваются при всех клинических состояниях, связанных с образованием и последующим растворением тромбов. Можно предположить, что у больных с острой абдоминальной патологией определение его значений будет полезным для ранней диагностики окклюзионной ОМИ. Это было подтверждено в работе Т. Block и соавт., в которой отмечалось, что концентрация D-димера, превышающая 0,9 мг/л, была связана с чувствительностью, специфичностью и точностью 0,60, 0,82 и 0,7 соответственно [Block T. et al., 2008]. В то же время в мета-анализе 12 исследований, включающих в общей сложности 1300 пациентов с подозрением на ОМИ, AUC D-димера составила 0,81 (95% ДИ: 0,78–0,84), при хорошей чувствительности и низкой специфичности – 0,94 (95% ДИ: 0,87–0,97) и 0,50 (95% ДИ: 0,40–0,61) соответственно [Sun D.L. et al., 2016]. При сравнении точности и полезности различных серологических маркеров показано, что для ранней диагностики ОМИ D-димер имел меньшее значение, чем D-лактат и I-FABP (OR 5,77, AUC 0,53; OR 10,75, AUC 0,86; OR 8,82, AUC 0,87; OR 7,62, AUC 0,78, соответственно) [Evennett N.J. et al., 2009]. Это показывает, что исследование D-димера наиболее целесообразно для исключения окклюзионной ОМИ, нежели для постановки окончательного диагноза [Yang K. et al., 2015]. Выявить ее можно посредством доплерсонографии с учетом того, что она позволяет визуализировать только проксимальные сегменты ВБА [Bjorck M. et al., 2017] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Ишемические расстройства стенки кишки приводят к взаимодействию находящихся в ее просвете микроорганизмов и бактериальных антигенов с иммунной системой слизистой и подслизистой оболочек, вызывая нарушение эпителиального барьера, что приводит к проникновению в кровоток бактериального эндотоксина, продуктов деградации энтероцитов и активированных иммунных клеток, вызывая синдром системного воспалительного ответа (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. *Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. Российский медицинский журнал. 2019; 25(5-6): 316-323*).

Эндотелин-1 – белок, состоящий из 21 аминокислотного остатка, представляет собой плеiotропную молекулу, наиболее известную своим мощным вазоконстрикторным действием. Эндотелин-1 повышен при различных формах шока и высвобождается вследствие гипоксии, действия катехоламинов и активации коагуляционного каскада. В стенке кишечника рецепторы ET-1 обнаруживаются преимущественно в слизистой оболочке. Считается, что ET-1 играет ключевую роль в вазоконстрикторном ответе мезентериальных сосудов и может быть предложен как один из факторов, который в наибольшей степени способствует повреждению органов при ишемии-реперфузии [Al-Diery H. et al., 2019] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. *Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. Российский медицинский журнал. 2019; 25(5-6): 316-323*).

Ишемически модифицированный альбумин образуется при ишемии любого генеза и характеризуется уменьшением способности альбумина связывать ионы переходных металлов. Его специфическая кинетика значительно увеличивается у больных с ОМИ и прогрессирует параллельно с ее развитием [Gunduz A. et al., 2009] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. *Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. Российский медицинский журнал. 2019; 25(5-6): 316-323*).

Глутатион S трансфераза относится к группе мультифункциональных димерных белков, действующих как ферменты или связывающих белки при многих процессах биотрансформации. В слизистой оболочке кишечника чрезвычайно активна α -глутатион S трансфераза, которая может служить биомаркером оксидативного стресса, характерного для ее ишемических повреждений [Block T. et al., 2008] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

При развитии ОМИ внутрипросветный липополисахарид воздействует на расположенные, главным образом, в эпителии дистального отдела подвздошной кишки энтероэндокринные L-клетки и запускает секрецию глюкагоноподобного пептида-1. Вне зависимости от метаболизма в печени его концентрация в плазме быстро и значительно повышается, что является перспективным в своевременной диагностике этого заболевания [Lebrun L.J. et al., 2019]. LBP - белок, связывающий липополисахариды, синтезируется в печени и энтероцитах. Его образование усиливается во время острофазного отклика [Lebrun L.J. et al., 2017]. Этот белок прочно связывается с ЛПС, катализирует мономеризацию ЛПС и перенос его на CD14-рецептор моноклеарных фагоцитов, увеличивая чувствительность этих клеток к данному фактору патогенности в 100-1000 раз. Более того, LBP способен усиливать ответ CD14-негативных клеток путем ускорения связывания ЛПС с растворимым CD14. LBP катализирует взаимодействие ЛПС и липопротеинов, что позволяет эффективно нейтрализовать их биологическую активность. Было показано, что LBP предотвращает развитие у мышей септического шока, вызванного ЛПС грамотрицательных бактерий. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе [Lebrun L.J. et al., 2019] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой

мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Хотя маркеры воспаления неспецифичны для ОМИ, в ряде случаев они изучались при дифференциальной диагностике с другими острыми хирургическими заболеваниями [Montagnana M. et al., 2018]. Так, для нее с высокой чувствительностью и специфичностью было характерно увеличение уровня интерлейкина-6 более 27,7 пг/мл. Кроме того, роль IL-6 косвенно подтверждается повышением его концентрации после пережатия брюшной аорты во время протезирования с $11,28 \pm 3,4$ пг/мл до $109 \pm 85,9$ пг/мл ($p < 0,002$) [Lammers K.M. et al., 2003] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

В исследованиях на животных с моделью ОМИ другой прогностический маркер инфекционно-воспалительных заболеваний гепарин-связывающий белок существенно повышался на шестой час после перевязки ВБА, что происходило медленнее по сравнению со значениями IL-6 [Kosak S. et al., 2019] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Подтип растворимого CD-14 пресепсин отражает моноцитарную активацию и применяется в диагностике и прогнозировании исхода у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком [Masson S. et al., 2015]. В то же время J. Stroeder и соавт. [Stroeder J. et al., 2018] в проспективном исследовании показали корреляцию его уровня с тяжестью ОМИ, развившейся после операций на сердце с искусственным кровообращением, которая была оценена по данным ангиографии брыжеечных артерий (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Прокальцитонин высвобождается паренхимой печени при патологических состояниях в ответ на стимуляцию бактериальными эндотоксинами, фактором некроза опухоли- α (TNF- α) и IL-6 с периодом полувыведения 24 часа. С. Cosse и соавт. проанализировали два доклинических (эксперименты на новозеландских кроликах) и пять клинических исследований, посвященных возможности использования прокальцитонина для диагностики ОМИ [Cosse С. et al., 2014]. Модель создавалась посредством лигирования 10-сантиметрового сегмента подвздошной кишки и в некоторых случаях брыжеечной артерии, а также перевязкой ВБА. В клинической практике прокальцитонин был исследован у 659 пациентов для диагностики ишемии тонкой и толстой кишки разной этиологии. Хотя при диагностике ишемии и некроза были получены его разные пороговые значения, прогностические характеристики оказались похожими. Так, наименьшая чувствительность (72-83%) наблюдалась при низких пороговых значениях прокальцитонина (0,25-0,57 нг/мл), когда имела место ишемия тонкой кишки, тогда как наибольшая (95-100%) – при его высоких пороговых значениях (>2 нг/мл) в случае ишемии толстой кишки и некрозе [Derikx J.P. et al., 2017]. Кроме хорошей прогностической ценности, уровень прокальцитонина коррелирует с протяженностью поражения кишечника и смертностью [Cosse С. et al., 2015] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

Из глутамина в клетках эпителия тонкой кишки синтезируется α -аминокислота цитруллин и, достигая системного кровообращения, метаболизируется почками. При отсутствии почечной недостаточности его значения коррелируют с функциональной массой энтероцитов [Fragkos K.C. et al., 2018]. Это было доказано как в эксперименте на крысах с моделью ОМИ, так и в клинике у страдающих ей пациентов, где уровень цитруллина в плазме оказался существенно снижен и напрямую зависел от продолжительности ОМИ [Montagnana M. et al., 2018] (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева

С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой мезентериальной ишемии. Российский медицинский журнал. 2019; 25(5-6): 316-323).

Для серологической диагностики ОМИ можно исследовать значения гладкомышечного протеина 22 кДа. Вместе с тем следует отметить, что его показатели были клинически значимыми только в случаях трансмурального ишемического повреждении кишечной стенки [Schellekens D.H.S.M. et al., 2018]. Ранняя реваскуляризация кишечника при ОМИ является ключевым фактором снижения связанных с ней осложнений и летальностью. Тем не менее на начальных стадиях заболевание не имеет специфических признаков, что затрудняет ее диагностику. Общеклинические исследования и ультрасонография позволяют лишь исключить другие острые хирургические заболевания, а доплерография не всегда информативна. Изменения на обзорной рентгенографии брюшной полости появляются в поздней стадии при перфорации кишечной стенки [Oliva I.B. et al., 2013]. Единственным способом выявления нарушений брыжеечного кровотока является МСКТ с ангиографией, а при неокклюзионных поражениях – мезентерикоангиография, которые в обычной клинической практике применить не всегда возможно. Это определяет необходимость изучения лабораторных методов в комплексном обследовании при подозрении на ОМИ. В идеале они должны обладать высокой специфичностью к тканям кишечника, а внутриклеточное содержание изучаемых биомаркеров в его стенке присутствовать в достаточном количестве и не разрушаться при прохождении через печень. Среди наиболее изученных данным критериям в полной мере соответствуют I-FABP, липополисахарид, D-лактат и эндотелин-1. После широкого тестирования и стандартизации можно предположить, что их применение позволит расширить комплекс диагностических мероприятий и даст возможность провести своевременное лечение, направленное на восстановление брыжеечного кровотока, и улучшить прогноз у больных с ОМИ (Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Роль лабораторных методов в комплексной диагностике острой

мезентериальной ишемии. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(5-6): 316-323).

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

За последние два десятилетия огромные успехи были достигнуты в области геномики, науки, изучающей взаимосвязь между генетической информацией и болезнями [Абрамовских О.С. и др., 2023]. Современные данные свидетельствуют о том, что степень и тяжесть хирургического повреждения может в значительной степени зависеть от генотипа. Таким образом, модуляция периоперационного иммунного ответа может представлять собой один из механизмов, с помощью которого аллотипические вариации влияют на частоту неблагоприятных послеоперационных исходов. В редких случаях послеоперационные осложнения могут быть напрямую вызваны моногенными нарушениями. Однако в подавляющем большинстве случаев генетические факторы риска вносят вклад в их развитие как часть многофакторной предрасположенности, когда каждая полиморфная вариация отвечает только за умеренное увеличение риска. Важной проблемой при идентификации генетических детерминант является сложность клинического фенотипа, а также отсутствие проявлений до более позднего возраста или воздействия фактора окружающей среды. Часто множество различных вариантов генетической предрасположенности взаимодействуют с факторами окружающей среды, постепенно увеличивая риск осложнений [Абрамовских О.С. и др., 2023] (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Послеоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования – фокус на генетических предикторах (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек, неврологические осложнения, фибрилляция предсердий). Креативная кардиология. 2023; 17 (2): 217–26).*

На данном этапе развития медицины относительно хорошо изучены гены, отвечающие за развитие наиболее частых осложнений после операций на сердце.

Считается, что основными механизмами интраоперационного инфаркта миокарда в кардиохирургии являются: нарушения в свертывающей системе крови; нейроэндокринный стресс, системное и локальное воспаление [Кокшенева И.В. и др., 2021]. В проспективном когортном двухэтапном исследовании полногеномной ассоциации по изучению генетической предрасположенности к развитию инфаркта миокарда или дисфункции шунтов у пациентов, перенесших коронарное шунтирование 225 пациентов с послеоперационным ИМ и 1830 пациентов контрольной группы, установлены восемь значимых однонуклеотидных полиморфизмов, сопоставленных с тремя генами *PAPPA2* (кодирует металлопротеиназу, которая регулирует биодоступность местного инсулиноподобного фактора роста [Unlu G. et al., 2014]), *HDAC4* (выполняет функции в регуляции транскрипции генов, росте и пролиферации клеток [Wang, Z. et al., 2014]) и *SEC24D* (кодирует транспортный белок SEC24D) является компонентом цитоплазматического транспортного механизма COPII [Liu Z. et al., 2019]) и двумя межгенными областями [Kertai M.D. et al., 2015] (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24.*

В другом проспективном исследовании образцов ДНК из когорты 434 пациентов [Podgoreanu M.V. et al., 2006], перенесших операции на сердце с ИК, обнаружено 3 полиморфных маркера, являющихся независимыми предикторами послеоперационного ИМ. Данные варианты генов кодируют провоспалительный цитокин интерлейкин-6 *G(-572)C* отношение шансов [OR], 2,47) и 2 молекулы адгезии: молекулу межклеточной адгезии-1 (*ICAM1 Lys469Glu*; OR, 1,88) и Е-селектин (*SELE G 98T*; OR 0,16). Проведенное исследование подтвердило ранее полученные результаты, в которых показано, что полиморфные маркеры *G(-572)C* и *G(-174)C* промотора гена *IL6* были связаны со значительно более высокими послеоперационными уровнями IL-6 в плазме крови [Brull D.J. et al., 2001] и продолжительной госпитализацией после кардиохирургических операций с

ИК [Burzotta F. et al., 2001] (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24.*

Изучение распределения аллелей полиморфных маркеров аллелей *A, B* и *C* генов *GSTP1* (Глутатион-S-трансфераза) (*Ile105Ile/Ala113Ala*), *GSTP1* (*Ile105Val/Ala113Ala*) и *GSTP1* (*Ile105Val/Ala113Val*) у пациентов после операции на открытом сердце показало, что носители аллелей *B* и *C* имеют пониженный риск окислительного стресса миокарда, тогда как носители аллеля *A* могут быть подвержены более высокому риску повреждения клеток и развития ИМ после кардиохирургических вмешательств [Kovacs V. et al., 2014]. Eifert и соавт. [Eifert S. et al., 2009], изучив полиморфные маркеры генов *ApoE*, *NOS3*, *LIPC*, *CETP*, *SERPINE-1*, *Prothrombin* отдельно и в комбинации, показали, что полиморфизмы нуклеотидных последовательностей генов *ApoE*, *NOS3* и *LIPC* могут быть информативны и давать ограниченный прогноз сердечных нежелательных явлений у пациентов после КШ, тогда как профиль риска генов, напротив, допускает стратификацию рисков. Другое исследование подчеркнуло роль полиморфизмов гена *b*-рецептора/*G*-белка в развитии неблагоприятного исхода после КШ [Frey U.H. et al., 2014]. Мутации в гене *GNAS* (*guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating*) связаны со значительно разными показателями смертности в течение 5 лет после операции КШ. В исследовании 130 пациентов со стабильной стенокардией II–IV функционального класса выявлено, что при наличии комбинации редких аллелей генов *ITGB3*+*CYP2C19*2* или *CYP2C19*2*+*ITGA2*, а также редкого аллеля гена *CYP2C19*2* чаще встречались ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и случаи летального исхода по сравнению с наличием других генетических комбинаций [Гринштейн Ю.И. и др., 2018] (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24.*

Кровотечение после кардиохирургических операций хорошо описано как основной фактор риска неблагоприятного исхода, однако до сих пор мало известно о генетической основе этой серьезной проблемы [Heeschen C. et al., 2005; Аксельрод Б.А. и др., 2023]. Показано, что генетическая изменчивость белков свертывания и гликопротеинов тромбоцитов влияет на кровотечение после операций на сердце [Perry T.E. et al., 2008]. Активация системы коагуляции во время ИК в основном опосредуется тканевым фактором, а его экспрессия, в первую очередь, на моноцитах и эндотелии, модулируется цитокинами (IL-1, IL-6, IL-8, TNF) и молекулами адгезии, зависимыми взаимодействиями тромбоцитов / лейкоцитов / эндотелия (GMP140 / CD62P, ELAM-1 (или E-селектин), ICAM-1) [Welsby I.J. et al., 2005; Welsby I.J. et al., 2010]. В исследовании 1036 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства с ИК [Greiff G. et al., 2015] было идентифицировано 5 из 22 полиморфных маркеров, связанных с чрезмерным кровотечением после операций на сердце: rs1799809, расположенный в промоторной области гена *PRO*), rs27646 и rs1062535 в гене *ITGA 2*, rs630014 в гене *ABO* и rs6048 в гене *F 9*. В исследовании роли PAI-1, являющегося основным ингибитором тканевого активатора плазминогена у пациентов, перенесших плановое КШ и клапанную коррекцию, гомозиготный генотип 5G ассоциирован с более низкой продукцией мРНК PAI-1, более низкими уровнями циркулирующего PAI-1 и увеличением трансфузии факторов свертывания крови [Jimenez Rivera J.J. et al., 2007]. Этот результат был подтвержден в аналогичной, хотя и меньшей, когорте пациентов с ИК [Iribarren J.L. et al., 2008] (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24.*

Острый респираторный дистресс-синдром – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности. После операций на сердце

ОРДС, по разным данным, развивается в 0,4–20% случаев [Леушин К.Ю.2020]. В исследовании Tu J. и соавт. [Tu J. et al., 2013] пациенты с ОРДС имели значительно более высокую частоту встречаемости полиморфного маркера *A (-75)A* гена *APOA1* [OR = 1,75, 95%;ДИ = 1,04, 2,92; P = 0,03], чем пациенты без ОРДС. Интерлейкин 18 (IL-18) является мощным активатором и индуктором накопления нейтрофилов в легких. Chen S. и соавт. [Chen S. et al., 2010] сообщают о значительном участии полиморфного маркера *C(-607)C* гена IL-18 у пациентов с ОРДС (n = 18, 18/43, 41,9%) по сравнению с пациентами без ОРДС (n = 32, 32/155, 20,6%, P = 0,0037) и здоровыми людьми из контрольной группы (n = 198, 53/198, 26,8%, P = 0,06) в развитии ОРДС (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Послеоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования – фокус на генетических предикторах (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек, неврологические осложнения, фибрилляция предсердий). Креативная кардиология.2023; 17 (2): 217–26).*

Неврологические осложнения вносят значительный вклад в заболеваемость, связанную с кардиохирургическими вмешательствами ИК [Крылов В.В. и др., 2022]. О серьезных неврологических дефектах сообщалось у 6% пациентов, и около 70% обнаруживают нейрокогнитивные изменения, которые могут иметь разрушительное влияние на качество их жизни [Кокшенёва И.В. и др., 2021]. В проспективном исследовании [Sirgo G. et al., 2010] случай-контроль 260 пациентов после операций на сердце с ИК и 111 пациентов контрольной группы при генетическом анализе гена *PAI-1* выявлено, что тенденция к более высокому риску развития инсульта (8,5% против 4,7%, OR 1,9) и значительное двукратное увеличение энцефалопатии (27,7% против 12,7%; OR 2,6) установлены у носителей генотипа *4G4G* гена *PAI-1*. В другом проспективном когортном исследовании 513 пациентов, перенесших операцию КИШ с ИК [Mathew J.P. et al., 2007], с помощью масс-спектрометрии генотипирована панель из 37 однонуклеотидных полиморфизмов и обнаружено, что минорные аллели однонуклеотидных

полиморфизмов *G1059C* гена *CRP* (OR 0,37, 95% ДИ 0,16–0,78; $p=0,013$) и *G1087A* гена *SELP* (OR 0,51, 95% ДИ 0,30–0,85; $p = 0,011$) были связаны со снижением когнитивного дефицита у американцев европейского происхождения. Grocott H.P. и соавт. [Grocott H.P. et al., 2005] в исследовании 1635 пациентов, перенесших 28 ОНМК (1,7%), установили, что комбинация минорных аллелей С-реактивного белка (*CRP*; 3'UTR *C1846T*) и полиморфизма интерлейкина-6 (*IL-6*; *G(-174)C*) была значительно связана с ОНМК (OR 3,3; 95% ДИ 1,4– 8,1; $p=0,0023$) после кардиохирургического вмешательства (данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. *Послеоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования – фокус на генетических предикторах (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек, неврологические осложнения, фибрилляция предсердий)*. *Креативная кардиология*. 2023; 17 (2): 217–26).

Кардиохирургические вмешательства являются наиболее частой этиологией послеоперационного ОПП с частотой от 5 до 30% после операции КШ [Каменщиков Н.О. и др., 2022; Кокшенёва И.В. и др., 2022; Kajal K. et al., 2022]. Большая часть ассоциативных исследований ОПП после КШ сосредоточены на конкретных генах-кандидатах, которые модулируют воспалительные и вазомоторные реакции на повреждение, включая функциональные аллели, влияющие на выработку цитокинов, которые могут вызывать повреждение почечных канальцев и микрососудов [Stafford-Smith M. et al., 2015; Dalgic S.N. et al., 2020, Калесник М. В. 2022], и ограничены неоднородностью определений фенотипа ОПП, малыми выборками и плохой воспроизводимостью. В исследовании 1116 пациентов, перенесших операцию на сердце [Averdunk L. et al., 2020], были проанализированы полиморфизмы гена фактора ингибирования миграции макрофагов и измерен сывороточный MIF с помощью ELISA у 100 пациентов. Пациенты хотя бы с одним аллелем расширенного повтора (*CATT7*) имели значительно более высокий риск острого повреждения почек по сравнению с другими (23% против 13%; OR 2,01, 95% ДИ 1,40–2,88, $p = 0,0001$). Также до этого

сообщалось, что большее количество повторов *CATT* увеличивает промоторную активность гена *MIF* и связано с более высокими концентрациями циркулирующего *MIF* при различных аутоиммунных и хронических воспалительных состояниях [Stoppe C. et al., 2015; Bae S.-C. et al., 2017]. Проанализирована связь между аллельными частотами повторов *GT* в промоторе гена *HMOX1* и послеоперационным ОПП у 2377 пациентов, перенесших кардиохирургические операции с ИК. Было выявлено, что более длинные повторы *GT* в промоторе гена *HMOX1* связаны с повышенным риском ОПП после операций [Leaf D.E. et al., 2016] (данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Послеоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования – фокус на генетических предикторах (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение почек, неврологические осложнения, фибрилляция предсердий). Креативная кардиология.2023; 17 (2): 217–26).

Послеоперационная ФП является потенциально опасным осложнением после операций на сердце [Рубаненко О.А. и др., 2022]. Генетическая предрасположенность может предсказать риск ее развития. Budy S.C. и соавт. [Budy S.C. et al., 2009] идентифицировали 45 полиморфных маркеров и показали, что генетические варианты в хромосомной области *4q25* независимо связаны с послеоперационной ФП. После корректировки клинических предикторов послеоперационной ФП и множественных сравнений rs2200733, rs13143308 и пять других связанных полиморфных маркеров, независимо предсказали послеоперационную ФП в когорте обследованных. В когорте 1348 пациентов среди китайского населения оценена роль полиморфных маркеров гена *GRK5* в развитии ФП [Liu L. et al., 2015]. После корректировки клинических предикторов ФП два варианта гена *GRK5* (rs4752292 и rs11198893) воспроизведены в проверочной когорте и были независимо связаны с риском ФП у пациентов. *GRK5* широко экспрессируется в нормальном сердце человека и участвует во многих биологических процессах сердечно-сосудистой системы [Hendrickx J.O. et al.,

2018]. Liggett и соавт. [Liggett S.B. et al., 2008] обнаружили, что функциональная потеря функции rs17098707 в кодирующей области гена *GRK5* была связана с уменьшением эффектов агонистов β -адренергических рецепторов через усиленную десенсибилизацию рецептора. Более того, Kertai M.D. и соавт. [Kertai M.D. et al., 2014] подтвердили, что генетическая изменчивость *GRK5* связана с послеоперационной ФП, несмотря на периоперационную терапию β -блокаторов у пациентов, перенесших КШ. В проспективном клиническом обсервационном исследовании 98 пациентов проведено генотипирование по трем однонуклеотидным полиморфизмам *T* (-370)*G* (rs1800541), -134 (3A4A) *Ins* / *del* и *Lys198Asn* (*GT*) (rs5370) в гене *ET-1* путем секвенирования. Частоты аллелей между группами с фибрилляцией предсердий и без фибрилляции предсердий существенно различались только в отношении *Lys198Asn* (*GT*) гена *ET-1* [Lazurova Z. et al., 2022]. Wei T. и соавт. [Wei T. et al., 2016] оценили результаты развития ФП после КШ среди китайского населения, используя популяционное двухэтапное исследование «случай-контроль» с участием 1400 пациентов и изучив генотипические частоты 6 полиморфизмов в 5 новых локусах (*NEURL* rs12415501 и rs6584555, *CAND2* rs4642101, *GJA1* rs13216675, *TBX5* rs10507248 и *CUX2* rs6490029). *NEURL* rs12415501 и *CAND2* rs4642101 были значительно связаны с риском ФП после КШ на обеих стадиях. При объединении OR для каждой дополнительной копии минорного аллеля составили 1,29 (95% ДИ 1,13–1,48, $p = 1,7 \times 10^{-4}$) для *NEURL* rs12415501 и 1,21 (95% ДИ 1,08–1,36, $p = 9,8 \times 10^{-4}$) для *CAND2* rs4642101. При этом аллели риска ФП для *NEURL* rs6584555 и *CAND2* rs4642101 коррелировали с повышенной экспрессией соответствующих им генов ($p < 0,001$). В исследовании Sinner и соавт. [Sinner M.F. et al., 2014] также был идентифицирован наиболее значимо связанный новый локус с фибрилляцией предсердий – это интронный ген *NEURL*, кодирующий убиквитинлигазу E3 (данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Послеоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования – фокус на генетических предикторах (острый респираторный дистресс-синдром, острое

повреждение почек, неврологические осложнения, фибрилляция предсердий). Креативная кардиология.2023; 17 (2): 217–26).

Таким образом, поскольку технический прогресс и снижение затрат на технологии секвенирования следующего поколения прокладывают путь к более широкой доступности геномного тестирования, внедрение данных о генетической предрасположенности поможет улучшить стратификацию риска и снизить частоту осложнений после кардиохирургических операций. Понимание генетических факторов риска является важным шагом для расшифровки основных механизмов определения новых терапевтических целей и оптимизации разработки стратегий профилактики. Однако отсутствуют исследования и публикации, оценивающие генетические предикторы осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце.

Установлено, что в развитии острой мезентериальной ишемии, инфаркта кишки, острого холецистита, острого панкреатита, паралитической кишечной непроходимости, желудочно-кишечных кровотечений после операций на сердце ведущая роль принадлежит висцеральной ишемии и последующему реперфузионному повреждению [Allen S.J. 2014; Aithoussa M. et al., 2016]. В ишемизированной ткани активируются многочисленные клетки, включая эндотелиоциты, моноциты и тромбоциты. Вырабатываются провоспалительные вещества, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкины, фактор активации тромбоцитов и лейкотриены. Впоследствии повреждение происходит из-за адгезии лейкоцитов, агрегации тромбоцитов и нарушения продукции оксида азота. Активированные нейтрофилы выделяют супероксидные вещества, что приводит к дальнейшему повреждению окружающих тканей. Молекулы супероксида, ферменты нейтрофилов и провоспалительные вещества переносятся с кровотоком, вызывая отдаленные повреждения органов. Кроме того, реперфузия вызывает отек соответствующих органов, поскольку при ишемии проницаемость капилляров значительно увеличивается. Наконец, повреждение микрососудов кишечника и нарушение барьера слизистой оболочки кишечника приводит к утечке жидкости и

транслокации бактерий, а это приводит к эндотоксемии и бактериемии. В конечном итоге развивается полиорганная недостаточность [Abboud B. et al., 2008]. Учитывая, что воспаление изначально является процессом, сопровождающим ИБС, то роль системы цитокинов в течении патологического процесса и развитии осложнений сложно переоценить, в то же время продолжается поиск надежных генетических маркеров риска развития мезентериальной ишемии.

Цитокины, принадлежащие к семейству IL-1, как известно, являются важными и ранними медиаторами в различных иммуновоспалительных механизмах. IL-1 ранее были вовлечены в регуляцию эндотелиальной и гладкой тканей, митогенез мышечных клеток, тромбогенный ответ эндотелиальных клеток, адгезию лейкоцитов, метаболизм липопротеинов, выработку внеклеточного матрикса и проницаемость сосудов. Также известно, что семейство IL-1 специфически участвует в процессе образования и разрыва бляшек различными путями: путем стимуляции гладкомышечных клеток сосудов, например, трансформирующего фактора роста- β , подавления пролиферации эндотелиальных клеток, экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и путем модификации эндотелия, что впоследствии способствует тромбозу [Li X.Q. et al., 2004]. Среди генов - кандидатов можно выделить интерлейкин-1 β (*IL1 β*), который является ключевым медиатором воспалительной реакции. Он необходим для реакции хозяина и устойчивости к патогенам, а также усугубляет повреждения при хронических заболеваниях и острых повреждениях тканей [Lopez-Castejon G. et al., 2011]. IL-1 β может быть маркером как системного, так и локального мезентериального воспаления.

Интерлейкин-1 β , кодируемый геном *IL1 β* , является представителем семейства цитокинов интерлейкина-1, относится к провоспалительным факторам и продуцируется активированными макрофагами, а также другими типами клеток. IL-1 β подавляет секрецию желудочного сока. Ген *IL1 β* у человека расположен на длинном плече хромосомы 2 в регионе q13. Два SNP гена *IL1 β* – rs1143627 в промоторной области и rs1143634 в экзоне 5 – представляют собой два

функциональных SNPs гена *IL1 β* [Song X. et al., 2021]. Цитокин IL-1 β , продуцируемый иммунокомпетентными клетками, влияет на прогрессирование атеросклероза. Так, экспрессия мРНК гена *IL1 β* увеличена в эндотелии пораженных атеросклеротическими бляшками артерий. Yang T.C. и соавт. [Yang T.C. et al., 2017] предположили, что L5-LDL активирует каспазу-1 и NF-kB через LOX-1-зависимый путь, индуцирующий продукцию IL-1 β макрофагами, что объясняет участие L5-LDL и IL-1 β в патогенезе инфаркта миокарда. Chen B. и соавт. [Chen B. et al., 2018] обнаружили, что IL-1 β может ускорять прогрессирование сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда, индуцируя экспрессию sST2. Данные некоторых исследований о взаимосвязи между SNPs гена *IL1 β* и риском развития инфаркта миокарда противоречивы. Daraei A. и соавт. [Daraei A. et al., 2017] показали, что генотип TT rs1143634 гена *IL1 β* обладает протекторным действием в отношении риска развития инфаркта миокарда в иранской популяции, в то время как во многих других работах не удалось предоставить достаточных доказательств связи между этим полиморфным маркером гена *IL1 β* и инфарктом миокарда [Wang S. et al., 2015]. Fang Y. и соавт. [Fang Y. et al., 2018] определили, что аллель T rs1143634 гена *IL1 β* ассоциирована с высоким риском развития инфаркта миокарда у представителей европеоидной расы. Pan Q. и соавт. [Pan Q. et al., 2022] в исследовании, включавшем 369 пациентов с инфарктом миокарда и 465 условно здоровых человек контрольной группы, изучая ассоциации между rs1143634 гена *IL1 β* и инфарктом миокарда в восточно-китайской популяции, обнаружили, что у носителей аллеля T риск развития инфаркта миокарда выше, чем у представителей контрольной группы. Подобные результаты также наблюдались у мужчин, курильщиков (независимо от гендерной принадлежности) и лиц с сахарным диабетом при анализе подгрупп. Кроме того, в исследовании определяли взаимосвязь между rs1143634 гена *IL1 β* и клинико-лабораторными параметрами (возраст, ИМТ, ОХ, ЛПВП, ЛПНП и ТГ). Авторы установили, что в группе больных ИМ у гетерозигот СТ rs1143634 гена *IL1 β* статистически значимо снижен уровень ОХ и повышен уровень ЛПНП в сыворотке крови в сравнении с гомозиготами по

аллелям С и Т, а у гомозигот по аллелю Т снижено содержание ТГ в сыворотке крови в сравнении с гетерозиготами СТ и гомозиготами СС (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24*).

Для IL-1 β характерен инбуцибельный тип экспрессии генов в ответ на внедрение патогенов или повреждение тканей. В отсутствии воспаления IL-1 β находится в тканях в очень низкой концентрации. Он обладает многогранным действием, включая активацию тканевого воспаления посредством активации IL-6 и CXCL8, воздействие на фибробласты, индукцию прокоагулянтной активности, активацию внутрисосудистого свертывания.

В свою очередь, изучение генов IL-6 также показало значимую корреляцию с высоким риском атеросклеротического поражения сосудов при генотипе СС и аллеля С IL6 -174GC. Кроме того, генотипы AG и GG и аллель G IL10-1082AG также были достоверно связаны с более высоким риском атеросклеротического поражения. Однако IL1 β +3953 СТ, CXCL8-251ТА и IL10-819СТ имеют противоречивые данные относительно риска ИБС. В то время как полиморфизмы IL6-174GC (rs1800795) и IL10-1082AG (rs1800896) могут быть вовлечены в патогенез поражения сосудистой стенки [Kaur N. et al., 2019]

В исследованиях на животных было показано, что дефицит гена, кодирующего IL-10, или введение IL-10-нейтрализующих антител увеличивает восприимчивость к эндотоксемии. Отмечена корреляция концентрации IL-10 в сыворотке с аллелем Т (rs1800872) у пациентов с ВЗК [Wang, A.H. et al., 2011]. Данные метаанализа 2020 г. показывают, что полиморфизмы IL-8 rs4073 и IL-10 rs1800872 могут влиять на предрасположенность к воспалительным заболеваниям кишечника [Su Y. et al., 2020].

В более позднем исследовании авторы обнаружили, что генотипические частоты полиморфизмов rs1143627 IL-1В и rs1800795 IL-6 среди случаев с ВЗК и популяционного контроля европеоидного происхождения и генотипическая

частота полиморфизмов rs1143627 IL-8 среди случаев с ВЗК и популяционный контроль азиатского происхождения значительно различались. Этот метаанализ продемонстрировал, что полиморфизмы IL-1B rs1143627 и IL-6 rs1800795 были сильно связаны с риском ВЗК в общей популяции и у представителей европеоидной расы. Более того, полиморфизм rs4073 IL-8 был значимо связан с риском ВЗК среди населения в целом и у азиатов [Liu W. et al., 2021].

Значительная связь между полиморфизмом -251 АТ гена *CXCL8* (rs4073) и риском поражения сосудов была обнаружена в доминантной модели (OR 1,42, 95% ДИ 1,16-1,76, $p<0,001$), рецессивной модели (OR 1,30, 95% ДИ 1,12 -1,52, $p<0,001$), аллельной модели (OR 1,28, 95% ДИ 1,12–1,47, $p<0,001$), гомозиготной модели (OR 1,59, 95% ДИ 1,21–2,08, $p<0,001$) и гетерозиготной модели (OR 1,35, 95% ДИ 1,11–1,64, $p=0,002$). Анализ подгрупп по этническому признаку выявил значимые различия в разных популяциях [Zhang S. et al., 2019].

TNF- α является ключевым цитокином, который также играет роль в воспалительной реакции, а локус этого гена находится в регионе IBD3 на хромосоме 6p21, который, как известно, связан с повышенным риском развития ВЗК. Полиморфизм генов TNF- α (-308GA, rs1800629) и IL-6 (-174CG) может избирательно влиять на спонтанную продукцию противовоспалительных цитокинов [Шулькина С.Г. 2017; Kaur N. et al., 2019; Ferguson L.R. et al., 2008]. В работе L. Ferguson et al. показано, что полиморфизм -308 GA (rs1800629) в промоторе *TNF α* является функциональным и может частично объяснять повышенный риск повреждения кишечника [Ferguson L.R. et al., 2008]. Учитывая, что повышенные уровни продуктов генов TNF- α и IL-6 имели высокую корреляцию с продолжительностью ишемии у пациентов с нарушением перфузии кишечника, вероятнее предполагать вклад генетических полиморфизмов этих генов в развитие осложнений у пациентов с ИК [Nayci A.E. et al., 2022].

Провоспалительные цитокины влияют на продукцию VEGF-A, мощного стимулятора васкулогенеза и ангиогенеза. Большинство изоформ VEGF-A действуют как митогены эндотелиальных клеток, которые усиливают

эндотелиальную экспрессию молекул адгезии и обладают проангиогенной активностью, что может вносить вклад в развитие воспаления. Таким образом, подразумевается связь между SNP, связанными с VEGF-A и молекулами воспаления. Кроме того, повышенная активность VEGF-A также связана с повышением артериального давления и увеличением образования атеросклеротических поражений, приводящих к ИБС и осложняющих послеоперационный период [Meza-Alvarado J.C. et al., 2023]. Исследование прогностической эффективности циркулирующего VEGF-A и трех генетических вариантов гена VEGFA (rs699947 (C-2578A), rs2010963 (C405G) и rs3025039 (C936T) в клинической когорте пациентов с нарушением коронарного кровотока убедительно свидетельствует о том, что уровни VEGF-A имеют значение в качестве прогностического биомаркера у пациентов с ишемической болезнью сердца, а SNP в VEGF-A заслуживают дальнейшего изучения в качестве прогностических маркеров и индикаторов ангиогенного потенциала, влияющих на формирование коллатерального кровообращения [Palmer B.R. et al., 2021].

Исследования на мышах показали, что TLR3 регулирует И/Р повреждение в различных органах. Однако роль TLR3 в развитии И/Р-повреждения кишечника остается неясной. При оценке влияния передачи сигналов внеклеточных РНК/TLR3 при И/Р-повреждениях кишечника показано, что снижение уровня экспрессии TLR3 ингибировало выработку воспалительных цитокинов кишечника и апоптоз. И это может стать ключевым механизмом, который регулирует повреждение И/Р-кишечника.

Цитокины, помимо иммунорегуляторной функции, в совокупности с молекулами адгезии, зависимыми взаимодействиями тромбоцитов, лейкоцитов, эндотелия (GMP140 / CD62P, ELAM-1 (или Е-селектин), ICAM-1) модулируют экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелии, что приводит к опосредованной активации системы коагуляции во время искусственного кровообращения. Более того, величина высвобождения цитокинов зависит как от генотипа, так и от модуляции и ассоциации молекул адгезии с заболеванием

[Welsby I.J. et al., 2010] (данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24).

Ген *FABP2* кодирует кишечный белок, связывающий жирные кислоты, который участвует в поглощении, внутриклеточном метаболизме и транспорте длинноцепочечных жирных кислот. Ген состоит из 3382 нуклеотидов, расположенных в хромосомной области 4q28-4q31 в четырех экзонах, содержащих ~700 п.н., и трех интронах, содержащих ~2650 п.н. Белок I-FABP состоит из 131 аминокислотного остатка и имеет высокое содержание β -цепочечной структуры. Внутренняя связывающая полость способна связывать одну молекулу лиганда с аффинностью, зависящей от идентичности жирных кислот. I-FABP (*FABP2*) имеет две формы – аланинсодержащий (A54) или треонинсодержащий (T54) белок, которые демонстрируют различия в связывании и транспортировке жирных кислот через клетки. Полиморфизм обусловлен олигонуклеотидной заменой в кодоне 54 гена *FABP2*, что приводит к замене аланина на треонин (Ala54Thr) в экзоне 2. Треонинсодержащий белок обладает большей способностью транспортировать длинноцепочечные жирные кислоты, чем аланинсодержащий белок. Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* встречается примерно у 30% представителей большинства популяций и связан с резистентностью к инсулину [Chamberlain A.M. et al., 2009], дислипидемией и ожирением [de Luis D.A. et al., 2011] как основными проявлениями метаболического синдрома. Метаболический синдром относится к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Yamada Y. и соавт. [Yamada Y. et al., 2008], изучая наследственную предрасположенность к атеротромботическому инфаркту мозга у лиц с метаболическим синдромом, исследовали популяцию из 1284 неродственных японцев с метаболическим синдромом, в том числе 313 человек с атеротромботическим инфарктом мозга и 971 человек контрольной группы. Результаты показали, что полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с атеротромботическим инфарктом мозга у

лиц с метаболическим синдромом: генотип AA и аллель A связаны с повышенным риском развития данного состояния. Влияние rs1799883 гена *FABP2* на резистентность к инсулину и метаболизм липидов может объяснить его вклад в формирование предрасположенности к атеротромботическому инфаркту головного мозга. Кроме того, установлено, что аллель A rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с инсультом у родителей в анамнезе у шведского населения. Исследование Georgopoulos A. и соавт. [Georgopoulos A. et al., 2007] показало, rs1799883 гена *FABP2* связан с 2–3,5-кратным увеличением сердечно-сосудистого риска у мужчин с дислипидемией и диабетом по сравнению с пациентами с дислипидемией, но без диабета. Особое внимание обращают работы, изучающие взаимосвязь между rs1799883 гена *FABP2* и воспалительными факторами. Исследование de Luis D.A. и соавт. [de Luis D.A. et al., 2006] показало, что люди с ожирением, не страдающие диабетом, с генотипами GA и AA имели более высокие уровни С-реактивного белка и IL-6 по сравнению с носителями генотипа GG. Liu P.J. и соавт. [Liu P.J. et al., 2019] не обнаружили существенных различий в концентрациях IL-6 или TNF- α до и после соблюдения диеты с низким гликемическим индексом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, гомозиготных по аллелям G и A. *FABP2* может быть ранним и важным маркером для прогнозирования коронарной анатомии и принятия решения о лечении [Kalay N. et al., 2010]. Есть данные, которые указывают на то, что полиморфизм генов липидного обмена изменяет систолическое артериальное давление и уровень липидов и может иметь значение в развитии эссенциальной гипертензии и дислипидемии у пациентов с гипертонической болезнью [Ríos-González B.E. et al., 2014]. Некоторые исследования по изучению циркулирующих биомаркеров ранней диагностики острой мезентериальной ишемии показывают значительную корреляцию *FABP2* с ишемическими изменениями [Sahin A. et al., 2019], что согласуется с исследованиями *FABP2* мочи как неинвазивного биомаркера с высокой специфичностью и чувствительностью для точной диагностики ОИМ у пациентов [Salim S.Y. et al., 2017]. Очевидно, что изучение генетических

детерминант FABP2 поможет раскрыть роль метаболических путей в развитии острой мезентериальной ишемии (*данный фрагмент был опубликован Абрамовских О.С., Белов Д.В., Зотова М.А., Фокин А.А., Лукин О.П. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования. Креативная кардиология. 2023; 17 (1): 11–24).*

Научный интерес представляет изучение полиморфных маркеров генов, белковые продукты которых играют роль в липидном обмене, коагуляции и метаболизме оксида азота, и их влияние на появление нежелательных сердечных явлений у пациентов после операций на сердце (*ApoE, NOS3*) [Zou, L. et al., 2018].

Белок аполипопротеин Е - ещё один из участников метаболических путей, вклад которого в течение и прогноз поражения сосудов может быть существенным. Анализ биохимических путей из KEGG показал участие ApoE в метаболизме холестерина. Холестерин является важным компонентом клеточных мембран млекопитающих, а также предшественником желчных кислот, витамина D и стероидных гормонов. Гомеостаз холестерина у человека регулируется хорошо сбалансированными механизмами кишечного всасывания, эндогенного синтеза, транспорта в липопротеиновых частицах и желчевыделения. Его аномальный метаболизм может привести к повышенному риску различных эндокринных нарушений и повреждений сосудистой стенки.

Исследования полногеномных ассоциаций выявили несколько генетических вариантов, коррелирующих с продолжительностью жизни человека, но единственным локусом, который показал общегеномную значимость в независимых метаанализах исследований, оказался ген *ApoE*, где *ApoE ε4* (rs429358) вариант связан с более низкими шансами дожить до 90 или 99 процентиля возраста на общегеномном уровне значимости.

Многочисленные исследования показали роль генетических вариаций NOS3 в увеличении риска ИБС в разных популяциях [Raza S.T. et al., 2021; Rahimi Z. et al., 2012; Cam S.F. et al., 2005; Saito Y. et al., 2022]. Оценка rs1800588 в гене печеночной липазы и rs1799983 в гене эндотелиальной синтазы оксида азота

выявила значительные корреляции по полиморфизму гена *eNO S* ($p = 0,004$) с увеличением тяжести ангиографических признаков ИБС. Наконец, была обнаружена значительная связь данного SNP с сужением двух или трех коронарных сосудов у этих пациентов [Seyedian S.M. et al., 2021].

Рестеноз остается основным осложнением после коронарных вмешательств у больных ИБС. К причинам его развития относятся, в частности, генетические факторы. Изучены полиморфные локусы генов, кодирующих эндотелин-1 (*EDN1* rs5370), рецептор эндотелина-1 (*EDNRA* rs5333), эндотелинпревращающий фермент (*ECE1* rs1076669) и эндотелиальную NO-синтазу (*eNOS* rs1549758, *eNOS* rs1799983 и *eNOS* rs2070244) в контексте развития внутрисенного рестеноза. Установлено, что анализируемые полиморфизмы генов эндотелиновой системы были более значимы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, тогда как полиморфные локусы гена эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS* rs1799983 и *eNOS* rs1549758) были преимущественно связаны со временем внутрисенного рестеноза [Timizheva K.B. et al., 2021].

Ишемия/реперфузия индуцирует адгезивные взаимодействия лейкоцитов/эндотелиальных клеток в посткапиллярных венулах и нарушает эндотелий-зависимые NO-опосредованные дилатационные реакции в вышележащих артериолах. Большой объем данных свидетельствует о причастности активных форм кислорода, прикрепленных лейкоцитов и протеаз к постишемической дисфункции EDD в кондуитных артериях. Однако артериолы представляют собой основной участок регуляции сосудистого сопротивления, но им уделяется меньше внимания в отношении механизмов, лежащих в основе их сниженной чувствительности к стимулам EDD в И/Р. Несмотря на то, что лейкоциты не прикрепляются и не мигрируют через эндотелий артериол в кишечнике после ишемии, недавние исследования показывают, что И/Р-индуцированная венулярная LECA связана с EDD в артериолах. Появляющееся количество данных подтверждает точку зрения о том, что И/Р-индуцированная EDD в артериолах происходит по механизму, который запускается LECA в

посткапиллярных венулах и включает формирование сигналов в интерстиции, вызванное протеолитической активностью мигрировавших лейкоцитов. Эта активность высвобождает матрикриптины или открывает матрикриптиновые сайты во внеклеточном матриксе, которые взаимодействуют с интегрином $\alpha v \beta 3$, индуцируя зависимое от химазы тучных клеток образование ангиотензина II. Последующая активация NAD(P)H-оксидазы ангиотензином II приводит к образованию оксидантов, которые инактивируют NO, что приводит к дисфункции артериолярной EDD. Генерация АФК также способствует разобщению eNOS в сосудистой стенке, усугубляя нарушения реакций EDD [Korthuis R.J. et al., 2018].

Ишемически-реперфузионное повреждение может усугубляться периферической нейтрофильной инфильтрацией, а *SERPINE 1* может играть решающую роль в хемотаксисе нейтрофилов, поддерживая воспаление [Pu Z. et al., 2022]. Добавлением к этому *SERPINE1* может стимулировать реорганизацию цитоскелета и гликометаболизм, а также повышать секрецию и экспрессию IL- 8 [Wang Y. et al., 2023].

Анализ сигнальных путей из базы KEGG показал участие eNOS вместе с *SERPINE1*, IL-6, VEGF в процессах ангиогенеза и воспаления через активацию HIF-1. HIF-1 представляет собой фактор транскрипции, который действует как главный регулятор кислородного гомеостаза. Гены-мишени HIF-1 кодируют белки, которые увеличивают доставку O₂ и опосредуют адаптивные ответы на недостаток O₂. Несмотря на свое название, HIF-1 индуцируется не только в ответ на снижение кислорода, но и под действием других стимуляторов, таких как оксид азота или различных факторов роста.

Среди событий, сопровождающих состояние И/Р, помимо регуляции кровотока и воспаления, существенную роль играют процессы тромбообразования.

SERPINE1 является членом суперсемейства ингибиторов сериновых протеиназ. *SERPINE1* представляет собой реактивный белок острой фазы воспаления, который продуцируется эндотелиальными клетками сосудов, тромбоцитами, мегакариоцитами, гладкомышечными клетками, фибробластами,

макрофагами, адипоцитами и кардиомиоцитами. Сообщалось, что высокие уровни SERPINE1 связаны с риском сердечно-сосудистых и атеросклеротических заболеваний. Механизм, с помощью которого SERPINE1 образует комплекс с тканевым активатором плазминогена и проявляет мощную антифибринолитическую активность, приводящую к стимуляции образования тромбов, хорошо известен [Kubota M. et al., 2021; Ozolina A. et al., 2015; Sotos-Prieto M. et al., 2013].

Среди вариантов гена SERPINE 1 наиболее часто изучался полиморфизм *SERPINE 1* 4G5G (rs1799768). Аллель 4G инсерционно-делеционного полиморфизма 4G5G, расположенный в промоторной области на 675 п.н. выше последовательности начала транскрипции гена *SERPINE 1*, отвечает за более высокие уровни SERPINE 1 в плазме, обуславливая явное гипофибринолитическое состояние. Показано, что аллель 4G обладает большей активностью, чем аллель 5G, и что более высокие частоты аллели 4G связаны с повышенными уровнями SERPINE 1 в плазме [Xu X. et al., 2012].

Изучение сигнальных путей в KEGG показало участие SERPINE1 в системе каскада свертывания крови. Свертывание крови представляет собой ещё одну серию превращений проферментов в сериновые протеазы, кульминацией которых является образование тромбина, фермента, ответственного за превращение растворимого фибриногена в нерастворимый сгусток фибрина. Рецепторы, активируемые протеазой, например, активируемые тромбином, являются членами рецепторов, связанных с G-белком, и функционируют как медиаторы врожденного иммунитета. Калликреин-кининовая система представляет собой эндогенный метаболический каскад, запуск которого приводит к высвобождению вазоактивных кининов (брадикинин-родственных пептидов). Кининовые пептиды участвуют во многих физиологических и патологических процессах, включая регуляцию артериального давления и гомеостаза натрия, воспалительные процессы и кардиопротекторные эффекты [Bentley, J.P. et al., 2010].

Таким образом, изучение полиморфизмов генов, кодирующих белки, ассоциированных с метаболизмом липидов, эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом, воспалением, сосудистым моделированием, перспективно для идентификации групп риска абдоминальных осложнений, разработки диагностических мер и персонифицированного подхода к каждому пациенту.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических параметров, использованных в исследовании

В исследование включили 14827 пациентов из 16835 больных, перенесших с 2011 по 2022 годы в ФГБУ «ФЦССХ» открытые операции на сердце.

Критериями включения являлись:

1. проведение открытых операций на сердце;
2. возраст пациентов старше 18 лет

Критериями исключения являлись:

1. возраст пациентов младше 18 лет;
2. проведение открытых операций на сердце в связи с развитием осложнений при эндоваскулярных вмешательствах;
3. операции, выполненные по поводу острого расслоения аорты;
4. наличие острой хирургической абдоминальной патологии в момент госпитализации.

Информация о пациентах вносилась в таблицу: паспортные данные, наличие ишемической болезни сердца, постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий в дооперационном и послеоперационном периоде, сахарного диабета, гипертонической болезни, а также ее степени, риске и контролируемости, почечной недостаточности в дооперационном и послеоперационном периоде, функционального класса по NYHA, острого нарушения мозгового кровообращения в дооперационном и послеоперационном периоде, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, фракция выброса левого желудочка, систолическое давление правого желудочка, степень поражения брахиоцефальных артерий, наличие поражения других сосудистых артериальных бассейнов, переливание во время операции и в послеоперационном периоде эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, степень риска по шкале EuroScore II, характер вмешательства, продолжительность искусственного кровообращения и

кардиоплегии, количество дистальных анастомозов и шунтов, наличие патологии и характер вмешательства на аортальном, митральном и трикуспидальном клапане, выполнение рестернотомии по поводу геморрагических и других причинах осложнений, развитие в послеоперационном периоде острого инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, необходимость подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации.

Дизайн исследования заключался в выделении из общего числа больных подгрупп для изучения вопросов (рисунок 2.1.1):

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 2.1.1 – Дизайн исследования

2.2. Характеристика данных лабораторно-инструментальных методов 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.

Электрокардиографическое исследование проводилось в двенадцати общепринятых стандартных отведениях. Измеряли продолжительность QRS, изменение электрической оси сердца, амплитуду и форму зубцов (выявление патологических изменений). Пробу с физическими или медикаментозными нагрузками выполняли в соответствии с принятыми протоколами.

Оценивалась внутрисердечная гемодинамика, глобальная и локальная сократимость стенок, объем и размеры камер сердца на системах ультразвуковой диагностики IE 33 Philips, EPIQ-5 Philips. Проводилась оценка клапанного аппарата, выявляли наличие, степень выраженности и механизмы недостаточности и стеноза. Оценивалась подвижность створок, ширина клапанных колец, оценка подклапанного аппарата. Проводилось измерение систолического давления в правом желудочке. Измерялись диаметр и структуры корня, восходящей аорты и ее дуги.

При недостаточной визуализации, в спорных вопросах, а также при вмешательствах на клапанах сердца непосредственно перед операцией и перед отключением аппарата искусственного кровообращения выполнялась чреспищеводная доплеровская ЭхоКГ.

ФЭГДС перед госпитализацией для открытых операций выполнялась всем плановым пациентам.

Ангиографические исследования выполняли на аппаратах SIEMENS AXIOM Artis dTS и Philips AlluraXper FD 20. В большинстве случаев для ее проведения использовался лучевой доступ. Исследование проводили в стандартных проекциях с использованием в качестве контрастного вещества Омнипак 300мг/мл. В ряде случаев исследование дополняли ангиографией левой внутренней грудной артерии. У пациентов с наличием аневризмы левого желудочка через катетер Pig tail с помощью автоматического шприца «Contract» со скоростью 15 мл/сек вводили 25-35 мл контраста в левый желудочек.

Оценка ангиограмм проводилась врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врачом-кардиологом и врачом-сердечнососудистым

хирургом. Определяли наличие правого, левого или сбалансированного типа кровотока, степень, протяженность, характер и место поражения коронарных артерий. При выполнении венгерулографии проводилась оценка локальной и глобальной сократимости левого желудочка, наличие в нем тромбоза.

Эндоскопические исследования, такие как ФЭГДС и фиброколоноскопия – выполнялись различными видами эндоскопов «Olympus», оценивались степень, тяжесть, локализация поражений, а также в случае язвенных кровотечений риск – рецидива. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости осуществлялось на аппаратах экспертного класса «Siemens». Использовался томографа SOMATOM Sensation 64 для визуализации мезентериальных сосудов и диагностики деструктивных изменений в стенке кишечника, а также изменений в других органах.

Для определения маркеров острой мезентериальной ишемии производился забор 5 мл. венозной крови в пробирки с активатором свертываемости. У больных с некротическими изменениями кишечной стенки в момент установки диагноза интраоперационно. У больных из группы с развившейся паралитической кишечной непроходимостью в момент установки диагноза по данным клинического и инструментального обследования. У пациентов, перенесших коронарное шунтирование без абдоминальных осложнений, забор крови осуществляли непосредственно после отключения аппарата искусственного кровообращения и второй забор через 72 часа. Отделяли сыворотку после забора крови и образования сгустка при комнатной температуре в течение 1 часа с последующим центрифугированием в течение 15 минут. Сыворотку переносили в 2 чистые одноразовые пробирки эппендорф по 2 мл. Образцы хранились при температуре - 40°C. Исследования маркеров острой мезентериальной ишемии выполнены в лаборатории ЦНИЛ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на автоматическом биохимическом иммуноферментном анализаторе ChemWell 2910 (США). Используются тест системы Эндотелин-1 R&D systems, LBP HycultBiotech, I-FABP HycultBiotech, D-лактаи НПП «Сивитал». По данным производителя значение

эгдотелина-1 в сыворотке здоровых людей составляло 1,24 пг/мл (0,47-2,00 пг/мл). В настоящее время в иностранной литературе обсуждается диагностическое значение повышения содержания I-FABP в крови. По опубликованным данным различных исследований в крови контрольных групп средняя концентрация I-FABP составляла: 87 (41—413) пг/мл, 106 (41—336) пг/мл, 69 ± 14 пг/мл [5], 172,7 пг/мл, $124,72 \pm 147,81$ пг/мл. Концентрация D-лактата в норме сыворотке крови колеблется от 0,013-0,2 ммоль/л. Концентрация LPS в норме 0,33 (0,24–0,54) EU/мл.

Для определения генетических предикторов абдоминальных осложнений производился забор 10 мл. венозной крови в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой у пациентов с абдоминальными осложнениями в момент установки диагноза, у пациентов группы без абдоминальных осложнений в день выписки из хирургического отделения. В дальнейшем проводилось выделение ДНК согласно инструкциям производителя. 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).

2.3. Статистическая обработка материала

Для статистической обработки применяли программы «Statsoft Statistica 10.0 for Windows» и «SPSS Statistica 23.0». 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.

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% доверительным интервалом (ДИ) более проблематичен, поэтому предложено несколько методов для этого (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 (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на*

сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

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).

Снижение многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) – техника из области машинного обучения, которая была разработана для целей классификации объектов по набору дискретных атрибутов

непосредственно для использования в медицине [Пономаренко И. В. и др., 2019]. Подобно дискриминантному анализу и множественной логистической регрессии она относится к техникам обучения с учителем, то есть требует обучающего набора данных. Обычно объектами в таком наборе данных выступают пациенты из основной группы и группы сравнения, соответственно имеющие и не имеющие интересующего медицинского статуса, а атрибутами являются генетические маркёры – аллельные варианты различного количества генов. Впервые метод был разработан и применён М. D. Ritchie и соавт. в 2001 г. для поиска генетических маркёров спорадического рака молочной железы [Ritchie M. D. et al., 2001].

В MDR-анализе используется алгоритм последовательного покрытия, который генерирует набор классифицирующих правил вида «если, то» (if-then rules), которые последовательно разделяют обучающее множество на подмножества до тех пор, пока в каждом из них не останутся объекты только одного класса. После покрытия всего множества объектов размерность исходного многомерного пространства k независимых переменных (атрибутов, факторов) и обычно бинарной зависимой переменной (отклика) снижается до двумерного пространства правил с комбинациями атрибутов и отклика, что и объясняет название метода. Это также является его главной особенностью, дающей преимущества перед другими статистическими техниками. Так, классические варианты дискриминантного анализа (линейного – LDA или квадратичного – QDA) требуют количественных предикторов, имеющих многомерное нормальное распределение, что невозможно при работе с качественными по природе генетическими данными о дискретных аллельных вариантах.

При использовании множественной логистической регрессии с добавлением каждого нового предиктора в модель количество их возможных комбинаций экспоненциально увеличивается и приводит ко всё большему разреживанию матрицы данных, когда большое число ячеек комбинаций предикторов оказываются пустыми. Обычно это приводит к увеличению ошибок I рода и получению оценок эффектов с большими стандартными ошибками [Peduzzi P, et

al., 1996]. Также модели на основе логистической регрессии являются иерархическими, т.е. не могут учитывать взаимодействия факторов в тех случаях, когда эффект самих факторов мал и не значим статистически. Это приводит к увеличению ошибок II рода, т.е. снижению мощности исследования, особенно когда объёмы выборок невелики [Moore J. H., 2004]. Всех этих недостатков лишён MDR-анализ, который за счёт уменьшения размерности исходного пространства большого числа факторов приводит к моделям решающих правил с одной степенью свободы, которые не требуют нормально распределённых количественных предикторов и могут включать различные неаддитивные взаимодействия атрибутов независимо от силы их собственного влияния на результирующий признак. Именно поэтому в последнее время данный метод и его многочисленные модификации стали особенно популярными в генетических исследованиях «случай-контроль» для выявления генных и ген-средовых взаимодействий при реализации ассоциированных с заболеваниями фенотипов [Gola D. et al., 2016; Пономаренко И.В. и др., 2019].

MDR-анализ оказался чрезвычайно полезным для обнаружения межгенных взаимодействий в исследованиях генетической предрасположенности к онкологическим заболеваниям различных органов, к аутизму, туберкулёзу, гипертонии, ожирению. Также имеется ряд работ, где MDR успешно применялся в анализе вклада однонуклеотидных полиморфизмов ряда генов в риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда [Coffey C. S. et al., 2004], мерцательной аритмии [Tsai C. T. et al., 2004], ишемической болезни сердца [Agirbasli M. et al., 2011; Jin S.G. et al., 2015], включая преждевременную ИБС [Liu B. et al., 2022]. Нами MDR-анализ был использован в поиске генов и их взаимодействий для моделирования и прогноза риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений.

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;
- 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).

2.4. Общая характеристика пациентов с абдоминальными осложнениями

Распределение пациентов по возрасту с учётом пола представлено на рисунке 2.4.1. Видно, что как для мужчин, так и для женщин оно характеризовалось выраженной отрицательной асимметрией, указывающей на относительную редкость молодых пациентов. Согласно данным таблицы 2.4.1 доля пациентов 18–44 лет составила только 5,0% (95% ДИ от 4,7 по 5,4%). Также график показывает, что пациенты-мужчины были несколько младше женщин, что подтверждается расчётом: средний возраст мужчин составил 60,1 года при медиане (квартилях) – 61 (55-66), а женщин – 63,8 года, 65 (60-70).

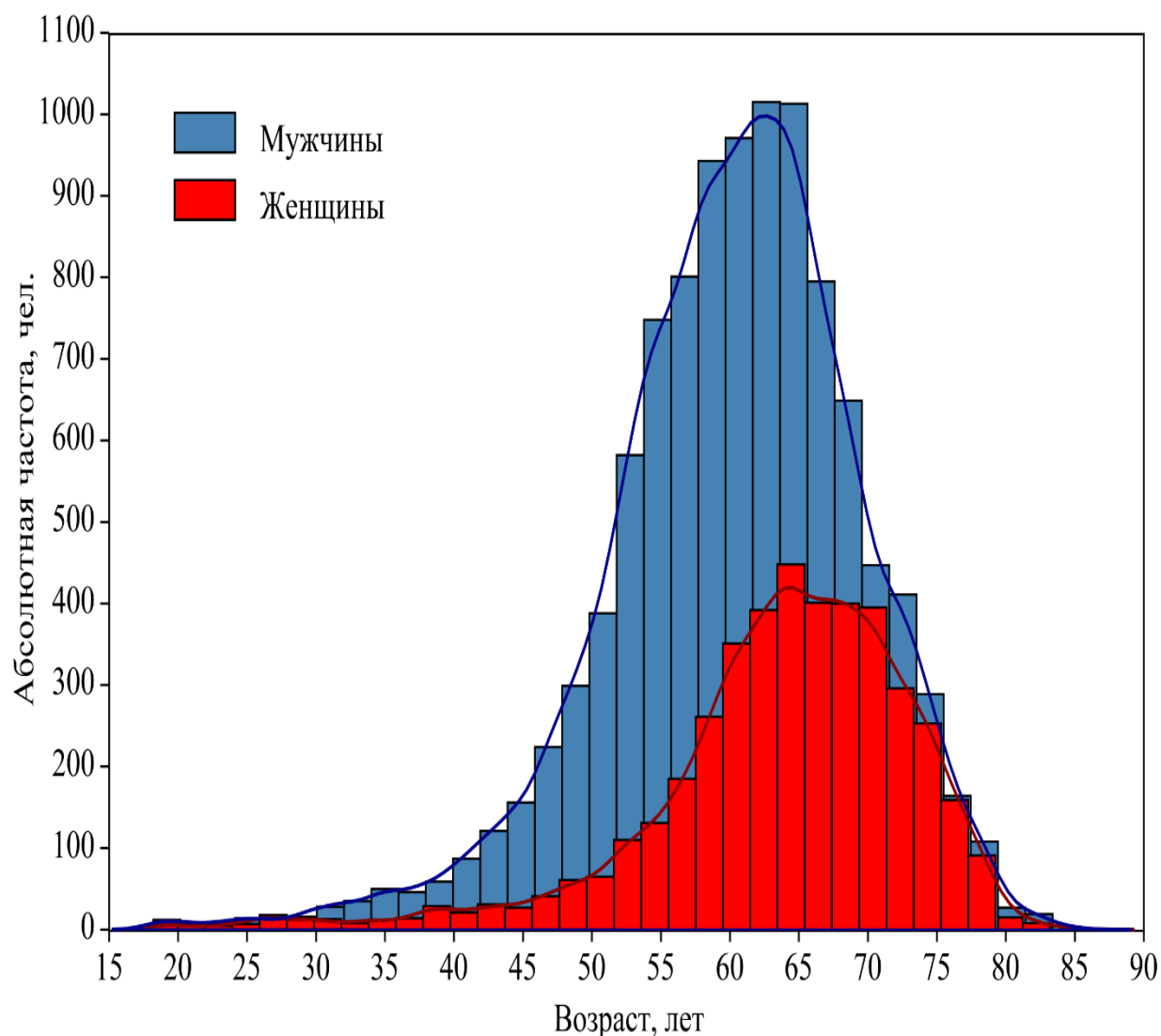


Рисунок 2.4.1 – Распределение пациентов по возрасту: столбцы – гистограмма, кривая – плотность распределения

Основные сведения о пациентах, участвовавших в исследовании, представлены в таблицах 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3 и рисунках 2.4.2., 2.4.3.

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.

Таблица 2.4.1 –Характеристика пациентов по возрасту, полу, росту, весу и индексу массы тела

Показатель	С абдоминальными осложнениями (n=186)	Без абдоминальных осложнений (n=14641)	Всего (n=14827)
Возраст, годы: $U_{(186; 14641)}=1,17 \times 10^6$; $p<0,001$			
Минимум-максимум	27 – 82	18 – 99	18 – 99
Среднее [95% ДИ]	63,3 [62,0; 64,5]	61,4 [61,3; 61,6]	61,2[61,0; 61,3]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	64 (58 – 69)	62 (56 – 68)	62 (56 – 68)
Возрастная структура: $\chi^2_{(4)}=6,35$; $p=0,106$			
Молодые (18-44 лет)	7 / 3,8% [1,7; 7,2]	734 / 5,0% [4,7; 5,4]	741 (5,0%) [4,7; 5,4]
Средний возраст (45-59 лет)	47 / 25,3% [19,4; 31,9]	4743 / 32,4% [32,4; 33,2]	4790 (32,3%) [31,6; 33,1]
Пожилые (60-74 лет)	116 / 62,4% [55,3; 69,1]	8256 / 56,4% [55,6; 57,2]	8372 (56,5%) [55,7; 57,3]
Старческий возраст (75-90 лет)	16 / 8,6% [5,2; 13,3]	907 / 6,2% [5,8; 6,6]	923 (6,2%) [5,8; 6,6]
Долгожители (старше 90 лет)	0 / 0,0% [0,0; 1,3]	1 / 0,0% [0,0; 0,0]	1 (0,0%) [0,0; 0,0]
Половая структура: $\chi^2_{(1)}=6,48$; $p=0,011$			
Мужчины	148 / 79,6% [73,3; 84,9]	10404 / 71,1% [70,3; 71,8]	10552 (71,2%) [70,4; 71,9]
Женщины	38 / 20,4% [15,1; 26,7]	4237 / 28,9% [28,2; 29,7]	4275 (28,8%) [28,1; 29,6]
Рост, см: $U_{(186; 14641)}=1,29 \times 10^6$; $p=0,192$			
Минимум-максимум	142 – 189	120 – 198	120 – 198
Среднее [95% ДИ]	168,5 [167,3; 169,6]	167,6 [167,4; 167,7]	167,6 [167,5; 167,7]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	169 (162 – 175)	168 (161 – 174)	168 (161 – 174)
Масса тела, кг: $U_{(186; 14641)}=1,21 \times 10^6$; $p=0,007$			
Минимум-максимум	47 – 127	35 – 159	35 – 159
Среднее [95% ДИ]	84,9 [82,5; 87,3]	82,3 [82,0; 82,5]	82,3[82,0;82,5]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	85 (74 – 96)	81 (72 – 92)	81 (72 – 92)

Продолжение таблицы 2.4.1			
ИМТ, кг/м ² : $U_{(186; 14641)}=1,24 \times 10^6$; $p=0,039$			
Минимум-максимум	18,0 – 43,2	14,9 – 55,6	14,9 – 55,6
Среднее [95% ДИ]	29,8 [29,1; 30,6]	29,3 [29,2; 29,4]	29,3[29,2;29,4]
Медиана ($Q_1 - Q_3$)	29,8 (26,5 – 33,3)	29,0 (25,8 – 32,4)	29,0(25,8–32,4)

Примечание: здесь и далее оценка статистической значимости приведена для сравнения групп с наличием и отсутствием абдоминальных осложнений по U -критерию Манна – Уитни и критерию хи-квадрат

Таблица 2.4.2 – 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 времени искусственного кровообращения было высоко статистически значимым при схожести времени пережатия аорты, что косвенно может являться следствием более тяжелого периода восстановления гемодинамики.

Таблица 2.4.3 – 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]
Постинфарктный кардиосклероз: $\chi^2_{(1)}=1,28$; $p=0,257$			
Абс. / Относит. частота	106 / 57,0%	7733 / 52,8%	7839 / 52,9
95% ДИ	[49,8; 64,0]	[52,0; 53,6]	[52,1; 53,7]
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]
Сахарный диабет: $\chi^2_{(1)}=0,98$; $p=0,322$			
Абс. / Относит. частота	33 / 17,7%	3031 / 20,7%	3064 / 20,7%
95% ДИ	[12,8; 23,7]	[20,1; 21,4]	[20,0; 21,3]
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе: $\chi^2_{(1)}=5,96$; $p=0,015$			
Абс./ Относит. частота	18 / 9,7%	811 / 5,5%	829 / 5,6%
95% ДИ	[6,0; 14,5]	[5,2; 5,9]	[5,2; 6,0]
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]

Продолжение таблицы 2.4.3			
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]
Другие операции на сердце: $\chi^2_{(1)}=2,67$; $p=0,132$			
Абс. / Относит. частота	9 / 4,8%	432 / 3,0%	441 / 3,0%
95% ДИ	[2,4; 8,6]	[2,7; 3,2]	[2,7; 3,3]
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]
Послеоперационное острое нарушение мозгового кровообращения: $\chi^2_{(1)}=20,65$; $p<0,001$			
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]

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 ВАБК были высоко статистически значимыми. Данные особенности могут указывать на нарушение висцеральной перфузии вследствие перераспределения кровотока в послеоперационном периоде и генерализованной распространенности атеросклеротического поражения.

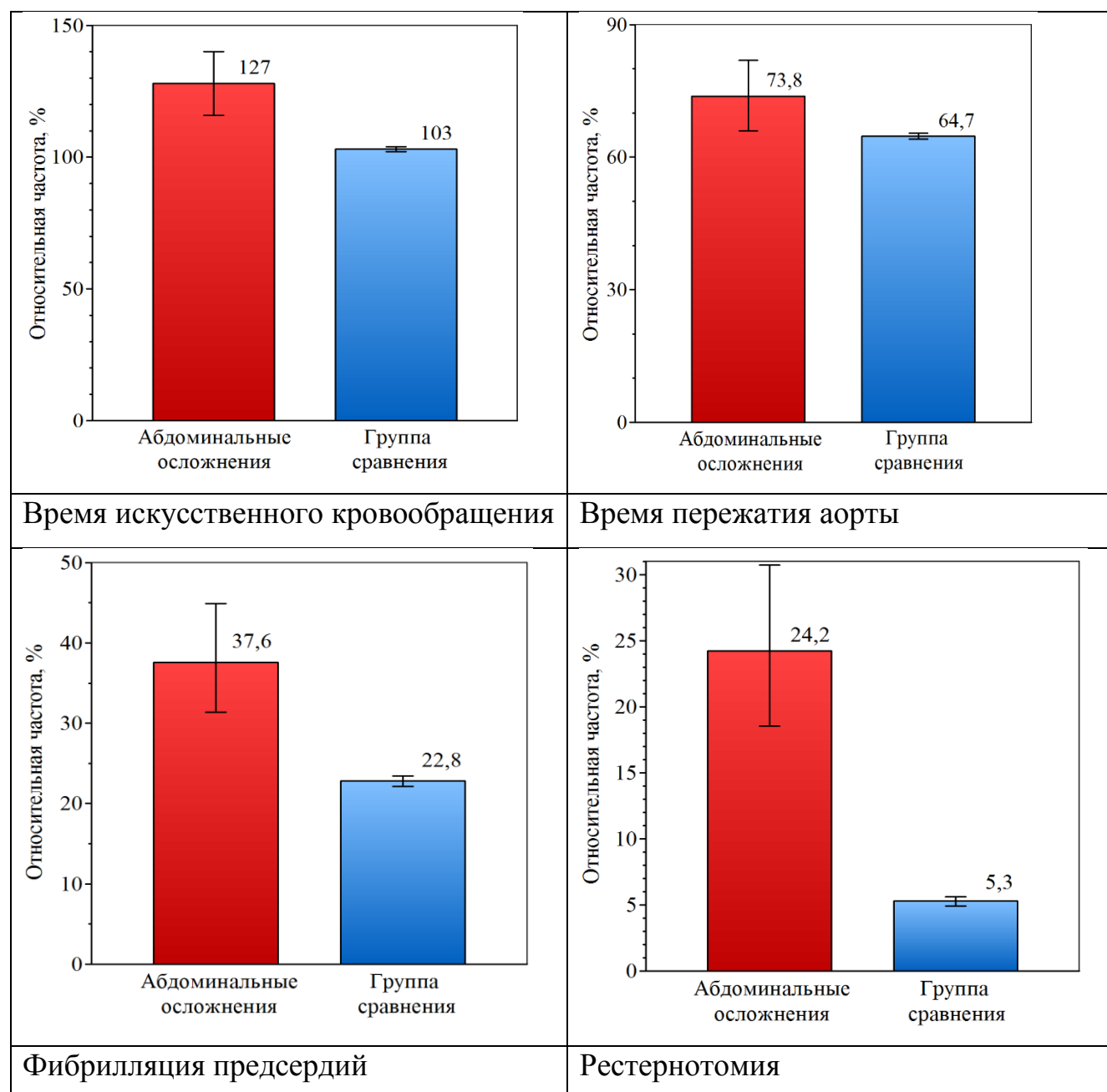


Рисунок 2.4.2 – Характеристика пациентов по сопутствующей патологии и периоперационным критериям

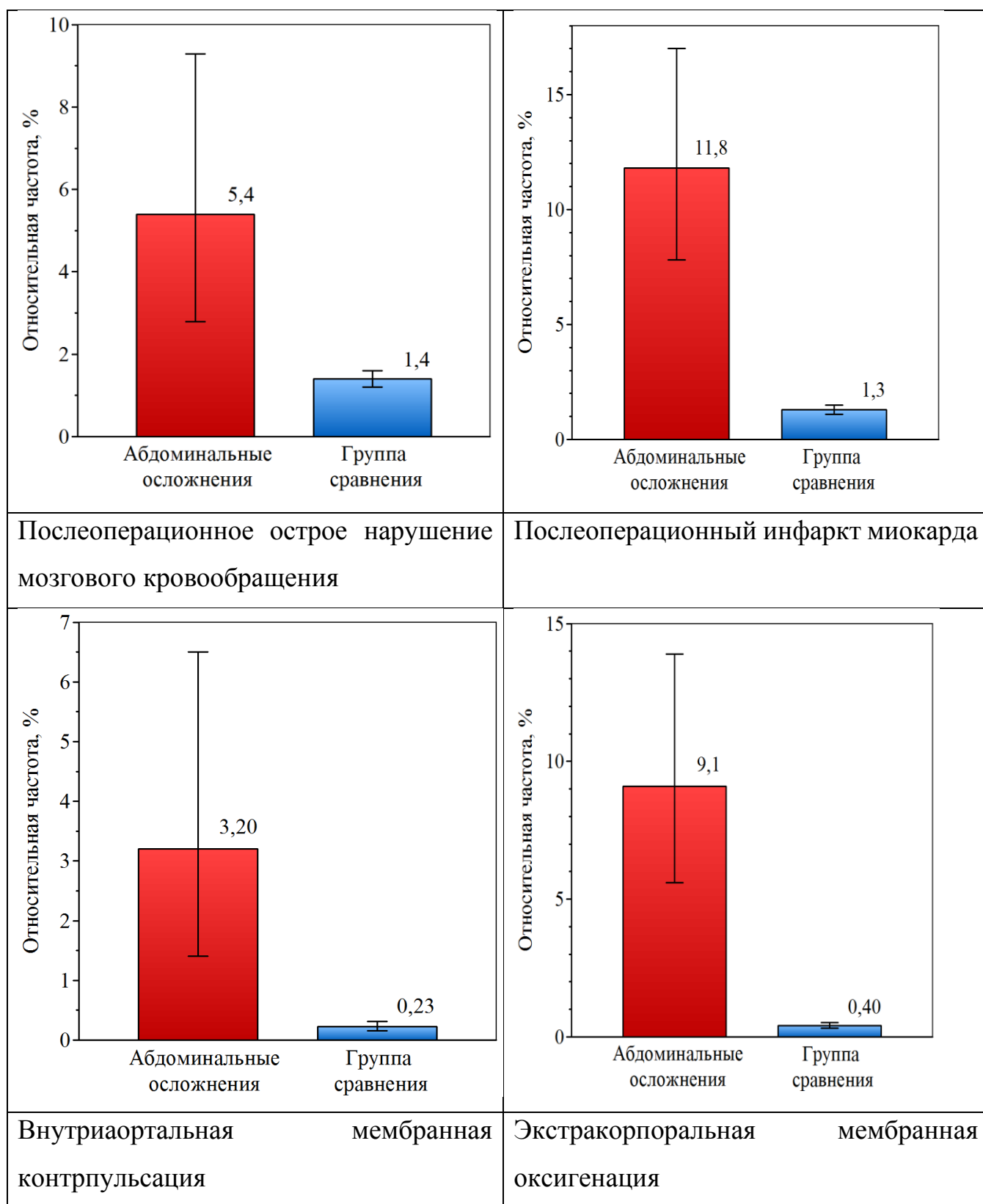


Рисунок 2.4.3 – Характеристика пациентов по особенностям послеоперационного периода

2.5. 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 2.5.1.

Таблица 2.5.1 – 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, в т.ч.:	81	43,5	[36,6; 50,7]
– на уровне тонкой кишки	38	20,4	[15,1; 26,7]
– на уровне толстой кишки	54	29,0	[22,9; 35,8]
Острый панкреатит	4	2,2	[0,7; 5,0]
Острая мезентериальная ишемия	19	10,2	[6,5; 15,2]

На рисунке 2.5.1 виды абдоминальных осложнений представлены в порядке снижения частоты встречаемости.

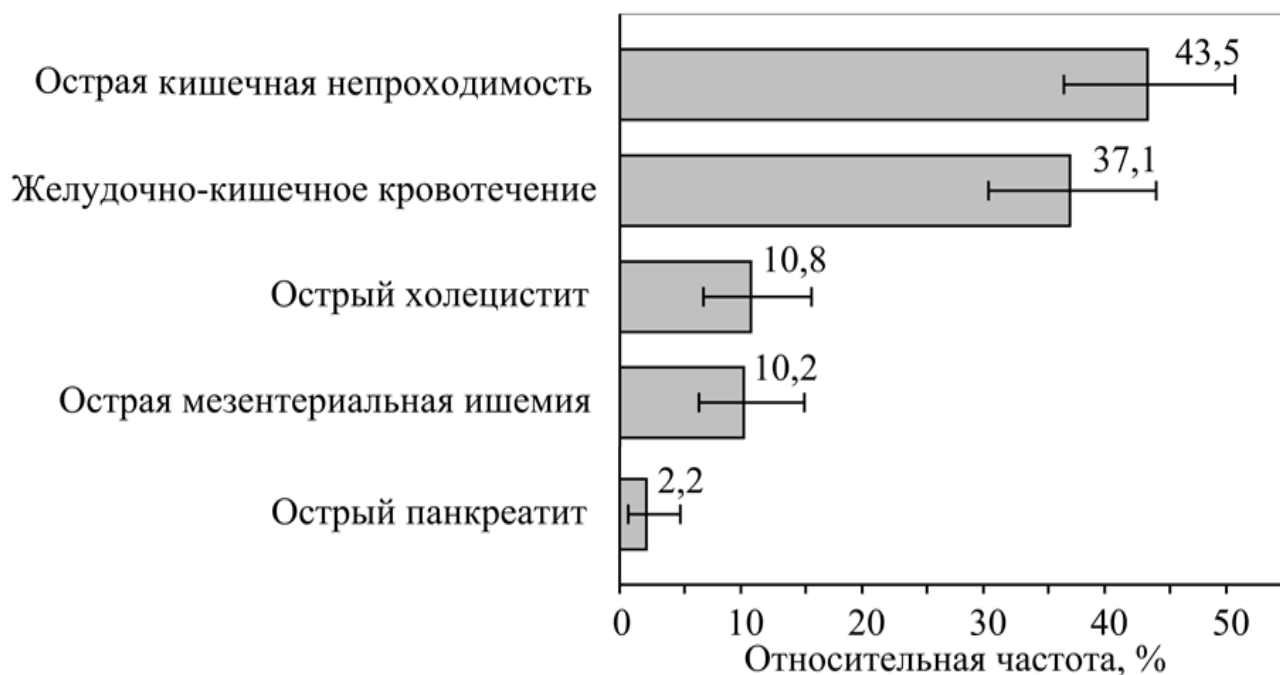


Рисунок 2.5.1 – Распространённость типов абдоминальных осложнений ($n=186$)

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. Как видно из гистограммы распределения (рисунок 2.5.2), распределение не было однородным и образовало несколько кластеров: приблизительно до 9 суток, 9–17 суток, 25–45 суток и более 70 суток.

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%, острый холецистит – 15%, паралитической кишечной непроходимостью – 3,7%. В 2011-2017 годы было выявлено 8 человек с ОМИ, у всех были некротические изменения кишки. Проведены оперативные вмешательства, выжил 1 пациент. В 2018-2021 годы выявлено 11 пациентов, выжило 8 больных. В 4 случаях проводилось

консервативное лечение в связи с развитием у пациента неокклюзионной мезентериальной ишемии на фоне общего тяжелого состояния без деструктивных изменений в стенке кишки по данным МСКТ. Стентирование мезентериальных артерий на фоне острого тромбоза выполнено двум пациентам. Резекция кишки проведена 5 пациентам. При развитии абдоминальных осложнений лечение проводилось на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск), ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», ГБУЗ «Областная клиническая больница № 2».

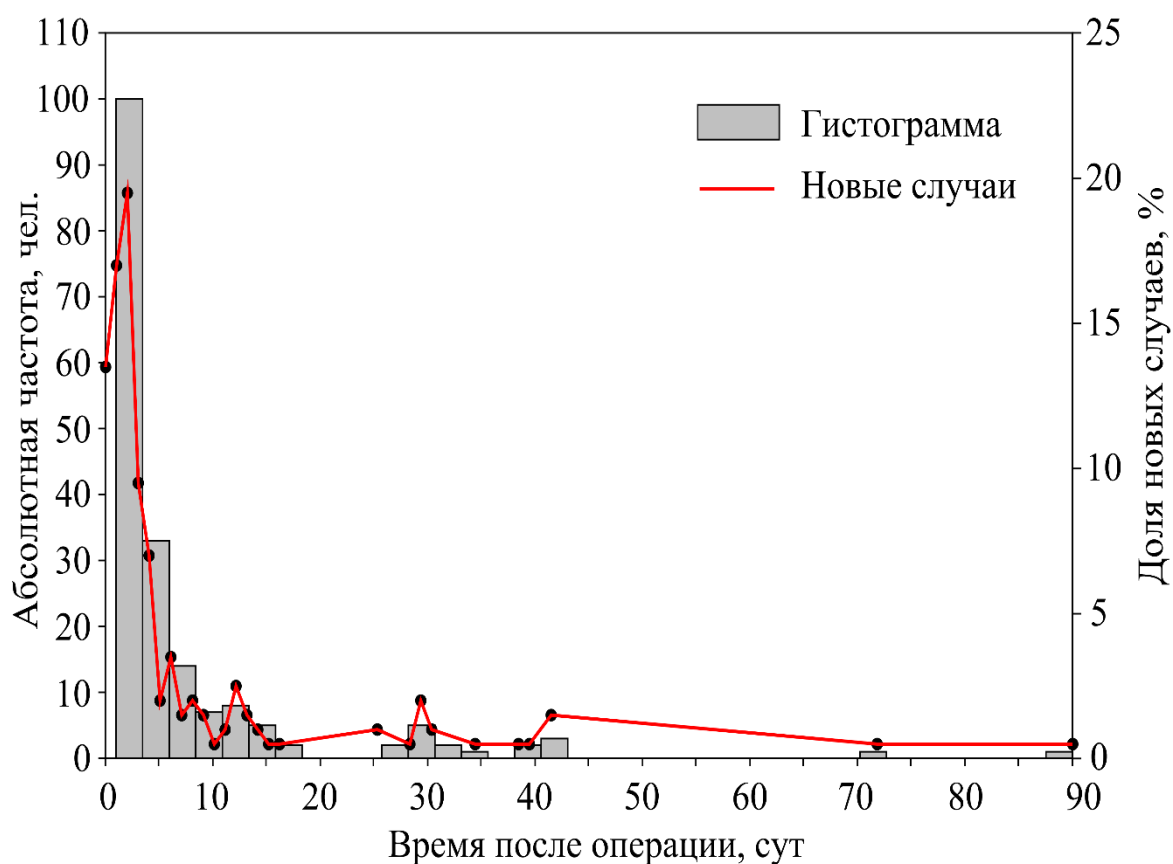


Рисунок 2.5.2 – Возникновение абдоминальных осложнений на разных сроках после операции: гистограмма распределения и доля новых случаев

Для сравнения групп пациентов с разными типами абдоминальных осложнений по количественным показателям применяли критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными межгрупповыми сравнениями по Данну, а по качественным (частоты) – критерий хи-квадрат Пирсона. В последнем случае при слабой насыщенности таблиц сопряженности (имелись ячейки со значениями менее 5) оценку статистической значимости проводили рандомизационной техникой Монте-Карло, а для выявления ячеек, давших неслучайный вклад в статистику критерия, вычисляли согласованные остатки Хабермана AR (Adjusted residuals).

Для сравнительной характеристики пациентов с разными типами абдоминальных осложнений использовались наиболее многочисленные группы: 1) с кишечной непроходимостью (ОКН, $n=81$), 2) с желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК, $n=65$), 3) с острым холециститом (ОХ, $n=17$) и 4) с острой мезентериальной ишемией (ОМИ, $n=17$). Из анализа были исключены 6 пациентов: 2 с острым панкреатитом и 4 с множественными АО (2 – с ЖКК и ОХ, 1 – с ЖКК и ОМИ и 1 – с ЖКК, ОХ и ОМИ). Группа сравнений была представлена пациентами, перенёсшими операции на сердце, но не имевшими абдоминальных осложнений.

Результаты сравнения групп по возрасту и полу представлены в таблице 2.5.2 и на рисунке 2.5.3. Видно, что все 5 групп характеризовались близкими значениями среднего и медианного возраста, однако большой объём выборки в группе сравнения позволил обнаружить статистически значимые различия. Апостериорные сравнения показали, что они проявились за счёт отличий групп с острым холециститом и с острой мезентериальной ишемией от группы сравнения: пациенты в них были несколько старше. Также, как видно из рисунка 2.5.3, группа сравнения имела, во-первых, самый низкий медианный возраст, а во-вторых – самый большой размах между минимальным и максимальным значениями. Последнее не является какой-либо биомедицинской особенностью и обусловлено исключительно большим объёмом данной выборки, а значит, большей вероятностью появления редких случаев особо молодых и пожилых пациентов. По

межквартильному размаху (ширина короба на графике) пациенты всех групп, за исключением острой мезентериальной ишемии, были близки.

Таблица 2.5.2 – Сравнительная характеристика групп пациентов с основными типами абдоминальных осложнений и без них по возрасту и полу: *H*-критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными сравнениями по Данну и критерий хи-квадрат с согласованными остатками AR

Показатель	Основная группа				Группа сравнения ⁵ (n=14641)
	ОКН ¹ (n=81)	ЖКК ² (n=65)	ОХ ³ (n=17)	ОМИ ⁴ (n=17)	
Возраст, годы: $H_{(4)}=13,88; p=0,008$					
Апостериорные сравнения групп: $^{3-5}p=0,021; ^{4-5}p=0,021$					
Мин. – макс.	42 – 78	27 – 82	41 – 78	37 – 75	18 – 99
Среднее	63,1	62,5	66,1	64,2	61,2
[95% ДИ]	[61,4; 64,8]	[59,9; 65,0]	[61,3; 70,3]	[59,7; 68,0]	[61,0; 61,3]
Медиана	64	63	67	64	62
(Q ₁ – Q ₃)	(58 – 69)	(58 – 69,5)	(60,5– 74,5)	(62 – 71)	(56 – 68)
Пол, мужчины: $\chi^2_{(4)}=13,68; p=0,008$					
Частота	71 / 87,7%	43 / 66,2%	14 / 82,4%	14 / 82,4%	10404/ 71,1%
[95% ДИ]	[79,2; 93,5]	[54,1; 76,8]	[60,0; 94,8]	[60,0; 94,8]	[70,3; 71,8]
AR	3,29	-0,89	1,02	1,02	-2,30
Значимость	$p=0,001$	$p=0,372$	$p=0,308$	$p=0,308$	$p=0,021$
Пол, женщины: $\chi^2_{(4)}= 13,68; p=0,008$					
Частота	10 / 12,3	22 / 33,8	3 / 17,6	3 / 17,6	4237 / 28,9%
[95% ДИ]	[6,5; 20,8]	[23,2; 45,9]	[5,2; 40,0]	[5,2; 40,0]	[28,2; 29,7]
AR	-3,29	0,89	-1,02	-1,02	2,30
Значимость	$p=0,001$	$p=0,372$	$p=0,308$	$p=0,308$	$p=0,021$

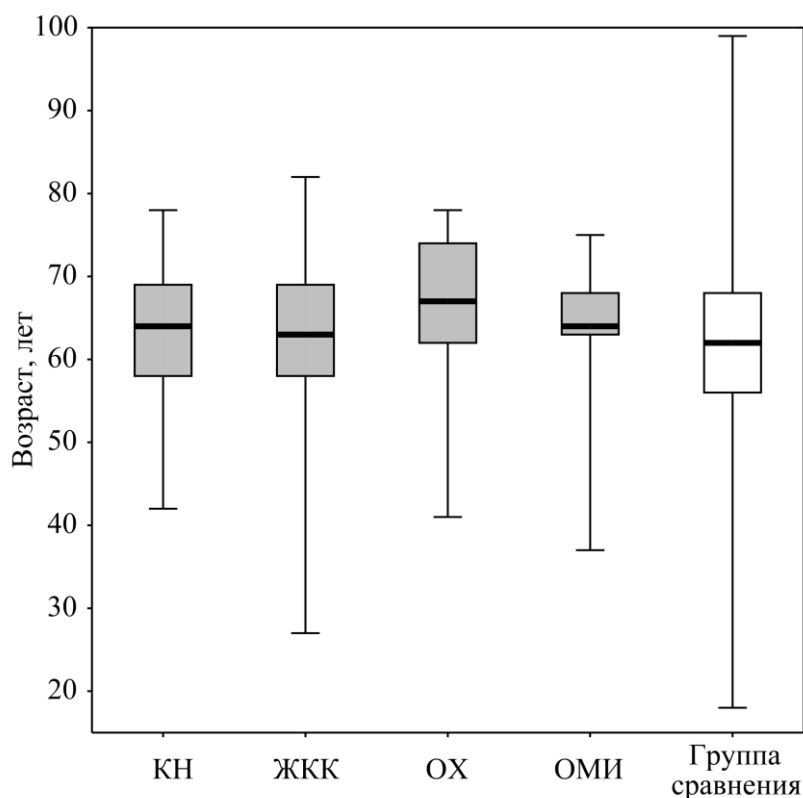


Рисунок 2.5.3 – Возрастные различия пациентов с АО и в группе сравнения.

Примечание: КН– кишечная непроходимость, ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения, ОХ – острый холецистит, ОМИ – острая мезентериальная ишемия

По полу группы также различались статистически значимо, однако эти различия были обусловлены преимущественно двумя группами: по большому (более 1,98) положительному значению AR видно, что группа ОКН содержала больше мужчин, а по большому отрицательному значению AR – что группа сравнения содержала меньше мужчин. Соответственно для женщин ситуация была обратной.

Сравнение групп по основным клиническим показателям, представленным количественным данными, приведено в таблице 2.5.3 и на рисунке 2.5.4. Статистически значимых различий не было обнаружено только по фракции левого желудочка. По ИМТ различия были существенными, при этом большими значениями выделялась группа кишечной непроходимости, которая отличалась от всех групп, кроме острого холецистита. Также отличались наиболее контрастные

по значениям группы желудочно-кишечных кровотечений с минимальным значением и острого холецистита с максимальным значением. По времени искусственного кровообращения различия носили разнонаправленный характер: почти идентичное время регистрировалось в группах кишечной непроходимости, острого холецистита и сравнения (в среднем около 103-106 минут), тогда как в группах желудочно-кишечных кровотечений и острой мезентериальной ишемии оно было в 1,5 раза выше (выше 153-159 минут). Эти же группы отличались более высокими значениями времени окклюзии аорты.

Таблица 2.5.3 – Сравнительная характеристика групп пациентов с основными типами абдоминальных осложнений и без них по количественным показателям

Показатель	Основная группа				Группа сравнения ⁵ (n=14641)
	ОКН ¹	ЖКК ²	ОХ ³	ОМИ ⁴	
	(n=81)	(n=65)	(n=17)	(n=17)	
Индекс массы тела, кг/м ² : $H_{(4)}=28,93; p<0,001$ Апостериорные сравнения: $^{1-2}p<0,001; ^{1-4}p=0,005; ^{1-5}p<0,001; ^{2-3}p=0,048$					
Мин. – макс.	18,9 – 43,2	18,4 – 38,5	24,2 – 36,3	18,4 – 41,0	14,9 – 55,6
Среднее [95% ДИ]	31,7 [30,8; 32,7]	27,9 [26,7; 29,1]	30,5 [28,8; 32,2]	28,4 [25,5; 31,4]	29,3 [29,2; 29,4]
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	31,1 (29,1– 34,4)	27,9 (24,8– 31,1)	30,8 (27,5– 33,7)	28,4 (23,8– 30,2)	29,0 (25,8 – 32,3)
Фракция выброса левого желудочка, %: $H_{(4)}=3,47; p=0,482$ Апостериорные сравнения: –					
Мин. – макс.	28,9 – 70,0	30,4 – 68,4	30,0 – 65,0	31,0 – 65,1	20,0 – 79,6
Среднее [95% ДИ]	54,1 [51,8; 56,3]	55,9 [53,7; 58,0]	51,3 [45,7; 56,4]	53,1 [48,1; 57,7]	55,2 [55,1; 55,4]
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	58,0 (46,1– 62,0)	57,4 (53,0– 61,8)	54,6 (42,9– 61,3)	57,7 (44,5– 60,1)	57,7 (48,9 – 62,3)

Продолжение таблицы 2.5.3					
Время искусственного кровообращения, мин: $H_{(4)}=22,72; p<0,001$ Апостериорные сравнения: $^{1-2}p=0,002; ^{1-4}p=0,017; ^{2-5}p<0,001; ^{4-5}p=0,010$					
Мин. – макс.	0 – 280	34 – 488	38 – 214	42 – 393	0 – 560
Среднее [95% ДИ]	105,1 [91,8; 119,3]	153,1 [128,6; 179,2]	106,1 [80,6; 133,6]	158,6 [117,1; 204,2]	103,2 [102,3; 104,1]
Медиана (Q_1 – Q_3)	83 (54,5 – 151)	115 (79,5 – 204)	80 (65 – 170,5)	164 (70,5 – 195)	85 (61 – 138)
Время пережатия аорты, мин: $H_{(4)}=9,52; p=0,049$ Апостериорные сравнения: $^{1-2}p=0,044; ^{1-4}p=0,051; ^{2-5}p=0,019; ^{4-5}p=0,050$					
Мин.– макс.	0 – 228	0 – 321	22 – 168	0 – 193	0 – 324
Среднее [95% ДИ]	64,2 [54,7; 74,3]	87,4 [71,9; 104,3]	60,5 [42,5; 81,5]	91,6 [64,9; 118,8]	64,7 [64,0; 65,4]
Медиана (Q_1 – Q_3)	46 (30 – 95,5)	72 (35 – 122,5)	43 (32,5 – 80,5)	92 (38,5 – 140,5)	48 (32 – 94)
Сроки возникновения абдоминальных осложнений, сутки: $H_{(3)}=24,35; p<0,001$ Апостериорные сравнения: $^{1-3}p<0,001; ^{2-3}p<0,001; ^{2-4}p=0,031$					
Мин.– макс.	1 – 42	1 – 90	3 – 35	2 – 16	–
Среднее [95% ДИ]	3,9 [3,0; 5,2]	10,2 [6,4; 14,5]	12,2 [8,1; 16,9]	6,6 [4,5; 8,8]	–
Медиана (Q_1 – Q_3)	3 (2 – 4)	2 (1 – 12,5)	7 (5,5 – 16)	4 (3 – 11)	–
Примечание: H -критерий Краскела-Уоллиса и апостериорные сравнения по Данну					

В сравнении сроков возникновения абдоминальных осложнений были задействованы только 4 группы, поскольку в группе сравнения абдоминальные осложнения отсутствовали. Группа острой кишечной непроходимости отличалась минимальными сроками возникновения (медиана – третьи сутки) и самой низкой

изменчивостью: у 50% пациентов осложнения развивались в течение 2-4 суток. Немного большие сроки наблюдались в группе острой мезентериальной ишемии: межквартильный размах – 3-11 суток, при медиане 4. Более длительными средними сроками отличались желудочно-кишечные кровотечения и острый холецистит; при этом в группе ЖКК отмечен самый поздний срок возникновения – спустя 90 суток после операции.

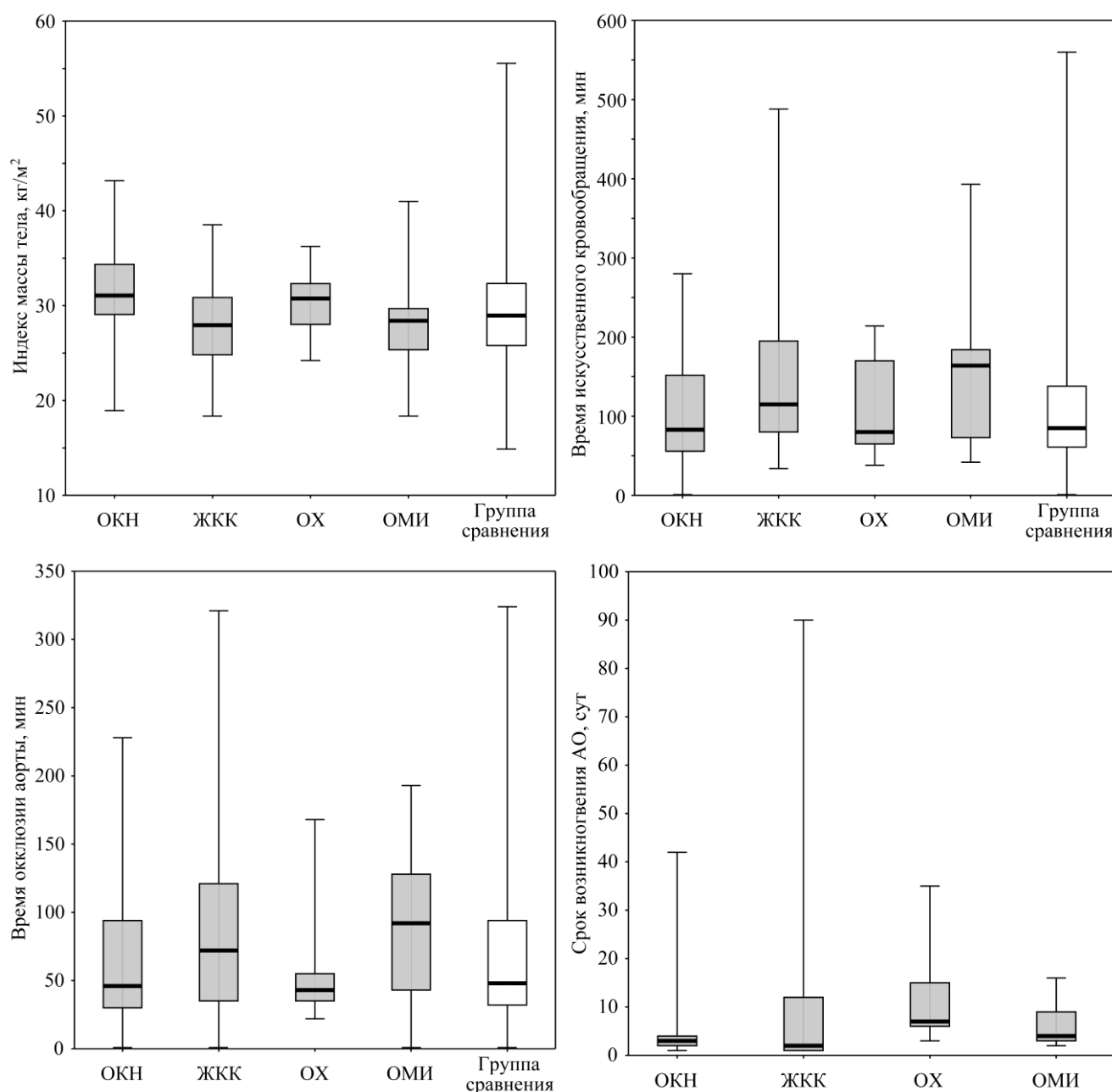


Рисунок 2.5.4 – Различия пациентов с абдоминальными осложнениями и группой сравнения по ряду количественных показателей

Аналогичные сравнения были проведены по качественным альтернативным признакам, выраженным в частотах; они представлены в таблице 2.5.4 и частично на рисунке 2.5.5.

Таблица 2.5.4 – Сравнительная характеристика групп пациентов с основными типами абдоминальных осложнений и без них по клиническим факторам: критерий хи-квадрат с согласованными остатками AR

Показатель	Основная группа				Группа сравнения (n=14641)
	ОКН (n=81)	ЖКК (n=65)	ОХ (n=17)	ОМИ (n=17)	
ИБС: $\chi^2_{(4)}=19,54; p<0,001$					
Частота	73 / 90,1%	54 / 83,1%	16 / 94,1%	14 / 82,4%	10710/ 73,2%
[95% ДИ]	[82,2; 95,2]	[72,6; 90,7]	[75,6; 99,4]	[60,0; 94,8]	[72,4; 73,9]
AR	3,43	1,78	1,94	0,84	-4,25
Значимость	$p<0,001$	$p=0,075$	$p=0,052$	$p=0,400$	$p<0,001$
Постинфарктный кардиосклероз: $\chi^2_{(4)}=6,78; p=0,147$					
Частота	49 / 60,5%	29 / 44,6%	12 / 70,6%	11 / 64,7%	7733 / 52,8%
[95% ДИ]	[49,6; 70,6]	[33,0; 56,7]	[47,0; 87,8]	41,1; 83,7	[52,0; 53,6]
AR	1,38	-1,33	1,47	0,98	-0,88
Значимость	$p=0,138$	$p=0,182$	$p=0,143$	$p=0,327$	$p=0,379$
Фибрилляция предсердий (все случаи): $\chi^2_{(4)}=25,20; p<0,001$					
Частота	24 / 29,6%	27 / 41,5%	6 / 35,3%	9 / 52,9%	3331 / 22,8%
[95% ДИ]	[20,5; 40,2]	[30,1; 53,7]	[16,3; 58,9]	[30,3; 74,6]	[22,1; 23,4]
AR	1,44	3,58	1,21	2,95	-4,41
Значимость	$p=0,150$	$p<0,001$	$p=0,225$	$p<0,001$	$p<0,001$
Сахарный диабет: $\chi^2_{(4)}=6,80; p=0,140$					
Частота	13 / 16,0%	11 / 16,9%	7 / 41,2%	2 / 11,8%	3031 / 20,7%
[95% ДИ]	[9,3; 25,2]	[9,3; 27,4]	[20,7; 64,4]	[2,5; 32,7]	[20,1; 21,4]
AR	-1,03	-0,75	2,09	-0,91	0,78
Значимость	$p=0,303$	$p=0,454$	$p=0,037$	$p=0,364$	$p=0,435$

Продолжение таблицы 2.5.4					
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе: $\chi^2_{(4)}=12,29$; $p=0,027$					
Частота	8 / 9,9%	4 / 6,2%	3 / 17,6%	3 / 17,6%	811 / 5,5%
[95% ДИ]	[4,8; 17,8]	[2,1; 14,0]	[5,2; 40,0]	[5,2; 40,0]	[5,2; 5,9]
AR	1,68	0,20	2,16	2,16	-2,59
Значимость	$p=0,093$	$p=0,844$	$p=0,030$	$p=0,030$	$p=0,010$
Мультифокальный атеросклероз: $\chi^2_{(4)}=54,33$; $p<0,001$					
Частота	51 / 63,0%	36 / 55,4%	10 / 58,8%	11 / 64,7%	4981 / 34,0%
[95% ДИ]	[52,1; 72,9]	[43,3; 67,0]	[35,6; 79,3]	[41,1; 83,7]	[33,3; 34,8]
AR	5,44	3,58	2,13	2,64	-7,30
Значимость	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,033$	$p=0,008$	$p<0,001$
Коронарное шунтирование: $\chi^2_{(4)}=11,80$; $p=0,019$					
Частота	76 / 93,8%	53 / 81,5%	17 / 100%	13 / 76,5%	11994 / 81,9%
[95% ДИ]	[87,0; 97,6]	[70,9; 89,5]	[86,5; 100]	[53,3; 91,5]	[81,3; 82,5]
AR	2,78	-0,10	1,93	-0,59	-2,23
Значимость	$p=0,005$	$p=0,923$	$p=0,053$	$p=0,553$	$p=0,026$
Клапанная коррекция: $\chi^2_{(4)}=14,22$; $p=0,006$					
Частота	25 / 30,9%	34 / 52,3%	4 / 23,5%	11 / 64,7%	5523 / 37,7%
[95% ДИ]	[21,6; 41,5]	[40,3; 64,1]	[8,5; 46,7]	[41,1; 83,7]	[36,9; 38,5]
AR	-1,28	2,42	-1,21	2,29	-0,93
Значимость	$p=0,199$	$p=0,015$	$p=0,226$	$p=0,022$	$p=0,351$
Другие операции на сердце: $\chi^2_{(4)}=10,52$; $p=0,050$					
Частота	7 / 8,6%	1 / 1,5%	0 / 0,0%	1 / 5,9%	432 / 3,0%
[95% ДИ]	[3,9; 16,2]	[0,2; 7,0]	[0,0; 13,5]	[0,6; 24,4]	[2,7; 3,2]
AR	3,01	-0,68	-0,72	0,71	-1,61
Значимость	$p=0,003$	$p=0,494$	$p=0,470$	$p=0,480$	$p=0,108$

Продолжение таблицы 2.5.4					
Рестернотомия, все причины: $\chi^2_{(4)}=162,8; p<0,001$					
Частота	10 / 12,3%	24 / 36,9%	6 / 35,3%	2 / 11,8%	772 / 5,3%
[95% ДИ]	[6,5; 20,8]	[26,0; 49,0]	[16,3; 58,9]	[2,5; 32,7]	[4,9; 5,6]
AR	2,71	11,15	5,40	1,14	-10,57
Значимость	$p=0,007$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,256$	$p<0,001$
Рестернотомия из-за кровотечения: $\chi^2_{(4)}=143,5; p<0,001$					
Частота	3 / 3,7%	16 / 24,6%	3 / 17,6%	2 / 11,8%	368 / 2,5%
[95% ДИ]	[1,1; 9,6]	[15,4; 36,0]	[5,2; 40,0]	[2,5; 32,7]	[2,3; 2,8]
AR	0,60	11,06	3,86	2,34	-8,99
Значимость	$p=0,551$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,019$	$p<0,001$
Послеоперационный инфаркт миокарда: $\chi^2_{(4)}=167,1; p<0,001$					
Частота	4 / 4,9%	12 / 18,5%	2 / 11,8%	2 / 11,8%	193 / 1,3%
[95% ДИ]	[1,7; 11,3]	[10,5; 29,1]	[2,5; 32,7]	[2,5; 32,7]	[1,1; 1,5]
AR	2,65	11,56	3,58	3,58	-10,97
Значимость	$p=0,008$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Послеоперационное ОНМК: $\chi^2_{(4)}=55,26; p<0,001$					
Частота	1 / 1,2%	8 / 12,3%	0 / 0,0%	0 / 0,0%	203 / 1,4%
[95% ДИ]	[0,1; 5,6]	[6,0; 21,9]	[0,0; 13,5]	[0,0; 13,5]	[1,2; 1,6]
AR	-0,15	7,40	-0,50	-0,50	-4,06
Значимость	$p=0,882$	$p<0,001$	$p=0,619$	$p=0,619$	$p<0,001$
Экстракорпоральная мембранная оксигенация: $\chi^2_{(4)}=445,6; p<0,001$					
Частота	1 / 1,2%	12 / 18,5%	1 / 5,9%	1 / 5,9%	59 / 0,40%
[95% ДИ]	[0,1; 5,6]	[10,5; 29,1]	[0,6; 24,4]	[0,6; 24,4]	[0,31; 0,52]
AR	0,94	20,59	3,15	3,15	-15,00
Значимость	$p=0,346$	$p<0,001$	$p=0,002$	$p=0,002$	$p<0,001$

Продолжение таблицы 2.5.4					
Внутриаортальная баллонная контрпульсация: $\chi^2_{(4)}=70,86$; $p=0,002$					
Частота	1 / 1,2%	3 / 4,6%	0 / 0,0%	1 / 5,9%	34 / 0,23%
[95% ДИ]	[0,1; 5,6]	[1,3; 11,8]	[0,0; 13,5]	[0,6; 24,4]	[0,16; 0,32]
AR	1,71	6,86	-0,21	4,53	-6,63
Значимость	$p=0,087$	$p<0,001$	$p=0,832$	$p<0,001$	$p<0,001$

Различий между группами не было обнаружено только по частотам постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета. ИБС чаще наблюдалась во всех группах с абдоминальными осложнениями по сравнению с группой сравнения, но значимыми оказались различия только для самых больших по численности групп кишечной непроходимостью и желудочно-кишечными кровотечениями. Фибрилляция предсердий также чаще отмечалась в группах с абдоминальными осложнениями, а для групп с желудочно-кишечными кровотечениями и острой мезентериальной ишемией – статистически значимо. По наличию острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе более высокой частотой встречаемости отличались группы с острым холециститом и острой мезентериальной ишемией.

Для всех групп с абдоминальными осложнениями была характерна более высокая (примерно вдвое) частота мультифокального атеросклероза: 58,8-64,7% против 34,0% в группе сравнения. Коронарное шунтирование чаще выполнялось в группе с кишечной непроходимостью, а клапанная коррекция – в группах желудочно-кишечных кровотечений и острой мезентериальной ишемии.

Рестернотомия чаще выполнялась у пациентов с абдоминальными осложнениями, за исключением группы острой мезентериальной ишемии.

Частота периоперационного инфаркта миокарда была статистически значима выше во всех группах абдоминальных осложнений, а послеоперационное острое нарушение мозгового кровообращения чаще встречалось только в группе с желудочно-кишечными кровотечениями.

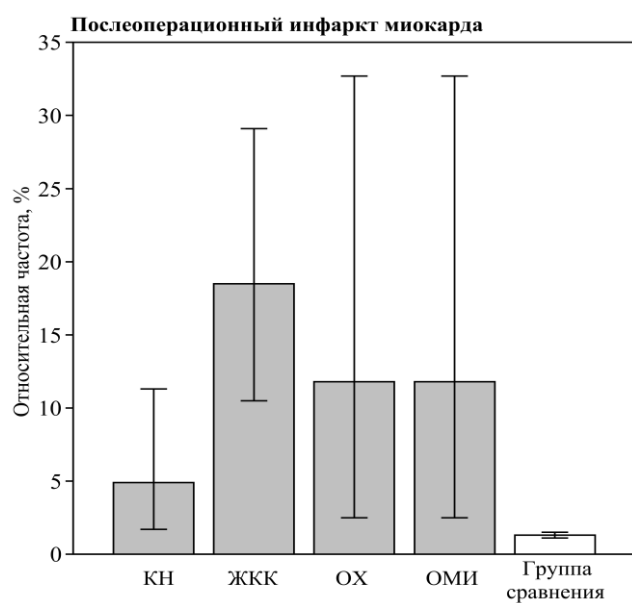
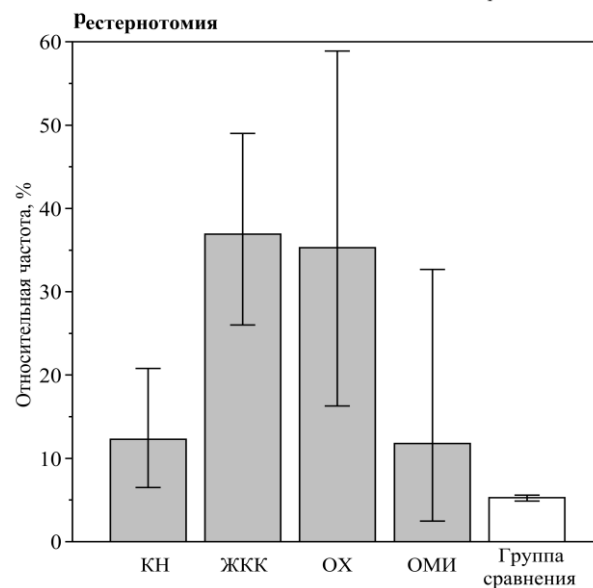
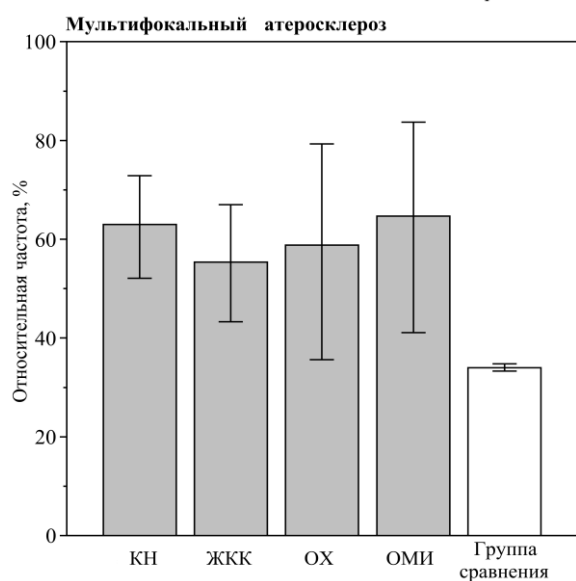
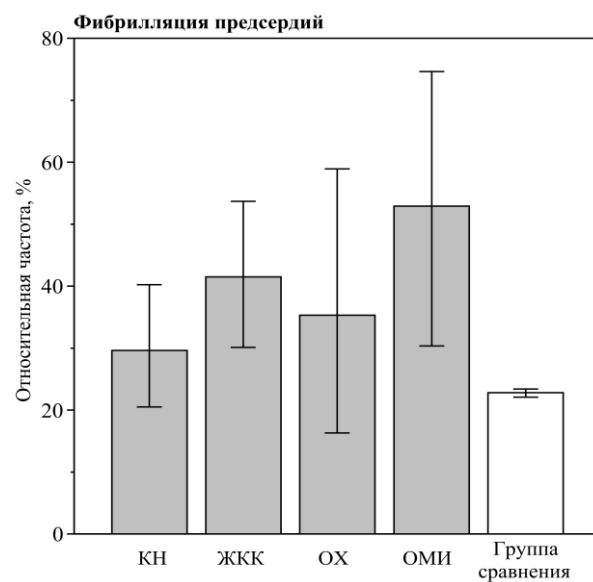
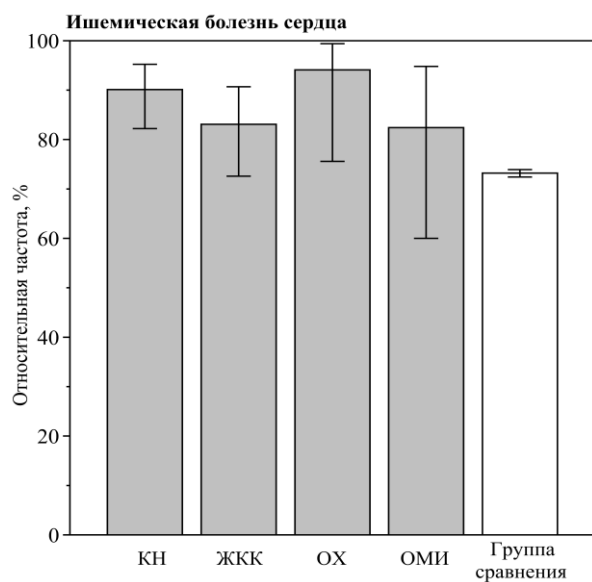


Рисунок 2.5.5 – Встречаемость некоторых клинических факторов у пациентов с абдоминальными осложнениями и в группе сравнения

По частотам ЭКМО и ВАБК в группах с абдоминальными осложнениями и группе сравнения наблюдалась отчасти сходная ситуация: в обоих случаях частота процедур была существенно меньше в группе сравнения. Низкая частота ЭКМО была только в группе кишечной непроходимости, а низкая частота ВАБК (отсутствие, 0,0%) – в группе с острым холециститом.

ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

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

В настоящее время увеличивается количество выполняемых открытых операций на сердце. Даже несмотря на рост эндоваскулярных методов лечения болезней сердца, открытые вмешательства с искусственным кровообращением имеют ряд преимуществ. Они обеспечивают не только улучшение качества жизни, но и показывают лучшие отдаленные результаты. При этом расширяются показания для открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, увеличивается средний возраст пациентов, тяжесть поражения сердца и сопутствующих заболеваний. В связи с чем встает вопрос о прогнозировании рисков неблагоприятного течения послеоперационного периода. В литературе описаны различные факторы риска развития осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и построенные на их основе модели прогнозирования вероятности осложнений. В том числе определены факторы и модели прогнозирования риска абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования. Недостатком этих моделей является то, что затрагивается проблема только коронарного шунтирования и число рассматриваемых показателей составляет лишь 22 [Белов Д.В. и др., 2019]. В нашем исследовании 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».

Выбор показателей для моделирования является нетривиальной задачей, поскольку в современных биомедицинских исследованиях число показателей – потенциальных предикторов – обычно велико, а необходимо соблюсти баланс между сложностью модели и её надёжностью. При включении в модель слишком большого числа показателей её подгонка к используемому набору данных может быть очень хорошей, однако при этом такая модель утрачивает свою способность качественного прогноза при использовании новых данных, что в области машинного обучения известно как «проблема переобучения» (overfitting) [Hastie T. et al., 2009]. Одним из способов её решения является использование в

моделировании процедуры ресэмплинга, когда вместо одного анализа проводится их серия, но при этом в каждую из них включается только часть имеющихся данных. Количество таких ресэмплинг-техник велико, однако базовых процедур только 4: складной нож (jackknife), бутстрэп (bootstrap), рандомизационная процедура Монте-Карло (Monte Carlo method, permutation test) и перекрёстная проверка (cross-validation) [James G. et al., 2021]. Учитывая, что в нашем случае количество потенциальных предикторов для прогноза развития послеоперационных абдоминальных осложнений было велико (53 признака), для выбора наиболее ценных из них было решено также использовать ресэмплинг, а именно – вариант бутстрэпа, реализованный в технике «Случайного леса» из деревьев классификации и регрессии (Random forest). Всего в анализ были включены 5090 человек, из которых 93 имели АО, а предикторами были пол, возраст, антропометрические характеристики, анамнез, данные интраоперационного и послеоперационного периода.

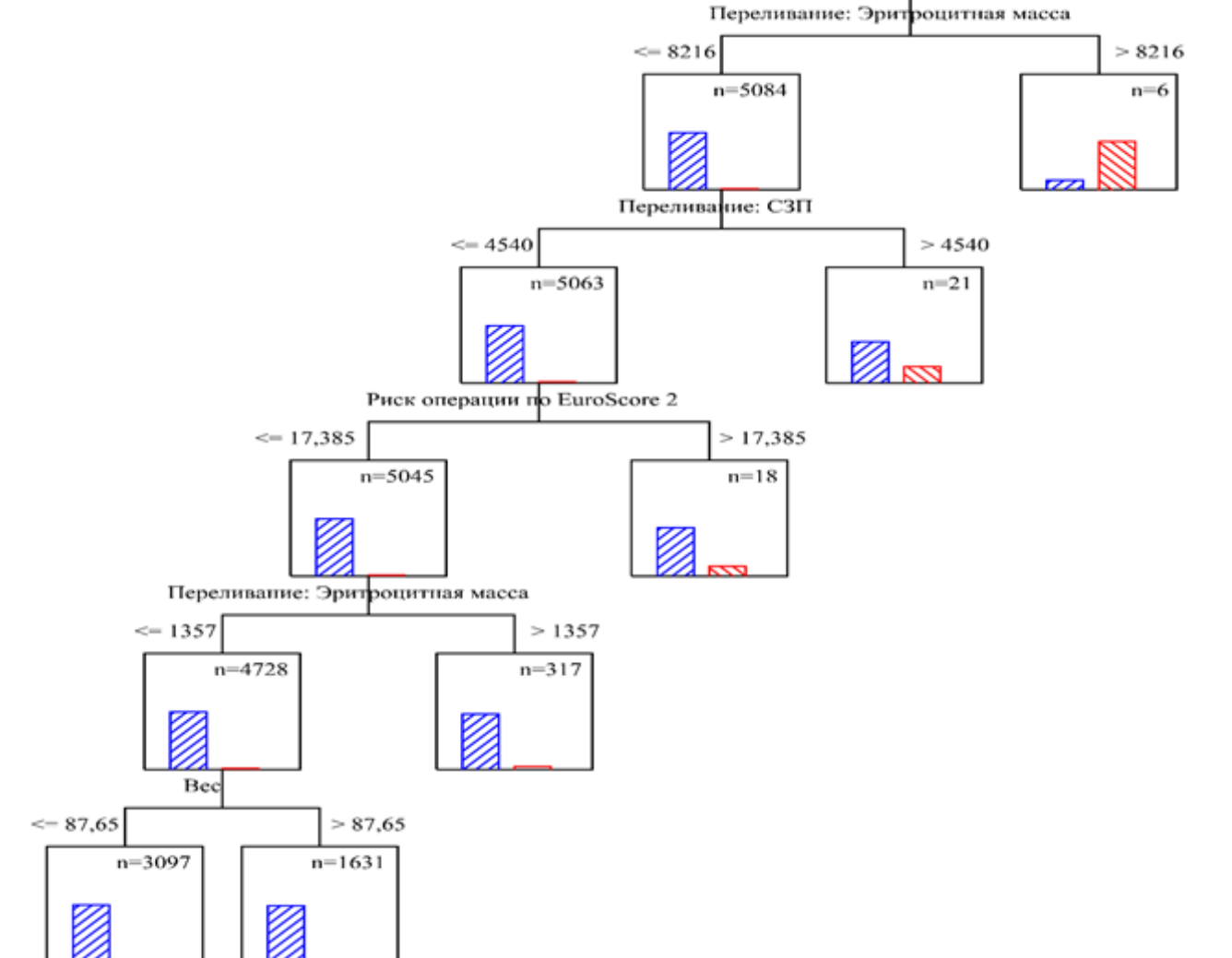
На рисунке 3.1.1 представлено дерево решений, построенное по алгоритму CART (Classification and Regression Tree) и позволяющее классифицировать пациента как попадающего в группу риска по АО или в группу с благоприятным исходом. Точность классификации по этому дереву решений составила 5001 из 5090 или 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. Видно, что первой вершиной дерева алгоритм выбрал показатель «Переливание: эритроцитная масса»: при его значении более 8216 мл риск попадания в группу с АО был выше. Вторым наиболее важным показателем был «Переливание: СЗП». Также данное дерево включало показатели: «Риск по EuroScore 2» и «Вес». Более точно и количественно ценность показателя для классификации можно вычислить по результатам оценки важности предикторов. Ещё на этапе построения дерева для каждого ветвления рассчитывалась предикторная статистика – сумма квадратов регрессии для каждого показателя, а далее выбирался наилучший предиктор. Если

Группа:

— Сравнения

— Основная (АО)

n=5090



Для поиска наиболее надёжного набора предикторов таких деревьев

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. Результаты этой оценки представлены графически на кластерной тепловой карте – рисунок 3.1.2.

Из рисунка 3.1.2 видно, что все показатели распались на 4 группы в зависимости от ценности для выделения пациентов с абдоминальными осложнениями. Наименее ценными были: «Наличие инфаркта миокарда перед операцией» и «ВАБК». 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.

Таким образом, использование техники построения деревьев классификации и регрессии, а также случайного леса из них, не позволило построить надёжной модели для прогноза развития послеоперационных абдоминальных осложнений, однако помогло получить набор из 13 показателей – лучших и самых надёжных предикторов. Эти показатели были использованы далее для включения в другие статистические модели прогноза: на основе логистической регрессии и дискриминантного анализа.

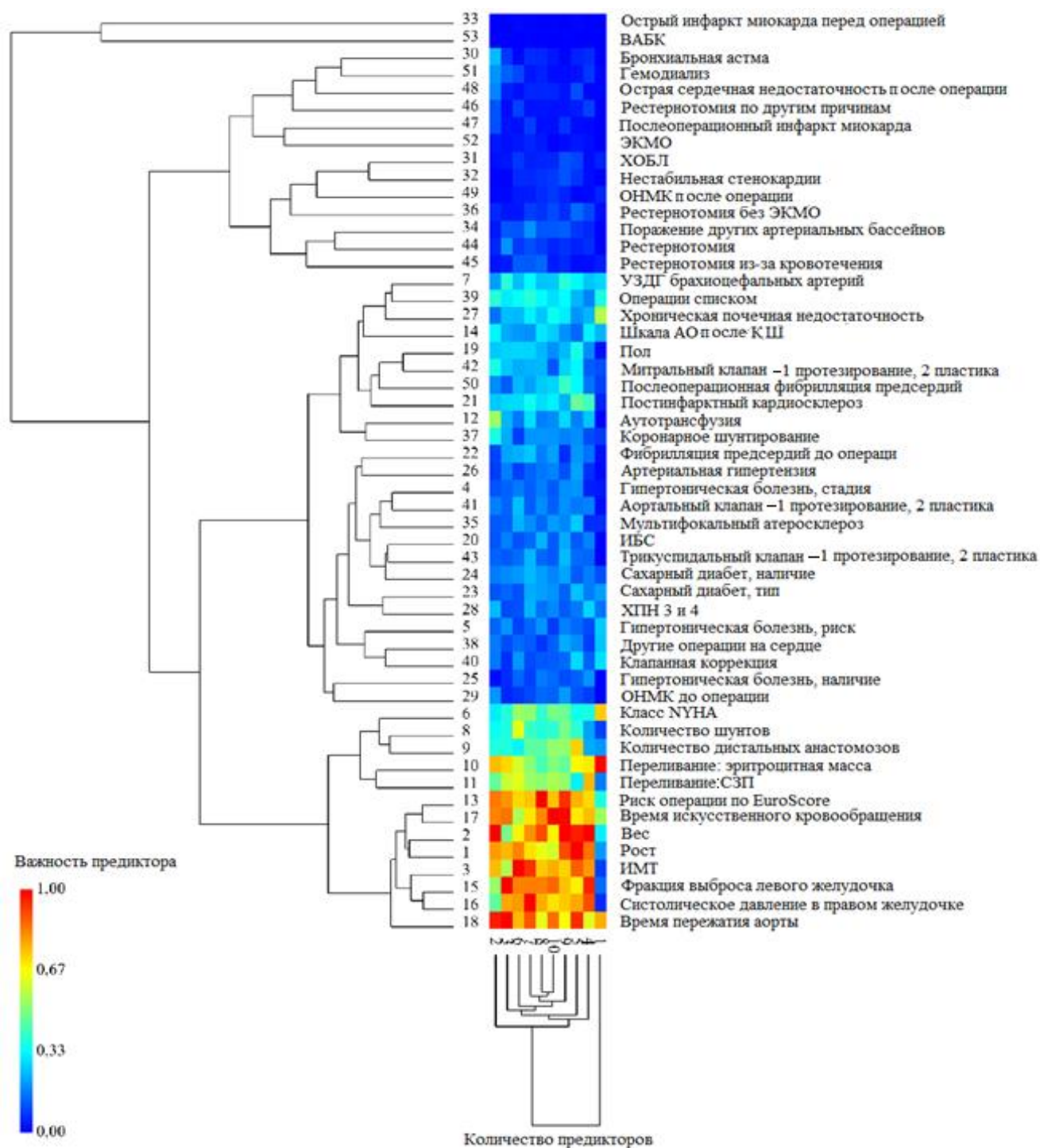


Рисунок 3.1.2 – Кластеризация показателей по индексу важности предиктора в моделях Случайного леса с числом показателей в модели от 1 до 10. Алгоритм кластеризации – UPGMA, расстояние – дистанция Брея-Кёртиса

Модели на основе множественной логистической регрессии

Опираясь на результаты предыдущего этапа, мы построили ряд моделей, из которых в таблице 3.1.1 представлены две лучшие, полученные прямой и обратной техникой отбора предикторов.

Таблица 3.1.1 – Параметры и характеристика моделей логистической регрессии для прогноза развития абдоминальных осложнений ($n_{AO}=93$; $n_{\text{группа сравнения}}=4997$)

Член модели	Коэффициент регрессии $\pm$ стандартная ошибка	Отношение шансов [95% ДИ]	Оценка значимости p
Модель 1			
Масса тела	0,018418 $\pm$ 0,0065374	1,0186 [1,0056; 1,0317]	0,005
Время искусственного кровообращения	0,0033376 $\pm$ 0,0016468	1,0033 [1,0001; 1,0066]	0,043
Переливание: эритроцитная масса	0,00041389 $\pm$ 0,000073049	1,0004 [1,0003; 1,0006]	<0,001
Константа	-6,1529	—	—
Модель полностью: $\chi^2_{ML}=67,51$; $df=3$; $p<0,0001$ Чувствительность: 4,30% [1,47; 9,90], Специфичность: 99,98% [99,91; 100,00] Диагностическая эффективность: 52,1% Доля верно классифицированных: 72,6% [67,2; 77,6]			
Модель 2			
Масса тела	0,015505 $\pm$ 0,0065025	1,0156 [1,0028; 1,0287]	0,017
Класс NYHA	0,21595 $\pm$ 0,10736	1,2410 [1,0055; 1,5317]	0,044
Переливание: свежезамороженная плазма	0,00042870 $\pm$ 0,000070297	1,0004 [1,0003; 1,0006]	<0,001
Константа	-5,9717	—	—
Модель полностью: $\chi^2_{ML}=69,00$; $df=3$; $p<0,0001$ Чувствительность: 4,30% [1,47; 9,90], Специфичность: 99,96% [99,87; 99,99] Диагностическая эффективность: 52,1% Доля верно классифицированных: 98,2%			

Из таблицы 3.1.1 видно, что обе модели включали в качестве предиктора вес тела, а также один из двух показателей, связанных с переливанием крови. Несмотря на высокую статистическую значимость моделей целиком, диагностическая эффективность их была крайне низка (52,1%), особенно за счёт низкой чувствительности: из 93 пациентов с абдоминальными осложнениями модели правильно спрогнозировали риск АО только у 4 пациентов, то есть в 4,3% случаев.

Таким образом, результаты моделирования с использованием множественной логистической регрессии оказались неудовлетворительными, а потому далее мы попытались построить модель на основе другой статистической техники – дискриминантного анализа.

Модель на основе линейного дискриминантного анализа

Все 13 отобранных предикторов представляли собой количественные показатели, а потому техника классического дискриминантного анализа оказалась в данном случае применимой. Однако проверка гистограмм распределения показателей продемонстрировала, что они почти во всех случаях не соответствовали унимодальному симметричному и колоколообразному нормальному распределению. Вместе с тем, поскольку классический дискриминантный анализ является параметрической техникой, он требует нормального распределения показателей. Поэтому на первом этапе мы трансформировали наши исходные показатели с помощью преобразования Бокса – Кокса (Box–Cox transformation). Как и распространённые преобразования (логарифмические и квадратного корня), данное преобразование относится к семейству степенных, однако его сила, определяемая параметром «лямбда» (λ), выбирается итерационно по конкретному набору данных. В результате не нуждающиеся в трансформации показатели преобразуются линейной функцией ($\lambda=1$), что эквивалентно отсутствию преобразования, а асимметрично распределённые показатели преобразуются нелинейными функциями таким образом, чтобы полученное распределение было нормальным настолько, насколько

это позволяют сами данные. В качестве частных решений преобразование Бокса – Кокса включает все популярные степенные преобразования – квадратного корня ($\lambda=0,5$), логарифмическое ($\lambda=0$), обратное ($\lambda=-1$) – а также все промежуточные между ними по силе функции.

В качестве примера на рисунке 3.1.3 показано преобразование показателя индекс массы тела, для которого наблюдалась положительная асимметрия и отклонение от нормального распределения: критерий Шапиро-Уилка $W=0,988$; $p<0,001$. В результате преобразования данных с $\lambda=0,076$ (близко по силе к логарифмическому преобразованию, но немного слабее), имевшаяся в исходных данных асимметрия была полностью устранена, распределение не отличается от нормального: $W=1,00$; $p=0,413$.

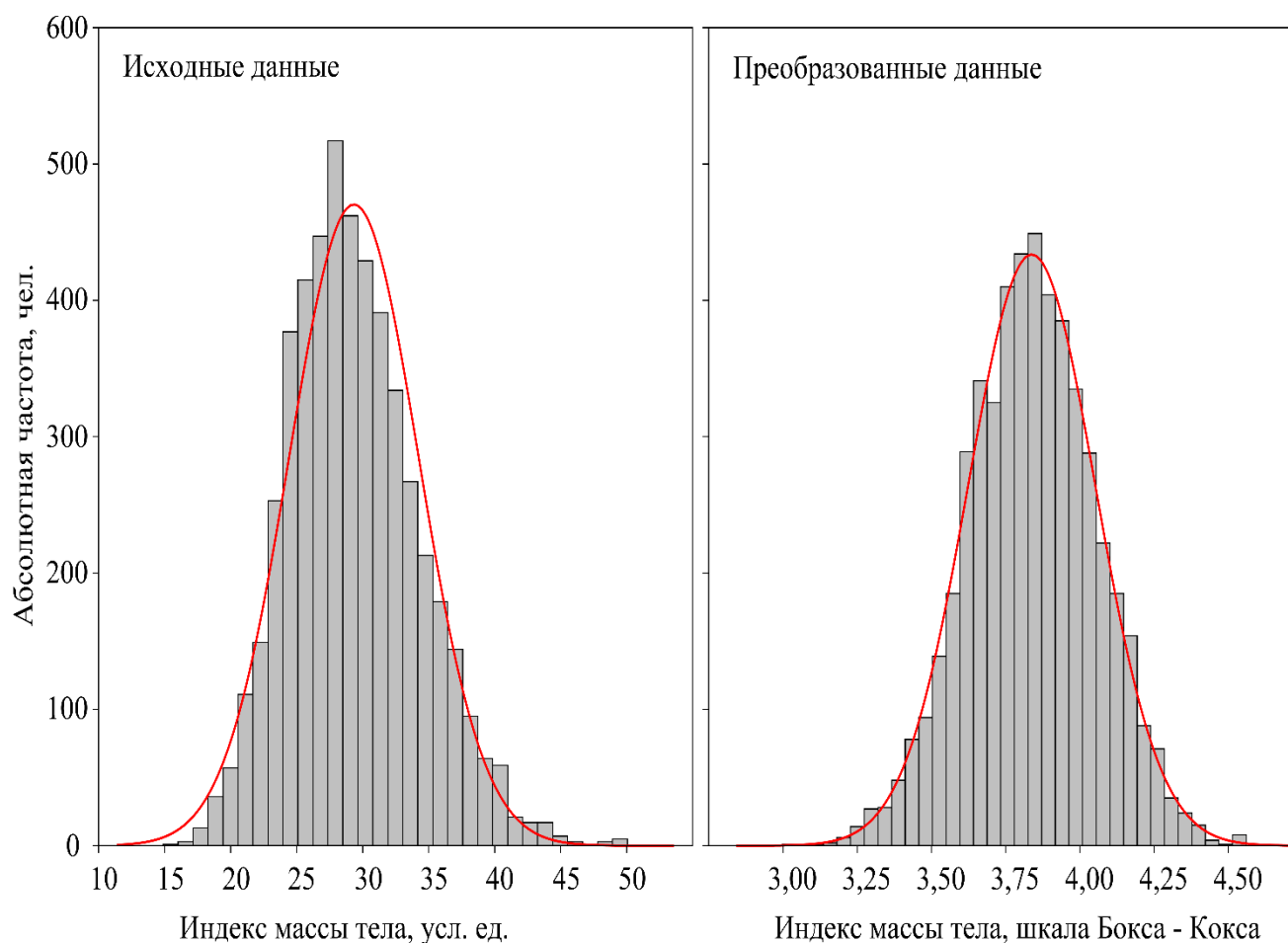


Рисунок 3.1.3 – Гистограммы исходного и преобразованного по Боксу – Коксу распределения индекса массы тела. Сплошная линия – кривая нормального распределения

Аналогичным образом были преобразованы все 13 показателей, и полученные значения использованы далее в дискриминантном анализе. При этом, поскольку число показателей было велико относительно объёма выборки, мы использовали прямую пошаговую технику автоматического отбора показателей. В итоге была получена модель прогноза развития абдоминальных осложнений, которая включала 4 предиктора: 3 основных и один дополнительный (класс НУНА); её характеристики представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 – Параметры и характеристика модели дискриминантного анализа для прогноза развития абдоминальных осложнений ($n_{АО}=93$; $n_{\text{группа сравнения}}=4997$)

Член модели	Коэффициент	F -критерий ($df=1/5085$)	Оценка значимости, p
Время искусственного кровообращения	0,348	6,91	0,009
Переливание: свежезамороженная плазма	1,321	7,08	0,008
Масса тела	53,418	5,49	0,019
Класс НУНА	0,714	3,38	0,066
Константа	-169,511	—	—
Модель полностью: $F_{(4/5085)}=8,63$; $p<0,0001$; Лямбда Уилкса=0,9933 Чувствительность: 53,76% [43,65; 63,65], Специфичность: 65,18% [63,85; 66,49] Диагностическая эффективность: 59,5% Доля верно классифицированных: 65,0%.			

Из таблицы 3.1.2. видно, что полученная модель по чувствительности существенно превосходила модели на основе логистической регрессии. Тем не менее её практическая ценность всё равно остаётся сомнительной, поскольку она позволяет верно классифицировать только половину пациентов с абдоминальными осложнениями (53,76%). Данная ситуация хорошо видна из гистограмм

распределения пациентов на основе классификации по рассматриваемой модели, представленных на рисунке 3.1.2.4. Поскольку объёмы выборок существенно различались, в качестве масштаба были использованы не абсолютные, а относительные частоты. Видно, что распределение пациентов по величине меток дискриминантного анализа существенно различалось для двух групп: в группе сравнения (синий цвет на графике) оно было унимодальным, с положительной асимметрией, в то время как в основной группе (красный цвет) оно было отчётливо бимодальным, то есть состояло из двух подгрупп. Учитывая, что данная модель построена сложным образом (с нормализацией исходных данных) и на основе выбора лучших показателей из набора в 53 клинических признаков, есть основания считать, что такие признаки в принципе не способны надёжно выделить группу риска по абдоминальным осложнениям.

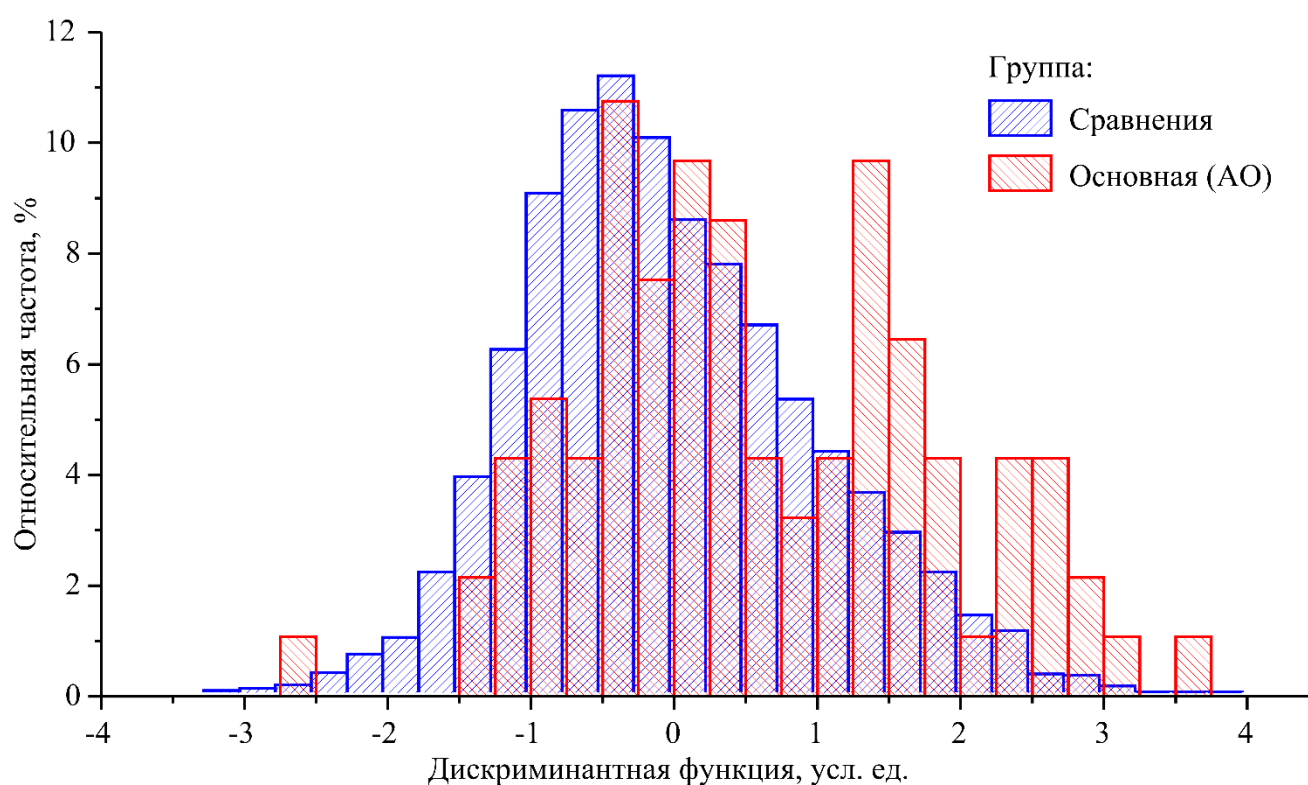


Рисунок 3.1.4 – Гистограммы распределения выборок пациентов с различным исходом по результатам дискриминантного анализа

Ситуация с группой сравнения также показательна. Наличие асимметрии распределения может указывать на движение среднего значения в группе в направлении хвоста распределения. При такой трактовке природы асимметрии распределения меток дискриминантной функции можно предположить, что группа сравнения содержит значительную долю пациентов, приближающихся к состоянию появления абдоминальных осложнений по комплексу признаков, однако не достигающих их фактического проявления. Видно, что хвост распределения группы сравнения перекрывается (трансгрессирует) с правой, наиболее выраженной подгруппой группы с абдоминальными осложнениями. В результате специфичность полученной модели страдает: дискриминантная функция позволяет верно классифицировать только 65,2% пациентов без абдоминальных осложнений.

Таким образом, применение техники Случайного леса из деревьев классификации и регрессии позволило отобрать из 53 биомедицинских показателей 13 наиболее надёжных предикторов. Их использование для прогноза риска развития абдоминальных осложнений в моделях на основе логистической регрессии и дискриминантного анализа показало низкую диагностическую эффективность: соответственно 52,1% и 59,5%.

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

Абдоминальные осложнения у пациентов, перенёсших коррекцию пороков сердца в условиях искусственного кровообращения, встречаются редко (1,01%) [Белов Д.В. и др., 2022], но связаны с высокой летальностью, которая достигает 90%. Один из путей ее снижения у данной категории больных – прогнозирование риска развития этих осложнений. Вместе с тем в предложенных ранее прогностических критериях это не учитывалось. Целью нашей работы являлась разработка шкалы прогнозирования ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца с ИК.

Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у) 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. 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). Данные состояния не только утяжеляли течение послеоперационного периода, но в случае тотального некроза тонкого и правой половины толстого кишечника по результатам патологоанатомического исследования являлись непосредственной причиной смерти. Летальность в группе с инфарктом кишки составила 75% (n=3), кишечной непроходимостью 36,4 % (n=4), острым холециститом 33,3% (n=1), ЖКК 33,3% (n=8). Клинические характеристики пациентов, представлены в таблице 3.2.1 (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Мишевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 62 (5): 426–31).*

Таблица 3.2.1 – Клинические характеристики пациентов

Число пациентов (n)	3493
Мужчины, % (n)	60% (2095)
Женщины, % (n)	40% (1398)
Возраст, лет	61 (53...67)
Индекс массы тела, кг/м ²	28 (24...31)
Фракция выброса левого желудочка, %	59,3 (49,2...63,9)
Постинфарктный кардиосклероз, % (n)	29,2% (1020)
Сахарный диабет, % (n)	13,5% (471)
ХОБЛ, % (n)	2,4% (83)

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакетов прикладных программ Statsoft Statistica 10.0 for Windows и SPSS Statistica 23.0. 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. Для создания интегральной шкалы оценки риска ранних абдоминальных осложнений на основании выше изученных показателей провели построение модели многофакторной логистической регрессии, где зависимой переменной являлось наличие/отсутствие осложнений, а независимыми факторами – вышеперечисленные признаки. На основе построенной модели сформирована упрощенная шкала оценки риска, адаптированная для использования в практике. Затем мы провели ROC-анализ полученной суммарной оценки риска и суммы баллов по упрощенной шкале с расчетом площади под кривой и выбором точек разделения для создания групп риска (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Мишевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 62 (5): 426–31*).

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. Достоверных различий по таким факторам, как пол, индекс массы тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, нестабильная стенокардия, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, до- и послеоперационные нарушения мозгового кровообращения, предшествующие открытые операции на сердце, коррекция патологии трикуспидального клапана и клапана легочной артерии, резекция аневризм левого желудочка, выполнение радиочастотной абляции в группах сравнения выявлено не было. В то же время наиболее часто абдоминальные осложнения встречались у пациентов с

экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ОР-25,47), острой сердечной недостаточностью (ОР-10,82), периперационным 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) (таблица 3.2.2) (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Милюевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 62 (5): 426–31).

Таблица 3.2.2 – Риск развития абдоминальных осложнений у кардиохирургических пациентов

Фактор	Пациенты с наличием изучаемого фактора		Пациенты без изучаемого фактора		ОР	p
	п	Риск АО	п	Риск АО		
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	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
Трансфузия компонентов крови	3052	1,3% (41)	441	0,2% (1)	5,924	0,044

Продолжение таблицы 3.2.2						
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 искусственного кровообращения 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
Продолжительность искусственного кровообращения 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
Вмешательства на митральном клапане	1982	1,6% (31)	1511	0,7% (11)	2,148	0,025
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

Примечание: здесь и далее ОР– относительный риск, АО – абдоминальные осложнения

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 факторов

риска (таблица 3.2.3). 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). Ввиду относительно редкого использования ВАБК в расчете риска абдоминальных осложнений данный фактор решено не рассматривать (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Мишевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 62 (5): 426–31).

Таблица 3.2.3 – 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		
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	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

Продолжение таблицы 3.2.3						
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 искусственного кровообращения 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
Продолжительность искусственного кровообращения 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
Вмешательства на митральном клапане	1982	1,6% (31)	1511	0,7% (11)	2,148	0,025
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 3.2.4, рисунок 3.2.1) (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Мишевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования

риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 62 (5): 426–31).

Таблица 3.2.4 – 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 4.2.3.1, свидетельствуют о том, что ROC-кривая для показателя «сумма баллов по шкале» практически совпадает с таковой для предсказанной вероятности и обладает хорошей диагностической ценностью ($AUC=0,746\pm0,033$, $p < 0,001$).

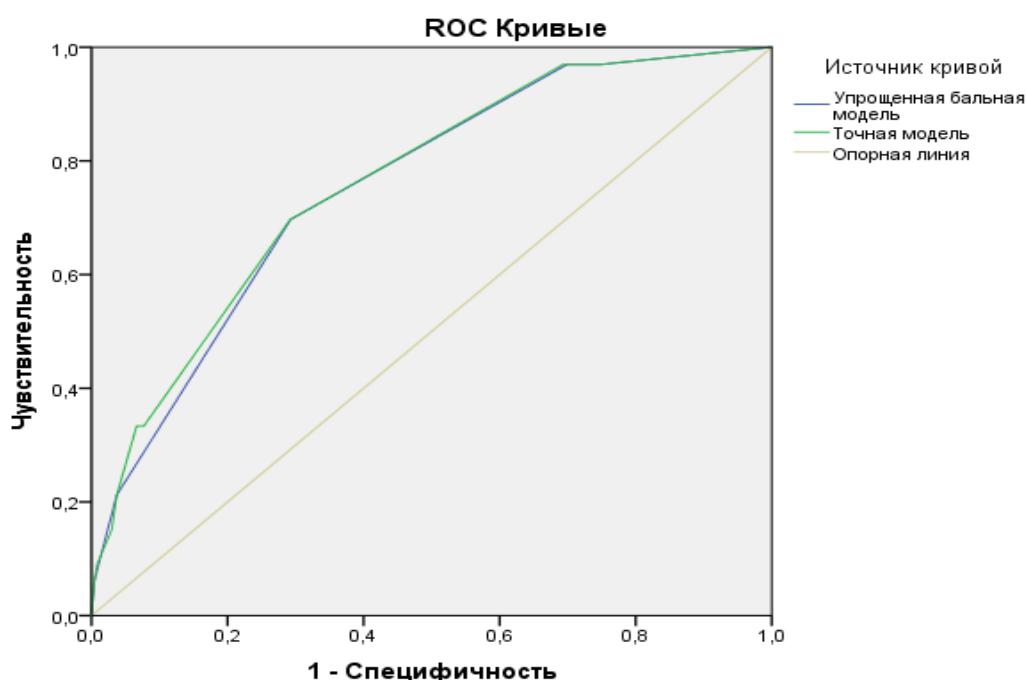


Рисунок 3.2.1 – ROC-кривая для предсказанной вероятности и суммы баллов по шкале

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 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – 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%

Разделение пациентов по группам риска развития абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца предполагает дифференцированный подход к их ведению в послеоперационном периоде с выделением особого внимания пациентам высокого и очень высокого риска.

Наиболее значимым фактором риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях ИК в нашем исследовании является ЭКМО, наличие которого само по себе указывает на высокую вероятность их развития. Также их угроза является высокой при наличии трех и более выявленных нами неблагоприятных предикторов, а именно: острой сердечной недостаточности, постинфарктного кардиосклероза, продолжительности искусственного кровообращения более 125 минут и необходимости в выполнении рестернотомии в послеоперационном периоде. 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 (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Милюевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 62 (5): 426–31).

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

Компьютерные технологии значительно продвинулись вперед, и возрос интерес к потенциальному использованию искусственного интеллекта в клинической и экспериментальной медицине. Одной из наиболее интересных и широко изученных его ветвей являются искусственные нейронные сети – математические алгоритмы, генерируемые компьютерами, способные обучаться и фиксировать информацию, содержащуюся в данных [Шинелёв И.Н и др., 2020; Наркевич А.Н. и др., 2021]. Обученные искусственные нейронные сети позволяют обнаруживать сложные нелинейные отношения между зависимыми, а также независимыми переменными в данных, которые человеческий мозг может и не заметить. В настоящее время искусственные нейронные сети широко используются для медицинских приложений в различных областях медицины, особенно в офтальмологии, кардиологии, хирургии, урологии, онкологии и других областях [Кармазановский Г.Г. и др., 2022; Корчагин М.П. и др., 2024; Замятина К.А. и др., 2024; Sushentsev N. et al., 2023; Chang C.C. et al., 2023]. Искусственные нейронные сети широко применяются в диагностике, анализе электронных сигналов, анализе медицинских изображений [Голубков А.В. и др. 2020; Поздеев Д.А. и др., 2021]. Рассматриваемыми качественными признаками могут быть разнообразные сведения о наличии или отсутствии заболевания у пациента, злокачественности или доброкачественности образования, наличии или отсутствии осложнений после хирургического или терапевтического лечения и т. д. Можно предположить, что интеграция искусственных нейронных сетей в медицинские информационные

системы еще в большей степени позволит ускорить диагностику заболеваний и повысить эффективность ведения пациентов.

В связи со стертой клинической картиной и особенностями послеоперационного периода осложнения со стороны органов брюшной полости являются трудно диагностируемой патологией. Поздняя диагностика, в свою очередь, является важным фактором, увеличивающим послеоперационную летальность. Одним из путей ранней диагностики является определение групп риска на основании периоперационных параметров. Для возможности стратификации больных, угрожаемых по развитию осложнений со стороны органов брюшной полости, ранее были определены факторы риска. На основании наиболее значимых независимых факторов созданы шкалы риска. Однако отмечено, что простое суммирование данных факторов не всегда позволяет выделить группы риска. В ряде случаев совокупность факторов с низким риском может в разы увеличивать вероятность неблагоприятных событий в послеоперационном периоде. В связи с этим создание новых инструментов для неинвазивной диагностики абдоминальных осложнений является актуальной задачей в современных условиях. Целью нашей работы является разработка компьютерной системы, позволяющей оценить вероятность возникновения у кардиохирургических пациентов абдоминальных осложнений на основе математического аппарата искусственных нейронных сетей (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;65 (6): 744–9).*

Построение математических моделей нейронной сети и их тестирование проводилось на основе данных о 93 пациентах с развившимися в послеоперационном периоде осложнениями со стороны органов брюшной полости, а также 4997 без них. В ходе исследования осуществлялось построение математических моделей нейронной сети. Виды развившихся у пациентов

абдоминальных осложнений представлены в таблице 3.3.1 сетей (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;65 (6): 744–9).

Таблица 3.3.1 – Виды, развившихся у пациентов абдоминальных осложнений

Вид осложнения	Число пациентов
Кишечная непроходимость	50
Желудочно-кишечные кровотечения	29
Острая мезентериальная ишемия	8
Острый холецистит	6
Острый панкреатит	1

Общая численность пациентов, включенных в исследование, составила 5090 человек. 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, свежезамороженной 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 сетей (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;65 (6): 744–9).*

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 (табл. 3.3.2) данные математические модели были протестированы на тестовой выборке (табл. 3.3.3), 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% сетей (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;65 (6): 744–9).

Таблица 3.3.2 – 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 3.3.3 – 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 службу 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. Стартовое окно программы представлено на рисунке 3.3.1 сетей (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;65 (6): 744–9).

Расчет риска развития абдоминальных осложнений

Стадия хронической болезни почек: ☒ 0 ☐ I ☐ II ☐ IIIa ☐ IIIb ☐ IV

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
 Систolicеское давление в правом желудочке, мм.рт.ст.: 30
 Время искусственного кровообращения, мин: 80
 Время пережатия аорты, мин: 50

Факторы риска: ☐ Мультифокальный атеросклероз ☐ ЗКМО ☐ БАБК ☐ Фибрилляция предсердий ☐ Интра- и послеоперационный инфаркт миокарда ☐ Потребность в выполнении рестернотомии в послеоперационном периоде (за исключением пациентов с ЗКМО)

Риск развития жизнеугрожающих осложнений

0,0001

Низкий риск

Расчитать риск Выход

Рисунок 3.3.1 – Стартовое окно «Приложения для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце»

Стартовое окно позволяет вводить такие данные о пациенте, как рост, вес, стадию хронической болезни почек, вид вмешательства, объем трансфузии препаратов крови, фракцию выброса левого желудочка, систолическое давление в правом желудочке, время искусственного кровообращения и пережатия аорты, наличие мультифокального атеросклероза, развитие периоперационного инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий, потребность в рестернотомии, экстракорпоральной мембранной оксигенации и внутриаортальной баллонной контрпульсации. 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]% сетей (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Наркевич А.Н., Абрамовских О.С., Фокин А.А. Прогнозирование осложнений со стороны органов брюшной полости в кардиохирургии при помощи нейронных сетей. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;65 (6): 744–9).

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.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

4.1. Лабораторные маркеры кишечной непроходимости после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения

Острая мезентериальная ишемия после операций на сердце остается тяжелым осложнением с высокой летальностью. Ранняя диагностика ОМИ требует высокой степени настороженности при любых патологических проявлениях со стороны органов брюшной полости. В ряде случаев только развитие кишечной непроходимости может являться первым проявлением ОМИ, особенно у пациентов на фоне применения анальгетиков, продленной искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации. С другой стороны, причинами нарушения моторики кишечника после операций на сердце, помимо снижения перфузии, могут являться применение препаратов, угнетающих перистальтику, нарушение электролитного состава крови и иннервации кишечника. Из применяемых методов диагностики – МСКТ с контрастированием брыжеечных сосудов, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет подтвердить диагноз, определить локализацию поражения мезентериальных сосудов, а также оценить степень ишемического повреждения кишки [Bala M. et al., 2022; Беляев Г.Ю. и др., 2023]. Тем не менее отбор пациентов, требующих проведения МСКТ, остается проблемой из-за нечеткой клинической картины и отсутствия биомаркеров ОМИ. В идеале биомаркер ОМИ должен обладать высокой специфичностью к тканям кишечника, а внутриклеточное содержание изучаемых биомаркеров в его стенке присутствовать в достаточном количестве и не разрушаться при прохождении через печень. Выбранные нами для исследования маркеры в полной мере обладают данными свойствами. Однако в различных исследованиях описаны противоречивые результаты их роли в диагностике ОМИ (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной

ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

Проведено проспективное 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.

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 ($AR=4,31$; $p<0,001$) (таблица 4.1.1). В группе ОМИ с некрозом кишки преобладали пациенты с деструктивными изменениями в тонкой кишке – 17 случаев из 28 (60,7%), реже наблюдалась деструкция толстой кишки (4 пациента, 14,3%) и сочетанное поражение тонкой и толстой кишки (7 пациентов, 25%). Примерно в равном соотношении некроз имел сегментарное (15 пациентов, 53,6%) и тотальное (13 пациентов, 46,4%) распространение. При этом сегментарное распространение чаще наблюдалось в тонкой кишке (11 пациентов, 73,3%) и редко – в толстой (4 пациента, 26,7%). Эти особенности были статистически значимыми: $\chi^2_{(2)}=12,39$; в рандомизационном тесте Монте-Карло $p_{MC}<0,001$ (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

Таблица 4.1.1 – Общая возрастная-половая характеристика пациентов

Показатель	ОМИ некрозом кишки (n=28)	с Кишечная непроходимость (n=39)	Группа сравнения (n=10)	Значимость различий*
	1	2	3	
Возраст, годы				
Минимум–максимум	40 – 94	45 – 73	50 – 76	$H_{(2)}=10,62$ $p=0,005$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,084$ $p_{2-3}=0,650$
Среднее [95% ДИ]	70,7[65,9;75,2]	62,1 [59,9; 64,2]	62,9 [56,5; 69,2]	
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	73 (62 – 81)	64 (58 – 67)	52 (50 – 63)	
Половая структура				
Мужчины	13 / 46,4% [14,9; 26,0]	36 / 92,3% [14,9; 26,0]	5 / 50,0% [14,9; 26,0]	$\chi^2_{(2)}=18,60;$ $p<0,001$
Женщины	15 / 53,6% [35,5; 70,9]	3 / 7,7% [2,2; 19,1]	5 / 50,0% [14,9; 26,0]	

Примечание:*H-критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными сравнениями по Данну

Время искусственного кровообращения и время пережатия аорты были несколько выше в группе с кишечной непроходимостью, однако эти различия не были статистически значимыми (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 – Показатели сроков возникновения осложнений, времени искусственного кровообращения и пережатия аорты

Показатель	Кишечная непроходимость (n=39)	Группа сравнения (n=10)	Значимость различий
Срок возникновения, сутки			
Минимум– максимум	1 – 42	–	–
Среднее [95% ДИ]	3,6 [2,4; 5,8]		
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	2 (2 – 3)		
Время искусственного кровообращения, мин.			
Минимум– максимум	36 – 272	50 – 145	U=147,0; p=0,238
Среднее [95% ДИ]	106,0 [87,4; 126,1]	75,3 [58,4; 95,1]	
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	83 (54 – 148)	58,5 (52,5 – 99,5)	
Время пережатия аорты, мин.			
Минимум– максимум	18 – 177	24 – 74	U=152,5; p=0,297
Среднее [95% ДИ]	65,3 [51,8; 79,9]	42,4 [32,8; 53,4]	
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	49 (30 – 90)	35,5 (29,5 – 60,8)	

Сравнения групп по биохимическим показателям представлены в таблице 4.1.3 и рисунке 4.1.1.

Таблица 4.1.3 – Биохимические показатели пациентов

Показатель	ОМИ некрозом кишки (n=28)	Кишечная непроходимость (n=39)	Группа (n=10) сравнения		Значимость различий*
			1	3	
			сутки	сутки	
	1	2	3	4	
I-FABP, 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, ОКН и группа сравнения на 3 сутки

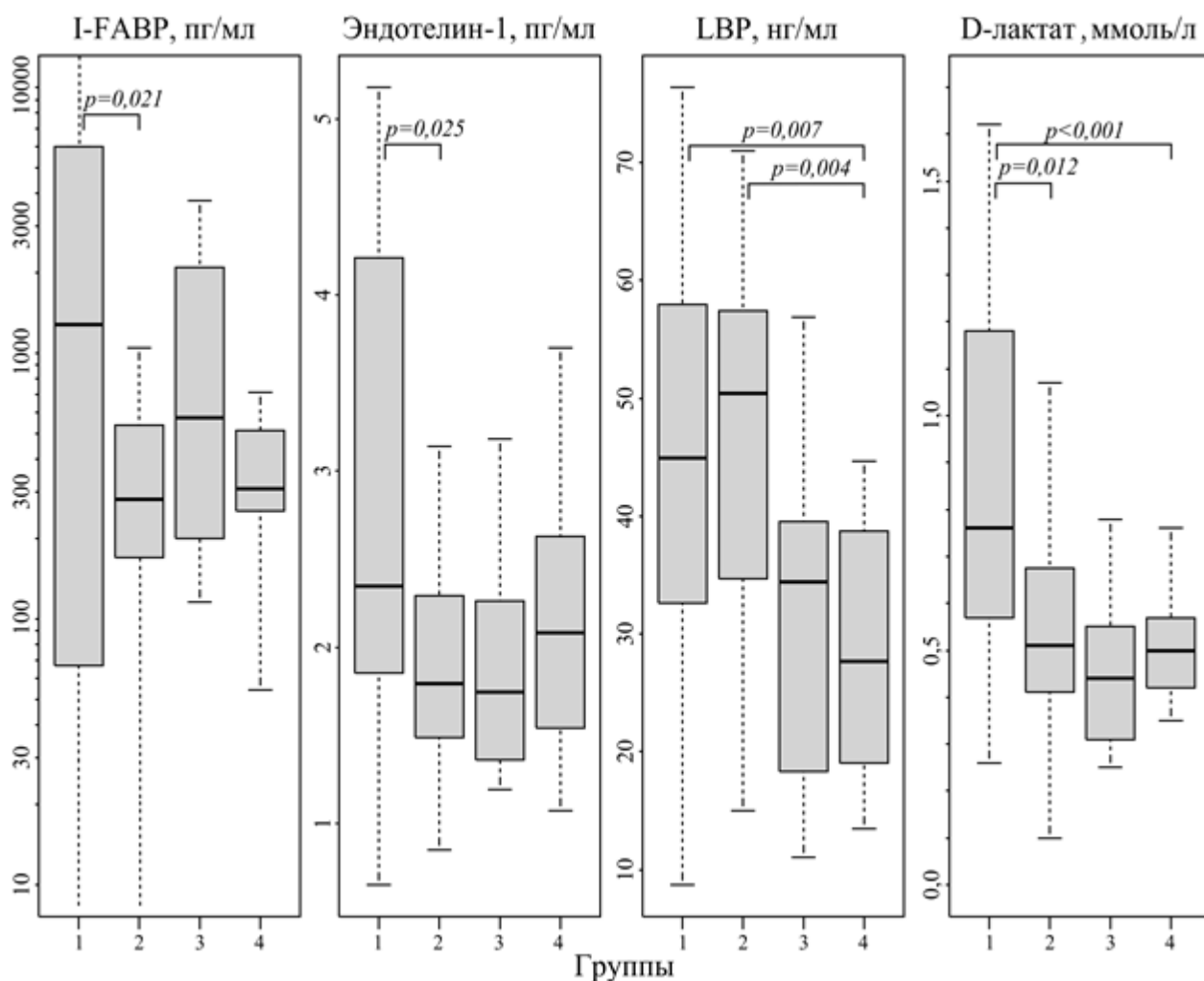


Рисунок 4.1.1 – Различия групп по биохимическим показателям. Группы: 1 – ОМИ с некрозом кишки, 2 – ОКН, 3 – группа сравнения 1 сутки, 4 – группа сравнения 3 сутки. Скобки – значимость в апостериорных сравнениях по Данну

Обращает на себя внимание большой разброс значений в группе пациентов ОМИ с некрозом кишки. Это хорошо видно по коробу межквартильного размаха на рисунке 4.1.1, который для всех 4-х биохимических показателей был шире именно в группе с деструктивными изменениями. Полагаем, что это связано с разной степенью протяженности некроза и длительности его существования (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

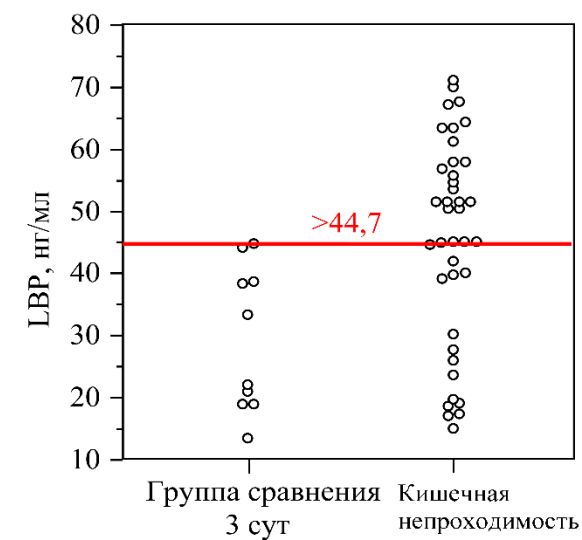
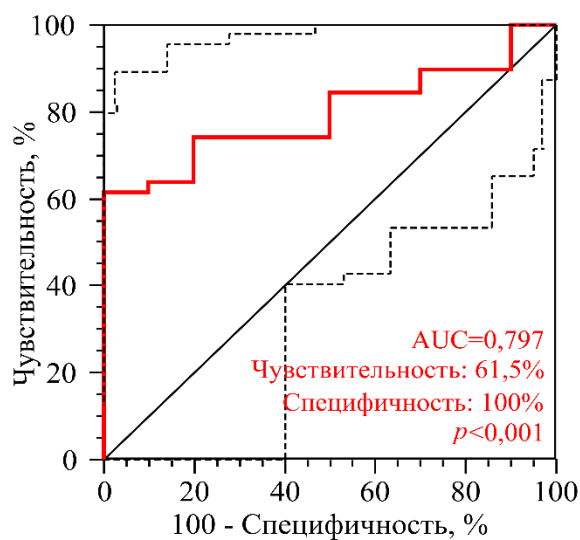
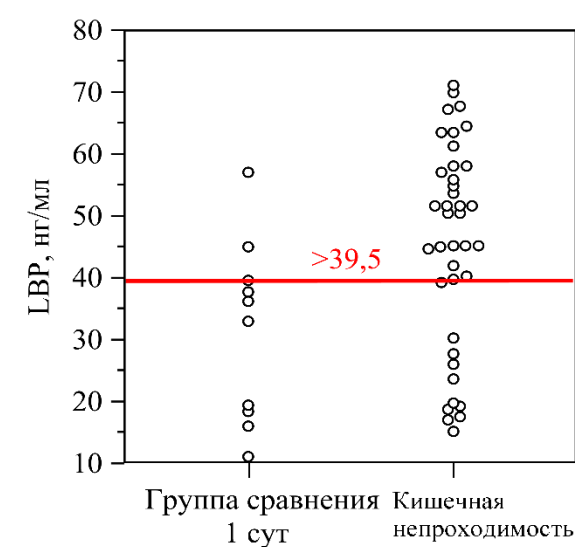
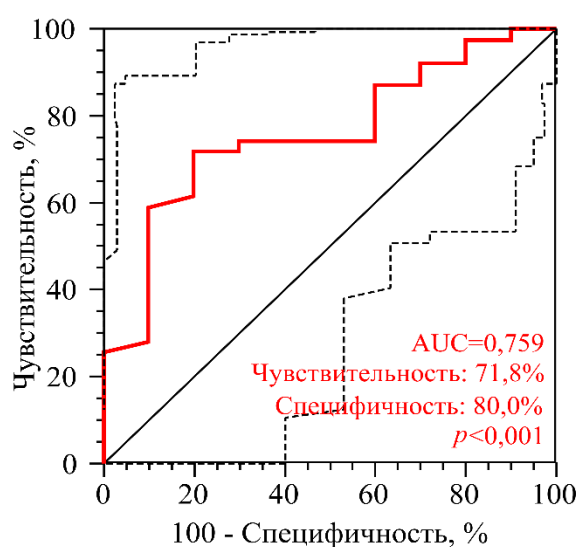
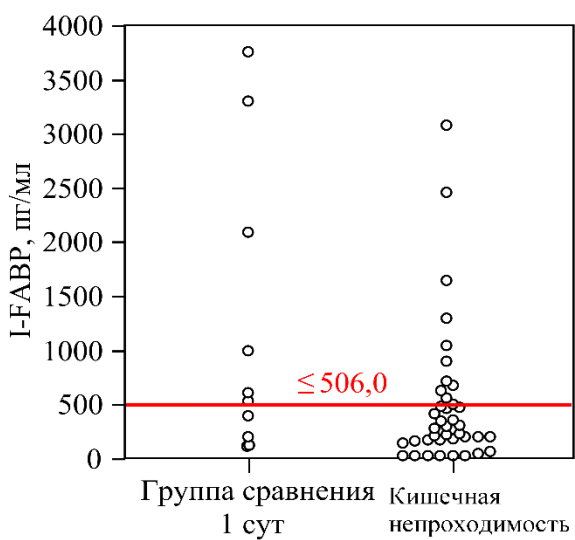
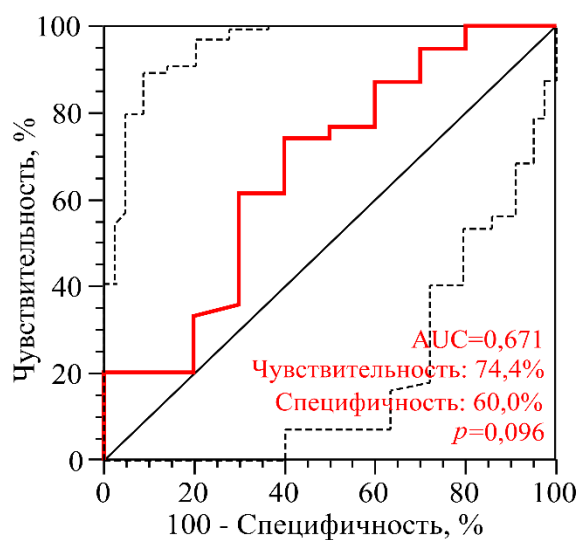


Рисунок 4.1.2 – Результаты ROC-анализа биохимических маркеров при переходе пациентов из группы без абдоминальных осложнений в группу с кишечной непроходимостью

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. Для поиска порогового значения при развитии кишечной непроходимости был использован ROC-анализ с расчётом площади под характеристической кривой, или ROC-кривой (Area under curve, AUC). 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 кишечной непроходимостью стадию тяжести нарушений перфузии стенки кишки, для оценки риска некротических изменений в качестве группы сравнения выступала группа пациентов с парезом кишечника (таблица 4.1.4, рисунок 4.1.2). 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, который предполагает равную ценность для диагностики как чувствительности, так и специфичности. На левой части рисунка 4.1.2 он соответствует максимальной высоте от ROC-кривой (красная ломаная линия) до диагональной линии отсутствия прогностической ценности показателя. 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%. В правой части рисунка 4.1.2 представлена точечная диаграмма, наглядно показывающая распределение пациентов обеих групп (каждая точка соответствует одному пациенту) относительно линии порогового значения (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А.,*

Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

Таблица 4.1.4 – 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

Нельзя исключать, что и связывающий жирные кислоты белок I-FABP может быть диагностически ценным показателем. На это указывает приближающееся к 0,7 значение площади под ROC-кривой ($AUC=0,671$) с относительно небольшим p -значением для нулевой гипотезы отличия этой площади от 0,5 ($0,05 < p < 0,10$). Оптимальным порогом отсечения для этого показателя была концентрация менее 506 пг/мл.

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 4.1.4 видно, что качество модели в данном случае увеличилось за счёт достижения 100% специфичности, тогда как чувствительность снизилась с 71,8% до 61,5%. Все три потенциально ценные биохимические маркёры риска развития кишечной непроходимости представлены на диаграммах (рисунок 4.1.2). 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. *(данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).*

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

Аналогичные расчёты были проведены для оценки риска перехода пациентов из категории с кишечной непроходимостью в категорию ОМИ с некрозом (таблица 4.2.1, рисунок 4.2.1). 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, увеличение концентрации которого 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 (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

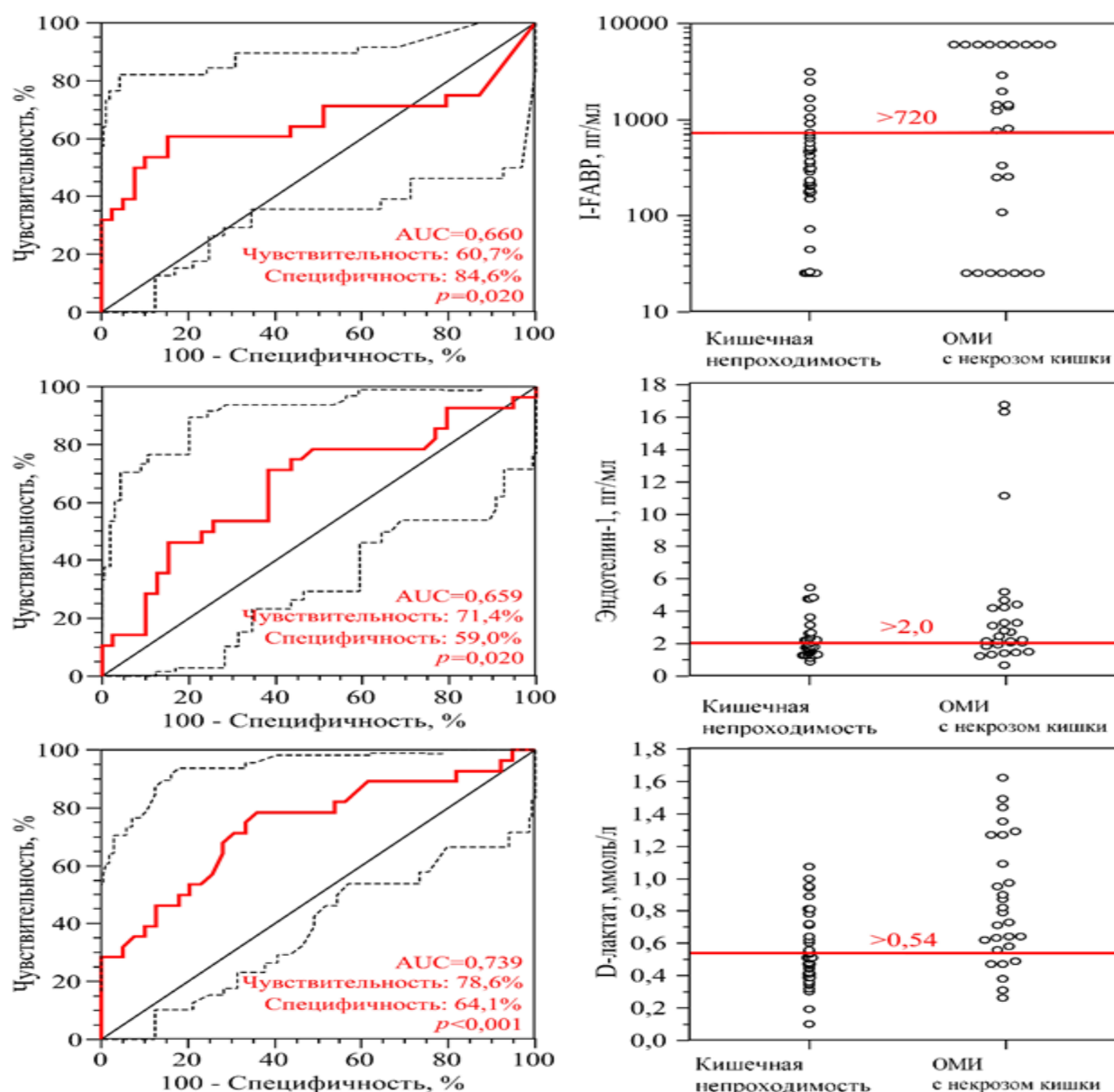


Рисунок 4.2.1 – Биохимические маркеры перехода пациентов из группы с кишечной непроходимостью в группу ОМИ с некрозом кишки по результатам ROC-анализа

Таблица 4.2.1 – 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 (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Фокин А.А., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р. Лабораторные маркеры острой мезентериальной ишемии после операций на сердце // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023. Т. 11, № 3. С. 38–47).

ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

5.1. Прогнозирование риска абдоминальных осложнений на основании генетического исследования

Прогнозирование периоперационных рисков смертности и заболеваемости остается важной проблемой кардиохирургии взрослых как для пациента, так и для врача. За последнее десятилетие в мире установлена генетическая предрасположенность ко многим видам осложнений после кардиохирургических операций (кардиологические, неврологические и т.д.) [Кокшенева И.В. и др., 2021]. В то же время в литературе недостаточно данных, посвященных проблеме развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце. Несмотря на то, что абдоминальные осложнения встречаются у 1,01% пациентов, перенесших открытые операции на сердце, при развитии острой мезентериальной ишемии летальность составляет 52,6% [Белов Д.В. и др., 2022]. Высокие цифры летальности обусловлены, с одной стороны, общим тяжелым состоянием пациента в послеоперационном периоде. С другой стороны, важное значение играет запоздавшая диагностика в связи со стертой клинической картиной и ведущей ролью висцеральной ишемии в патогенезе. Увеличить выявляемость и улучшить понимание патофизиологии данных осложнений могло бы определение генов, ответственных за их развитие. Однако в современных источниках литературы до сих пор не была определена генетическая предрасположенность к развитию абдоминальных осложнений. Целью нашего исследования было выявление генетических предикторов абдоминальных осложнений после операций на сердце (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88).

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

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. Поскольку при анализе распределения ряда ключевых переменных обнаружены отклонения от нормального распределения, анализ первичных данных проводился с использованием непараметрических тестов и показателей. 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) (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88*).

В выборке пациентов с абдоминальными осложнениями ($n=72$) отмечено 73 осложнения. В подавляющем большинстве случаев они были представлены единичными патологиями, у одного пациента имелось сочетание ЖКК и кишечной

непроходимости. Частота встречаемости абдоминальных осложнений в выборке представлена на рисунке 5.1.1.

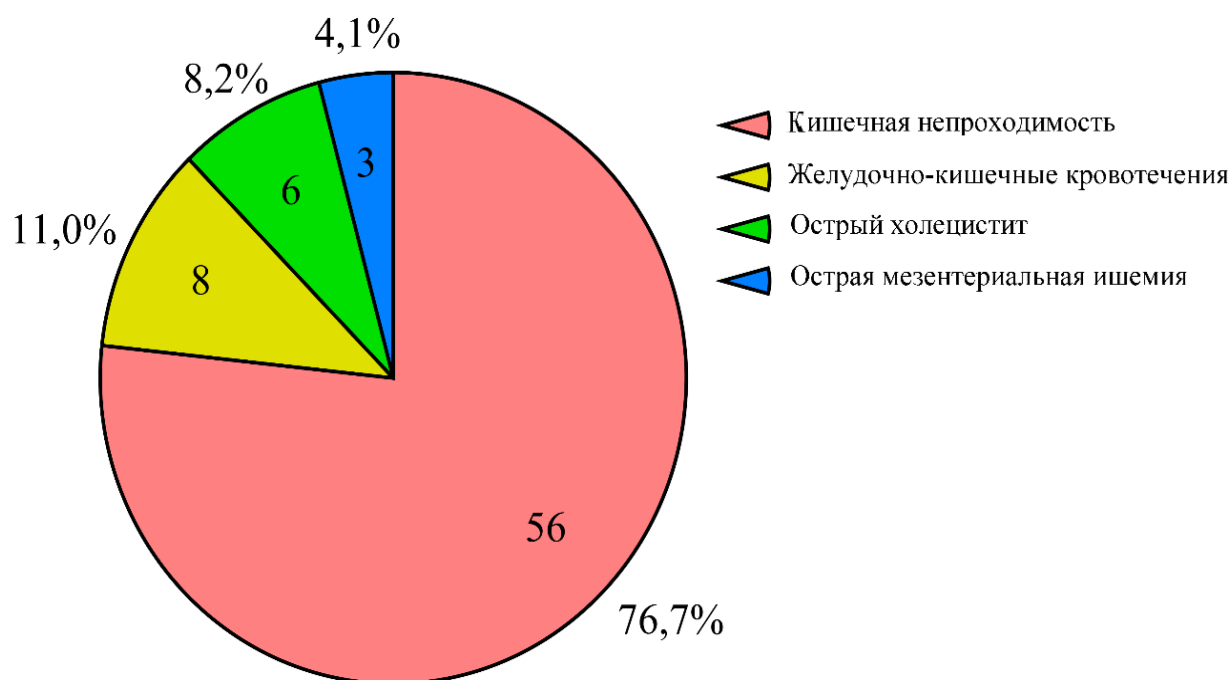


Рисунок 5.1.1 – Частоты встречаемости абдоминальных осложнений в выборке пациентов, участвовавших в молекулярно-генетическом исследовании

Результаты сравнения показателей групп с абдоминальными осложнениями и без них по количественным и качественным признакам представлены соответственно в таблицах 5.1.1 и 5.1.2.

Таблица 5.1.1 – Характеристика групп пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по клиническим критериям

Показатель	Группа абдоминальных осложнений (n=72)	Группа без абдоминальных осложнений (n=102)	Значимость различий
Возраст, годы:			
Минимум– максимум	27 – 79	44 – 77	U=3413 p=0,429
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	65 (58 – 70)	66 (60 – 71)	

Продолжение таблицы 5.1.1			
Рост, см			
Минимум– максимум	152 – 189	145 – 195	U=2710,5
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	172 (163 – 176)	167 (158 – 173)	p=0,003
Масса тела, кг			
Минимум– максимум	47 – 121	44 – 127	U=2489
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	90 (79 – 99)	79 (73,5 – 91)	p<0,001
ИМТ, кг/м ²			
Минимум– максимум	18,4 – 41,5	17,6 – 42,9	U=3127
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	30,7 (27,2 – 33,9)	29,0 (26,4 – 32,9)	p=0,096
Фракция выброса левого желудочка, %			
Минимум– максимум	29 – 70	25 – 72	U=3606
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	58,2 (49,4 – 61,2)	57,0 (48,8 – 62,0)	p=0,841
Время искусственного кровообращения, мин.			
Минимум– максимум	0 – 330	0 – 246	U=2516,5
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	82,5 (56,3 – 161,0)	62,0 (49,8 – 99,0)	p<0,001
Время пережатия аорты, мин			
Минимум– максимум	0 – 228	0 – 185	U=2578,5
Медиана (Q ₁ – Q ₃)	44 (30 – 108)	31,5 (24,8 – 53,0)	p<0,001

Из таблицы 5.1.1. видно, что группы различались по росту и массе тела, что закономерно, так как они отличались соотношением полов. Также имелась тенденция к более высокому значению ИМТ в группе с абдоминальными осложнениями. Наиболее значимые статистические различия отмечены по времени искусственного кровообращения и пережатия аорты, которое в группе пациентов с осложнениями было в 1,5-1,6 раз выше (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88).

Таблица 5.1.2 – Характеристика групп пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по клиническим критериям, видам вмешательства и сопутствующей патологии

Показатель	Группа абдоминальных осложнений <i>n</i> =72 (%)	Группа без абдоминальных осложнений <i>n</i> =102 (%)	Значимость различий
Коронарное шунтирование	62 (86,1) [76,8; 92,6]	94 (92,2) [85,7; 96,2]	$\chi^2_{(1)}=1,66$ $p=0,197$
Клапанная коррекция	25 (34,7) [24,5; 46,1]	23 (22,5) [15,3; 31,4]	$\chi^2_{(1)}=3,13$ $p=0,077$
Пол мужской	60 (83,3) [73,5; 90,6]	69 (67,6) [58,2; 76,1]	$\chi^2_{(1)}=5,42$ $p=0,020$
ИБС	60 (83,3) [73,5; 90,6]	93 (91,2) [84,5; 95,5]	$\chi^2_{(1)}=2,45$ $p=0,118$
Постинфарктный кардиосклероз	37 (51,4) [40,0; 62,7]	50 (49,0) [39,5; 58,6]	$\chi^2_{(1)}=0,09$ $p=0,758$
Фибрилляция предсердий	22 (30,6) [20,8; 41,8]	23 (22,5) [15,3; 31,4]	$\chi^2_{(1)}=1,41$ $p=0,235$
Сахарный диабет	16 (22,2) [13,8; 32,8]	22 (21,6) [14,4; 30,3]	$\chi^2_{(1)}=0,01$ $p=0,918$
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (5,6) [1,9; 12,7]	8 (7,8) [3,8; 14,3]	$\chi^2_{(1)}=0,34$ $p=0,763$
Атеросклероз ветвей дуги аорты	52 (72,2) [62,1; 81,5]	29 (24,8) [20,4; 37,7]	$\chi^2_{(1)}=32,53$ $p<0,001$
Рестернотомия	11 (15,3) [8,4; 24,9]	3 (2,9) [0,8; 7,6]	$\chi^2_{(1)}=8,68$ $p=0,004$
Рестернотомия, связанная с кровотечением	7 (9,7) [4,5; 18,1]	3 (2,9) [0,8; 7,6]	$\chi^2_{(1)}=3,58$ $p=0,097$
Периоперационный инфаркт миокарда	5 (6,9) [2,7; 14,6]	0 (0,0) [0,0; 2,4]	$\chi^2_{(1)}=7,29$ $p=0,012$

Продолжение таблицы 5.1.2			
Послеоперационное острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,4) [0,2; 6,3]	1 (1,0) [0,1; 4,5]	$\chi^2_{(1)}=0,06$ $p>0,999$
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	3 (4,2) [1,2; 10,7]	0 (0,0) [0,0; 2,4]	$\chi^2_{(1)}=4,32$ $p=0,068$
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	1 (1,4) [0,2; 6,3]	0 (0,0) [0,0; 2,4]	$\chi^2_{(1)}=1,42$ $p=0,414$

Из качественных признаков, кроме уже отмеченных различий по соотношению полов (в группе с абдоминальными осложнениями мужчин 83,3%, в группе без осложнений – 67,6%), значимые различия имелись по развитию периоперационного инфаркта миокарда, которых в группе с абдоминальными осложнениями было 6,9% случаев, а в группе без осложнений они не встречались, а также по частоте рестернотомий, которая в группе с абдоминальными осложнениями встречалась в 5,3 раза чаще. Также статистически значимые различия имелись по частоте встречаемости атеросклероза ветвей дуги аорты, который в исследуемой группе наблюдался в 2,9 раза чаще. У пациентов с абдоминальными осложнениями несколько чаще имела клапанная коррекция, выполнялась рестернотомия вследствие развития послеоперационного кровотечения, была выше частота подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации. По остальным показателям группы были сходны и статистически значимо не различались (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88).

Результаты проверки соотношения генотипов изучаемых генов распределению Харди – Вайнберга представлены в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3 – Соответствие распределения генотипов изучаемых генов закону Харди – Вайнберга: точные *p*-значения

Ген / rs	Группа абдоминальных осложнений (<i>n</i> =72)	Группа без абдоминальных осложнений (<i>n</i> =102)	Объединённая выборка (<i>n</i> =174)
<i>IL1β</i> / rs1143634	0,556	0,236	0,682
<i>IL6</i> / rs1800795	0,473	>0,999	0,647
<i>CXCL8</i> / rs4073	0,054	0,002	<0,001
<i>IL10</i> / rs1800872	>0,999	0,757	>0,999
<i>TLR3</i> / rs3775291	>0,999	0,059	0,154
<i>TNF</i> / rs1800629	>0,999	>0,999	>0,999
<i>APOE</i> / rs429358	0,448	>0,999	0,652
<i>FABP2</i> / rs1799883	0,092	<0,001	<0,001
<i>NOS3</i> / rs1799983	0,579	0,494	0,858
<i>VEGFA</i> / rs699947	0,231	>0,999	0,446
<i>SERPINE1</i> / rs1799768	0,230	0,524	0,154

В таблице 5.1.4 приводится информация по соотношению аллелей и генотипов в группе пациентов с абдоминальными осложнениями и группе сравнения, а также даётся оценка нескольких моделей наследования, приводящих к риску возникновения абдоминальных осложнений. Первая модель – аллельная – предполагает, что риск проявления признака (в нашем случае – абдоминальные осложнения) связан с наличием мутантного аллеля М, поэтому при расчёте отношения шансов OR частота аллеля дикого типа W принимается базовой и не оценивается ($OR=1$), а относительно неё вычисляется OR для М. Следующие 5 моделей оценивают вклад сочетаний аллелей в генотипах. Поскольку в большинстве случаев в популяциях преобладает аллель дикого типа, генотип W/W часто называют «обычным», а М/М – «редким». Кодоминантная модель предполагает, что гомозиготное состояние W/W, гетерозиготное W/M и гомозиготное M/M связаны, соответственно, с самым низким, средним и самым высоким риском проявления признака. Поэтому при расчёте OR гомозигота W/W выступает в качестве базовой и не оценивается ($OR=1$), а относительно неё рассчитываются эффекты отдельно генотипов W/R и R/R. Доминантная модель предполагает, что проявление признака определяется мутантным аллелем М, поэтому в оценке данной модели генотип W/W выступает в качестве базового, по отношению к которому рассчитывается OR для суммы генотипов, содержащих аллель М: (W/M + M/M). Рецессивная модель предполагает, что проявление признака определяется гомозиготным состоянием редкого М/М, поэтому в качестве базового генотипа используется сумма (W/W + W/R), относительно которой рассчитывается OR для М/М. Сверхдоминантная модель предполагает, что на проявление признака влияет гетерозиготное состояние гена, поэтому OR вычисляется для гетерозиготы W/M относительно базовой суммы гомозигот (W/W + M/M). Последняя из оцененных нами моделей – лог-аддитивная модель тренда – предполагает, что проявление признака связано с количеством аллеля М в генотипе. Она оценивается в ходе бинарной логистической регрессии, где

регрессором выступает генотип, а откликом – наличие (1) или отсутствие (0) признака. При этом генотипы кодируются так: W/W = 0, W/M = 1, M/M = 2.

Также в таблице 5.1.4 приведены значения информационного критерия Акаике (AIC), на который следует ориентироваться при выборе моделей для оценки влияния генотипов, где наиболее предпочтительной является модель с меньшим значением критерия. Для обеспечения равного масштаба изменчивости и сопоставимости значений AIC для генотипов и аллелей, функция правдоподобия LL при расчёте AIC была вдвое уменьшена (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88).*

Прежде чем перейти к характеристике моделей для обнаруженных потенциальных генов, оказывающих влияние на риск абдоминальных осложнений, необходимо отметить обнаруженную особенность в наборе данных. 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 (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на*

сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88).

Таблица 5.1.4 – Распределение аллелей, генотипов и модели наследования в группах пациентов с абдоминальными осложнениями и группе без абдоминальных осложнений

Ген /rsI D/ Пол имо рфизм	Модель (Информационный критерий Акаике)	Аллель или Генотип	Группа абдоминальных осложнений n=72 (%)	Группа без абдоминальных осложнений n=102 (%)	ОШ [95% ДИ]	p
<i>IL1β</i> / rs1143634 / (-511) G>A *						
	Аллельная (AIC=239,1)	G	104 (72,2)	160 (78,4)	1	0,183
		A	40 (27,8)	44 (21,6)	1,40 [0,85; 2,29]	
	Кодоминантная (AIC=237,9) *	GG	36 (50,0)	65 (63,7)	1	0,125
		GA	32 (44,4)	30 (29,4)	1,93 [1,01; 3,66]	
		AA	4 (5,6)	7 (6,9)	1,03 [0,28; 3,76]	
	Доминантная (AIC=236,8)	GG	36 (50)	65 (63,7)	1	0,072
		GA+AA	36 (50)	37 (36,3)	1,76 [0,95; 3,24]	
	Рецессивная (AIC=239,9)	GG+GA	68 (94,4)	95 (93,1)	1	0,728
		AA	4 (5,6)	7 (6,9)	0,80 [0,22; 2,84]	
	Сверхдоминантная (AIC=235,6)*	GG+AA	40 (55,6)	72 (70,6)	1	0,042
		GA	32 (44,4)	30 (29,4)	1,92 [1,02; 3,61]	
	Лог-аддитивная (AIC=238,3)	GG=0; GA=1; GG=2			1,39 [0,85; 2,27]	0,190

Продолжение таблицы 5.1.4						
IL6 / rs1800795 / (-174) C>G						
	Аллельная (AIC=239,6)	C	60 (41,7)	95 (46,6)	1	0,365
		G	84 (58,3)	109 (53,4)	1,22[0,79;1,88]	
	Кодоминантная (AIC=240,9)	CC	14 (19,4)	22 (21,6)	1	0,562
		CG	32 (44,4)	51 (50)	0,99 [0,44;2,20]	
		GG	26 (36,1)	29 (28,4)	1,41 [0,62;3,31]	
	Доминантная (AIC=239,9)	CC	14 (19,4)	22 (21,6)	1	0,733
		GG+CG	58 (80,6)	80 (78,4)	1,14[0,54;2,41]	
	Рецессивная (AIC=238,9)	CG+CC	46 (63,9)	73 (71,6)	1	0,284
		GG	26 (36,1)	29 (28,4)	1,42 [0,75;2,71]	
	Сверхдоминантная (AIC=239,5)	GG+CC	40 (55,6)	51 (50)	1	0,470
		CG	32 (44,4)	51 (50)	0,80[0,44;1,47]	
	Лог-аддитивная (AIC=239,2)	CC=0; CG=1; GG=2			1,22[0,79;1,85]	0,372
CXCL8 / rs4073 / (-251) A>T ?						
	Аллельная (AIC=238,7)	A	83 (57,6)	135 (66,2)	1	0,105
		T	61 (42,4)	69 (33,8)	1,44[0,93;2,23]	
	Кодоминантная (AIC=239,5)	AA	28 (38,9)	52 (51)	1	0,288
		AT	27 (37,5)	31 (30,4)	1,62 [0,81-3,23]	
		TT	17 (23,6)	19 (18,6)	1,66[0,75-3,70]	
	Доминантная (AIC=237,5)	AA	28 (38,9)	52 (51)	1	0,116
		AT +TT	44 (61,1)	50 (49)	1,63[0,89-3,02]	
	Рецессивная (AIC=239,4)	AA+ AT	55 (76,4)	83 (81,4)	1	0,425
		TT	17 (23,6)	19 (18,6)	1,35[0,65-2,82]	
	Сверхдоминантная (AIC=239,1)	AA+TT	45 (62,5)	71 (69,6)	1	0,328
		TA	27 (37,5)	31 (30,4)	1,37 [0,73-2,60]	
	Лог-аддитивная (AIC=238,0)	AA=0; AT=1; TT=2			1,33 [0,90-1,96]	0,150

Продолжение таблицы 5.1.4						
IL10 / rs1800872 / (-592) A>C						
	Аллельная (AIC=239,9)	A	113 (78,5)	165 (80,9)	1	0,581
		C	31 (21,5)	39 (19,1)	1,16[0,68;1,97]	
	Кодоминантная (AIC=241,6)	AA	44 (61,1)	67 (65,7)	1	0,823
		AC	25 (34,7)	31 (30,4)	1,23[0,64;2,35]	
		CC	3 (4,2)	4 (3,9)	1,14[0,24;5,35]	
	Доминантная (AIC=239,6)	AA	44 (61,1)	67 (65,7)	1	0,536
		AC+CC	28 (38,9)	35 (34,3)	1,22 [0,65; 2,28]	
	Рецессивная (AIC=240,0)	AA+AC	69 (95,8)	98 (96,1)	1	0,935
		CC	3 (4,2)	4 (3,9)	1,07 [0,23; 4,91]	
	Сверхдоминантная (AIC=239,7)	AA+CC	47 (65,3)	71 (69,6)	1	0,547
AC		25 (34,7)	31 (30,4)	1,22 [0,64; 2,32]		
Лог-аддитивная (AIC=239,7)	AA=0; AC=1; CC=2				1,16 [0,68; 1,97]	0,580
TLR3 / rs3775291 / Leu412Phe C>T						
	Аллельная (AIC=240,0)	C	99 (68,8)	142 (69,6)	1	0,864
		T	45 (31,3)	62 (30,4)	1,04[0,66;1,65]	
	Кодоминантная (AIC=240,0)	CC	34 (47,2)	45 (44,1)	1	0,356
		CT	31 (43,1)	52 (51,0)	0,79[0,42;1,48]	
		TT	7 (9,7)	5 (4,9)	1,85[0,54;6,35]	
	Доминантная (AIC=239,9)	CC	34 (47,2)	45 (44,1)	1	0,685
		CT+TT	38 (52,8)	57 (55,9)	0,88 [0,48; 1,62]	
	Рецессивная (AIC=238,5)	CC+CT	65 (90,3)	97 (95,1)	1	0,225
		TT	7 (9,7)	5 (4,9)	2,09 [0,64; 6,87]	
	Сверхдоминантная (AIC=239,0)	CC+TT	41 (56,9)	50 (49,0)	1	0,303
		CT	31 (43,1)	52 (51,0)	0,73 [0,40; 1,33]	
	Лог-аддитивная (AIC=240,0)	CC=0; CT=1; TT=2				1,05 [0,64; 1,71]

Продолжение таблицы 5.1.4						
TNF / rs1800629 / (-308) G>A						
	Аллельная (AIC=240,0)	G	124 (86,1)	173 (84,8)	1	0,734
		A	20 (13,9)	31 (15,2)	0,90[0,49; 1,65]	
	Кодоминантная (AIC=241,9)	GG	53 (73,6)	73 (71,6)	1	0,933
		GA	18 (25,0)	27 (26,5)	0,92[0,46; 1,84]	
		AA	1 (1,4)	2 (2,0)	0,69[0,06; 7,79]	
	Доминантная (AIC=239,9)	GG	53 (73,6)	73 (71,6)	1	0,767
		GA+AA	19 (26,4)	29 (28,4)	0,90 [0,46; 1,78]	
	Рецессивная (AIC=239,9)	GG+GA	71 (98,6)	100 (98)	1	0,776
		AA	1 (1,4)	2 (2,0)	0,70 [0,06; 7,92]	
	Сверхдоминантная (AIC=240,0)	GG+AA	54 (75,0)	75 (73,5)	1	0,827
		GA	18 (25,0)	27 (26,5)	0,93 [0,46; 1,85]	
	Лог-аддитивная (AIC=239,9)	GG=0; GA=1; GG=2			0,90 [0,48; 1,66]	0,730
APOE / rs429358 / Cys112Arg T>C						
	Аллельная (AIC=240,0)	T	131 (91,0)	184 (90,2)	1	0,808
		C	13 (9,0)	20 (9,8)	0,9[0,44; 1,90]	
	Кодоминантная (AIC=241,8)	TT	60 (83,3)	83 (81,4)	1	0,894
		TC	11 (15,3)	18 (17,6)	0,85 [0,37; 1,92]	
		CC	1 (1,4)	1 (1,0)	1,38 [0,08; 22,6]	
	Доминантная (AIC=239,9)	TT	60 (83,3)	83 (81,4)	1	0,739
		CT+CC	12 (16,7)	19 (18,6)	0,87[0,39;1,94]	
	Рецессивная (AIC=240,0)	TT+ TC	71 (98,6)	101 (99,0)	1	0,804
		CC	1 (1,4)	1 (1,0)	1,42 [0,09; 23,1]	
	Сверхдоминантная (AIC=239,8)	TT+CC	61 (84,7)	84 (82,3)	1	0,680
		TC	11 (15,3)	18 (17,6)	0,84 [0,37; 1,91]	
	Лог-аддитивная (AIC=240,0)	TT=0; TC=1; CC=2			0,92 [0,44; 1,89]	0,810

Продолжение таблицы 5.1.4						
FABP2 / rs1799883 / Ala54Thr T>C*						
	Аллельная (AIC=235,7)	T	44 (30,6)	94 (46,1)	1	0,004
		C	100 (69,4)	110(53,9)	1,94[1,24; 3,04]	
	Кодоминантная* (AIC=229,8)	TT	10 (13,9)	37 (36,3)	1	0,003
		TC	24 (33,3)	20 (19,6)	4,44[1,78; 11,1]	
		CC	38 (52,8)	45 (44,1)	3,12[1,37; 7,10]	
	Доминантная* (AIC=228,6)	TT	10 (13,9)	37 (36,3)	1	0,002
		TC+CC	62 (86,1)	65 (63,7)	3,53 [1,62; 7,70]	
	Рецессивная (AIC=238,7)	TT+ TC	34 (47,2)	57 (55,9)	1	0,261
		CC	38 (52,8)	45 (44,1)	0,28 [0,13; 0,62]	
	Сверхдоминантная (AIC=235,9)	TT+CC	48 (66,7)	82 (80,4)	1	0,042
		TC	24 (33,3)	20 (19,6)	2,05 [1,03; 4,10]	
	Лог-аддитивная (AIC=230,1)	TT =0; TC=1; CC=2			1,58 [1,08; 2,29]	0,015
NOS3 / rs1799983 / 894 G>T						
	Аллель (AIC=240,0)	G	102 (70,8)	141 (69,1)	1	0,731
		T	42 (29,2)	63 (30,9)	0,92[0,58; 1,47]	
	Кодоминантная (AIC=241,1)	GG	37 (51,4)	47 (46,1)	1	0,630
		GT	28 (38,9)	47 (46,1)	0,76 [0,40; 1,43]	
		TT	7 (9,7)	8 (7,8)	1,11 [0,37; 3,35]	
	Доминантная (AIC=239,5)	GG	37 (51,4)	47 (46,1)	1	0,490
		TG+TT	35 (48,6)	55 (53,9)	0,81 [0,44; 1,48]	
	Рецессивная (AIC=239,8)	GG+ GT	65 (90,3)	94 (92,2)	1	0,664
		TT	7 (9,7)	8 (7,8)	1,27 [0,44; 3,66]	
	Сверхдоминантная (AIC=239,1)	GG+TT	44 (61,1)	55 (53,9)	1	0,346
		TG	28 (38,9)	47 (46,1)	0,74 [0,40; 1,38]	
	Лог-аддитивная (AIC=239,9)	GG=0; GT=1; TT=2			0,92 [0,57; 1,47]	0,730

Продолжение таблицы 5.1.4						
VEGFA / rs699947 / (-2578) C>A						
	Аллель (AIC=239,9)	C	80 (55,6)	107 (52,5)	1	0,567
		A	64 (44,4)	97 (47,5)	0,88[0,58; 1,35]	
	Кодоминантная (AIC=240,6)	CC	25 (34,7)	28 (27,4)	1	0,501
		CA	30 (41,7)	51 (50,0)	0,66[0,33-1,33]	
		AA	17 (23,6)	23 (22,6)	0,83[0,36-1,89]	
	Доминантная (AIC=239,0)	CC	25 (34,7)	28 (27,4)	1	0,306
		CA+AA	47 (65,3)	74 (72,5)	0,71 [0,37-1,36]	
	Рецессивная (AIC=240,0)	CC+CA	55 (76,4)	79 (77,5)	1	0,870
		AA	17 (23,6)	23 (22,6)	1,06 [0,52-2,17]	
	Сверхдоминантная (AIC=238,8)	CC+AA	42 (58,3)	51 (50,0)	1	0,278
		CA	30 (41,7)	51 (50,0)	0,71 [0,39-1,31]	
	Лог-аддитивная (AIC=239,7)	CC=0; CA=1; AA=2				0,89 [0,59-1,35]
SERPINE1 / rs1799768 / (-675) 5G4G						
	Аллель (AIC=239,4)	5G	62 (43,1)	76 (37,3)	1	0,276
		4G	82 (56,9)	128(62,7)	0,79[0,51; 1,21]	
	Кодоминантная (AIC=240,8)	5G5G	16 (22,2)	16 (15,7)	1	0,528
		5G4G	30 (41,7)	44 (43,1)	0,68[0,30; 1,57]	
		4G4G	26 (36,1)	42 (41,2)	0,62[0,27; 1,45]	
	Доминантная (AIC=238,8)	5G5G	16 (22,2)	16 (15,7)	1	0,275
		5G4G+ 4G4G	56 (77,8)	86 (84,3)	0,65 [0,30; 1,41]	
	Рецессивная (AIC=239,6)	5G5G+ 5G4G	46 (63,9)	60 (58,8)	1	0,500
		4G4G	26 (36,1)	42 (41,2)	0,81[0,43; 1,50]	
	Сверхдоминантная (AIC=240,0)	5G5G+ 4G4G	42 (58,3)	58 (56,9)	1	0,847
		5G4G	30 (41,7)	44 (43,1)	0,94[0,51; 1,73]	
	Лог-аддитивная (AIC=235,0)	5G5G=0; 5G4G =1; 4G4G=2				0,80 [0,53; 1,22]

Примечание. * $p<0,05$; ** $p<0,05$; *** $p<0,001$; ? $0,05<p<0,10$.

Статистически значимыми маркёрами риска абдоминальных осложнений оказались два гена: *IL1 β* rs1143634 и *FABP2* rs1799883. Генотип GA rs1143634 гена *IL1 β* ассоциирован с риском развития абдоминальных осложнений, для которого отношение шансов составило 1,92 (95% ДИ от 1,02 по 3,61). Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* в качестве предиктора риска абдоминальных осложнений может рассматриваться в кодоминантной и доминантной моделях, которые близки как по величине р-значения (0,003 и 0,002 соответственно), так и по AIC (229,8 и 228,6). В целом анализ полученных данных указал на то, что риск развития абдоминальных осложнений связан с наличием в геноме мутантного аллеля С, который, вероятно, является доминантным: для доминантной модели отношение шансов составило 3,53 (95% ДИ от 1,62 по 7,70) (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. *Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2023;27(4):77-88).

Полиморфизм rs4073 гена *CXCL8* не проявился в качестве значимого маркёра абдоминальных осложнений, но продемонстрировал достаточно низкие р-значения для моделей, где в качестве предиктора риска выступал мутантный аллель Т. Проверка данной гипотезы требует проведения дальнейших исследований с увеличением объема выборки.

В последнее время в литературных источниках уделяется большое внимание проблемам развития осложнений после кардиохирургических операций и определению генетической предрасположенности к их развитию [Dumenu L. et al., 2021]. Однако исследования и публикации, оценивающие генетические предикторы осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце, отсутствуют. Для поиска потенциальных генов, ответственных за развитие абдоминальных осложнений, нами были установлены факторы риска абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования и коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения [Белов

Д.В. и др., 2019; Белов Д.В. и др., 2020]. Ведущими оказались применение экстракорпоральной мембранной оксигенации, внутриаортальной баллонной контрпульсации, острой сердечной недостаточности, острого периоперационного инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза, продолжительности искусственного кровообращения более 125 минут, необходимости в выполнении рестернотомии в послеоперационном периоде, развитии фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде. Данные факторы риска путем централизации кровообращения за счет снижения циркулирующего объема крови и сердечного выброса, а также развития системной воспалительной реакции обуславливают нарушение мезентериальной перфузии, что является основной причиной осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце. Кроме инициации развития осложнений органов брюшной полости, висцеральная ишемия может играть даже более важную роль как в послеоперационном периоде, так и в других критических состояниях, являясь активатором синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и полиорганной недостаточности. Так, нарушения кишечного барьера на фоне недостаточной перфузии приводят к транслокации микроорганизмов, бактериальных антигенов в кровоток и их взаимодействию с иммунной системой, активируя ССВО. В связи с чем для поиска потенциальных генетических предикторов абдоминальных осложнений была проведена оценка роли генов, ответственных за развитие полиорганной недостаточности, системной воспалительной реакции и функционирования кишечной стенки в патогенезе абдоминальных осложнений (*данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88*).

Из таблицы 5.1.4 видно, что для двух генов *CXCL8* и *FABP2* имелись статистически значимые различия. Подобные отклонения, особенно в контрольных популяциях здоровых людей, могут указывать на ошибки генотипирования и используются в качестве одного из быстрых тестов на их обнаружение. Однако

отклонения могут возникать также вследствие множества других причин: действия отбора, изменчивости числа копий гена, инбридинга и субструктурирования популяции [Chen B. et al., В 2017]. Поскольку в нашем случае исследовались не здоровые люди, а пациенты, перенесшие операции на сердце, полагаем, что мы имеем дело именно с последней причиной, т.е. особенностью выборки лиц, попавших в исследование. Поэтому наиболее вероятной интерпретацией отклонения от частот Хайди-Вайнберга является участие данных генов в формировании нарушений в организме, приведших к операции на сердце. Сравнение наблюдаемых частот f с ожидаемыми равновесными $\hat{f}$ показало, что для гена *CXCL8* наблюдался избыток гомозигот (АА: $f=80$, $\hat{f}=68,3$; ТТ: $f=36$, $\hat{f}=24,3$) и недостаток гетерозигот (АТ: $f=58$, $\hat{f}=81,4$). Для гена *FABP2* также наблюдался избыток гомозигот (ТТ: $f=47$, $\hat{f}=27,4$; СС: $f=83$, $\hat{f}=63,4$) и двукратный недостаток гетерозигот (ТС: $f=44$, $\hat{f}=83,3$), но при этом частота в выборке мутантного аллеля С превышала частоту аллеля дикого типа Т. Это указывает на сильную вовлечённость работы гена *FABP2* в формирование риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (данный фрагмент был опубликован Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):77-88).

Таким образом, с риском развития абдоминальных осложнений ассоциированы два гена: *IL1β* rs1143634 и *FABP2* rs1799883. Значимыми маркерами риска абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения являются генотип GA rs1143634 гена *IL1β* (сверхдоминантная модель) и генотип ТС и СС rs1799883 гена *FABP2* (кодминантная и доминантная модель).

5.2. Моделирование риска абдоминальных осложнений на основе генетических данных

Работа по построению генетической модели прогноза риска абдоминальных осложнений включала в себя несколько этапов. На первом этапе нами было проведено автоматическое нахождение лучших моделей с использованием алгоритма всестороннего поиска (Exhaustive search) в порядке увеличения сложности моделей: от одного гена до сочетания трёх генов. Характеристики полученных моделей представлены в верхней части таблицы 5.2.1 и на рисунке 5.2.1.

Наилучшей простой одногенной моделью была модель с геном *FABP2* rs1799883 в качестве предиктора, что было ожидаемым, поскольку данный ген сильнее всего и статистически значимо проявился ранее в анализе отдельных однонуклеотидных полиморфизмов. Напомним, что тогда по величине отношения шансов и информационному критерию Акаике наиболее состоятельной оказалась модель доминирования, связанная с наличием в геноме мутантного аллеля С; для обладателей данного аллеля (генотипы ТС и СС) шансы развития послеоперационных абдоминальных осложнений были в 3,5 раза выше по сравнению с гомозиготным по предковому аллелю генотипом ТТ: $OR=3,53$ (95% ДИ от 1,62 по 7,70), $p=0,002$. Примечательно, что для данного простого случая модель MDR-анализа показала в точности такое же значение отношения шансов (3,53), тогда как статистическая значимость оказалась даже выше ввиду другого способа расчёта по модели ($p=0,001$).

В принятом для техники MDR графическом сопровождении результатов моделирования, представленном на рисунке 5.2.1а, описанная ситуация с риском абдоминальных осложнений для обладателей аллеля С выглядит как тёмно-серые ячейки повышенного риска для генотипов ТС и СС и светло-серые ячейки пониженного риска для генотипа ТТ.

Таблица 5.2.1 – Характеристика моделей прогноза развития абдоминальных осложнений по результатам MDR-анализа ($n_{\text{Основная группа}}=72$, $n_{\text{Группа сравнения}}=102$)

Модель	Чувствительность, % Специфичность, % [95% ДИ] Диагностическая эффективность	Отношение шансов OR [95% ДИ]	Значимость Модели	Надёжность модели в кросс- проверке
Модели автоматического построения при всестороннем поиске				
<i>FABP2</i> rs1799883	86,1 [76,8; 92,6] 36,3 [27,4; 45,9] 61,2	3,53 [1,62; 7,70]	$\chi^2_{(1)}=10,73$ $p=0,001$	9 /10
<i>FABP2</i> rs1799883 + <i>NOS3</i> rs1799983	62,5 [51,0; 73,0] 62,7 [53,1; 71,7] 62,6	2,81 [1,50; 5,24]	$\chi^2_{(1)}=10,78$ $p=0,001$	3 /10
<i>SERPINE1</i> rs1799768 + <i>IL6</i> rs1800795 + <i>CXCL8</i> rs4073	80,6 [70,3; 88,4] 57,8 [48,2; 67,1] 69,2	5,68 [2,81; 11,49]	$\chi^2_{(1)}=25,55$ $p<0,001$	2 /10
Модель «Повреждение энтероцитов»				
<i>FABP2</i> rs1799883 + <i>CXCL8</i> rs4073 + <i>IL1β</i> rs1143634 + <i>IL6</i> rs1800795	69,4 [58,2; 79,2] 78,4 [69,7; 85,6] 73,9	8,26 [4,15; 16,45]	$\chi^2_{(1)}=39,88$ $p<0,001$	10 /10
Модель «Сосудистые факторы риска»				
<i>NOS3</i> rs1799983 + <i>SERPINE1</i> rs1799768 + <i>IL6</i> rs1800795	59,7 [48,2; 70,5] 68,6 [59,2; 77,0] 64,2	3,24 [1,73; 6,09]	$\chi^2_{(1)}=13,83$ $p<0,001$	10 /10
Итоговая модель				
<i>FABP2</i> rs1799883 + <i>CXCL8</i> rs4073 + <i>IL1β</i> rs1143634 + <i>IL6</i> rs1800795 + <i>NOS3</i> rs1799983+ <i>SERPINE1</i> rs1799768	98,6 [93,7; 99,8] 84,3 [76,3; 90,4] 91,46	381,6 [49,4; 2948,5]	$\chi^2_{(1)}=116,1$ $p<0,001$	10 /10

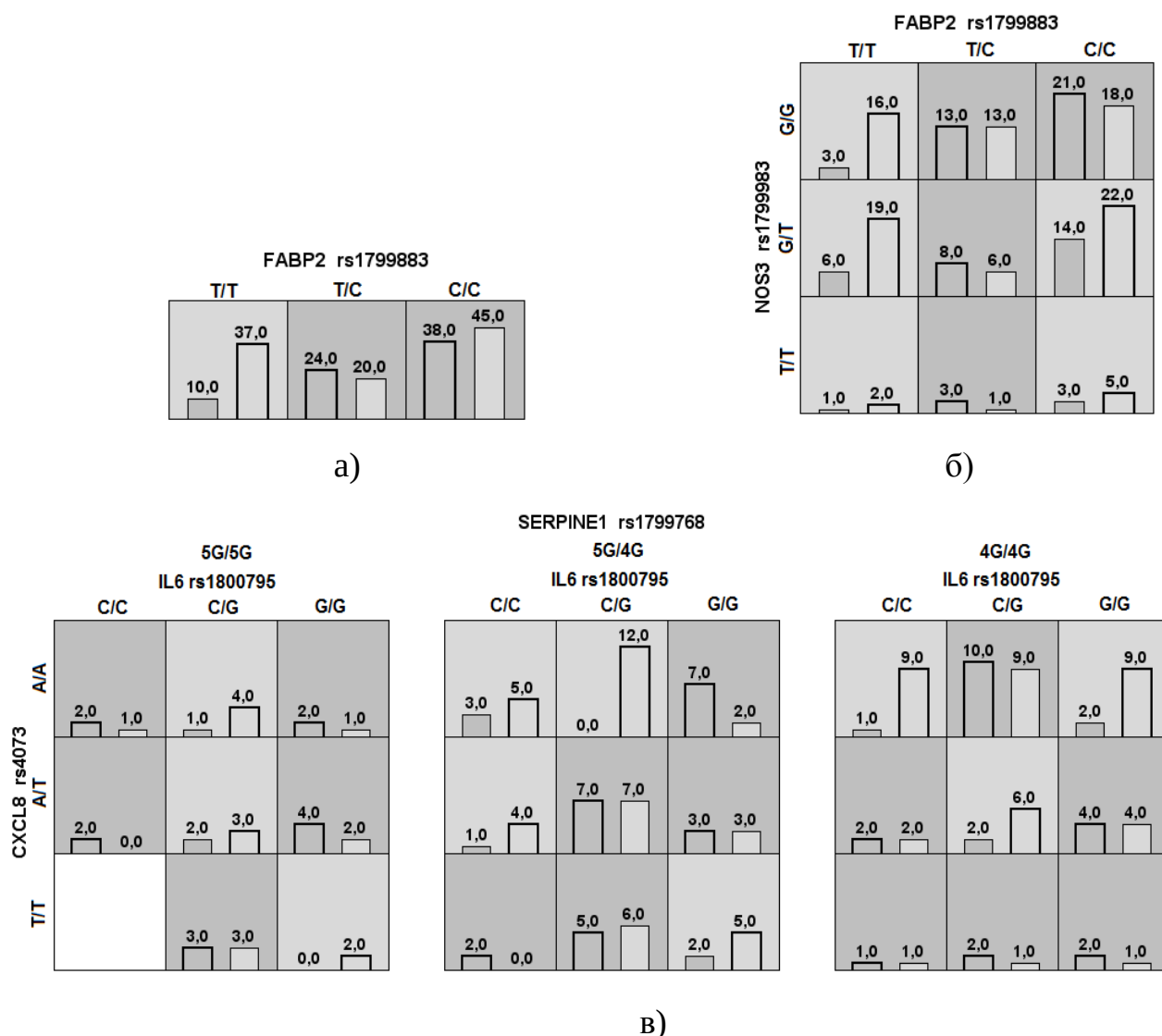


Рисунок 5.2.1 – Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для моделей автоматического построения: а) одногенная модель, б) – двухгенная модель, в) – трёхгенная модель. Столбцы слева – количество пациентов в группе абдоминальных осложнений, столбцы справа – число пациентов в группе сравнения; темно-серые ячейки – комбинации повышенного риска, светло-серые – пониженного риска, белые – сочетание комбинаций генотипов отсутствуют

Из таблицы 5.2.1 видно, что прогностическая модель на основе только гена *FABP2* rs1799883 имела хорошую поддержку по результатам 10-кратной перекрёстной проверки: 9 из 10. Однако она характеризовалась низкой

диагностической эффективностью (61,2), ставшей следствием сочетания высокой чувствительности (86,1%) и крайне низкой специфичности (36,3%). Последнее означает, что при использовании данной модели на практике будет правильно выявляться большинство лиц с риском абдоминальных осложнений, однако у 100-36,3=63,7% лиц без риска абдоминальных осложнений модель будет констатировать его наличие.

Следующей автоматически найденной моделью было сочетание генов «*FABP2* rs1799883 + *NOS3* rs1799983». Из представленных характеристик модели видно, что она имела практически такую же диагностическую эффективность (62,6), которая обеспечивалась близкими значениями чувствительности (62,5%) и специфичности (62,7%). Как видно из рисунка 5.2.1.б, добавление сочетания с предковым генотипом GG практически не влияло на описанную выше ситуацию с геном *FABP2* rs1799983, а для обладателей аллеля Т (генотипы GT и TT) модифицировало её в сторону снижения риска развития абдоминальных осложнений у гомозигот CC по гену *FABP2* rs1799883 (протекторные комбинации). Несмотря на высокую статистическую значимость, данная двухгенная модель не превосходила по качеству одногенную, а в кросс-проверке показала крайне низкую надёжность: 3 из 10. Это означает, что в 7 случаях случайного разбиения данных из 10 расчёты по модели статистически значимо отличались от результатов анализа всех имеющихся данных и только в 3 случаях не противоречили им.

Последней автоматически найденной моделью была комбинация из трёх генов «*SERPINE1* rs1799768 + *IL6* rs1800795 + *CXCL8* rs4073», т.е. данная модель комбинировала в фактор риска абдоминальных осложнений совсем другие гены, из которых 2 были представлены цитокинами. Она имела высокую чувствительность (80,6%), невысокую специфичность (57,8%), была высоко статистически значимой, однако абсолютно ненадёжной (2/10).

Таким образом, 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 5.2.2.

Он построен с использованием техники информационного анализа, в котором единицей измерения является энтропия Шеннона – количественная мера неопределённости случайных величин (аналогично дисперсии в классической статистике), а степень изменения энтропии оценивается информационным выигрышем (Information gain), представляющим собой расстояние между двумя вероятностными распределениями: при учёте информации о данной части системы и при её отсутствии. Структурно граф представлен вершинами и рёбрами, в нашем случае – соответственно генами и их взаимодействием. При этом и вершины, и рёбра графа снабжены значениями определяемого ими информационного выигрыша (в %); они интерпретируются как вклады самих генов и вклады парных (двухгенных) взаимодействий между ними в суммарную энтропию системы. Так, например, рисунок 5.2.2 показывает, что среди всех изученных генов наибольшим вкладом в суммарную неопределённость системы обладал ген *FABP2* rs1799883: он связывал 5,08% общей энтропии, а наименьшим вкладом обладал ген *TNF* rs1800629 с информационным выигрышем всего в 0,06%.

Как уже отмечалось выше, большим преимуществом техники MDR является неиерархичность моделей, т.е. возможность учёта взаимодействий генов в случаях, когда каждый из них в отдельности не демонстрирует риска интересующего события. В нашем случае таким примером является взаимодействие генов *NOS3* rs1799983 и *IL-6* rs1800795: суммарный их вклад их полиморфных вариантов в энтропию составляет $0,38+0,48=0,86\%$, тогда как взаимодействие – $1,96\%$, т.е. в 2,3 раза больше.

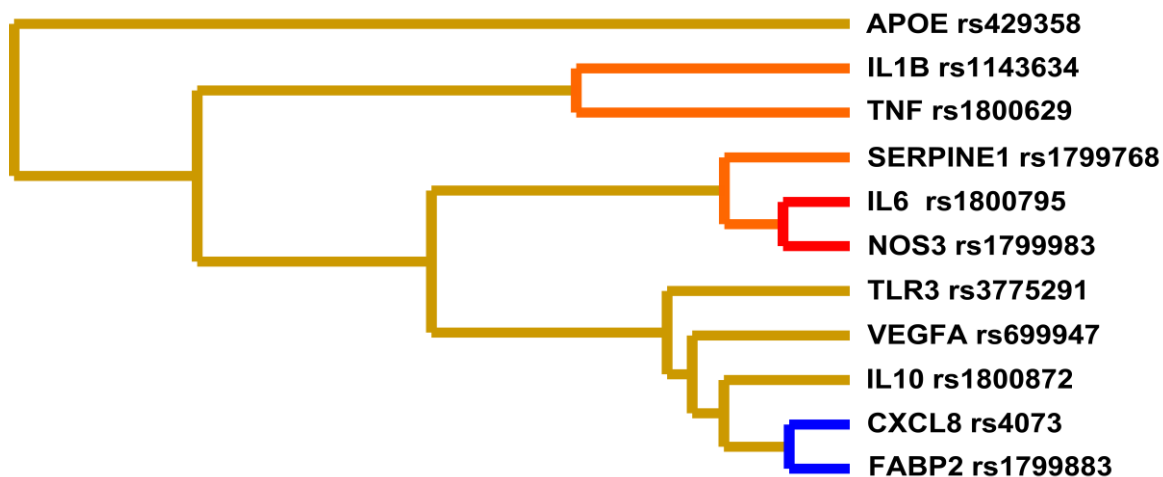
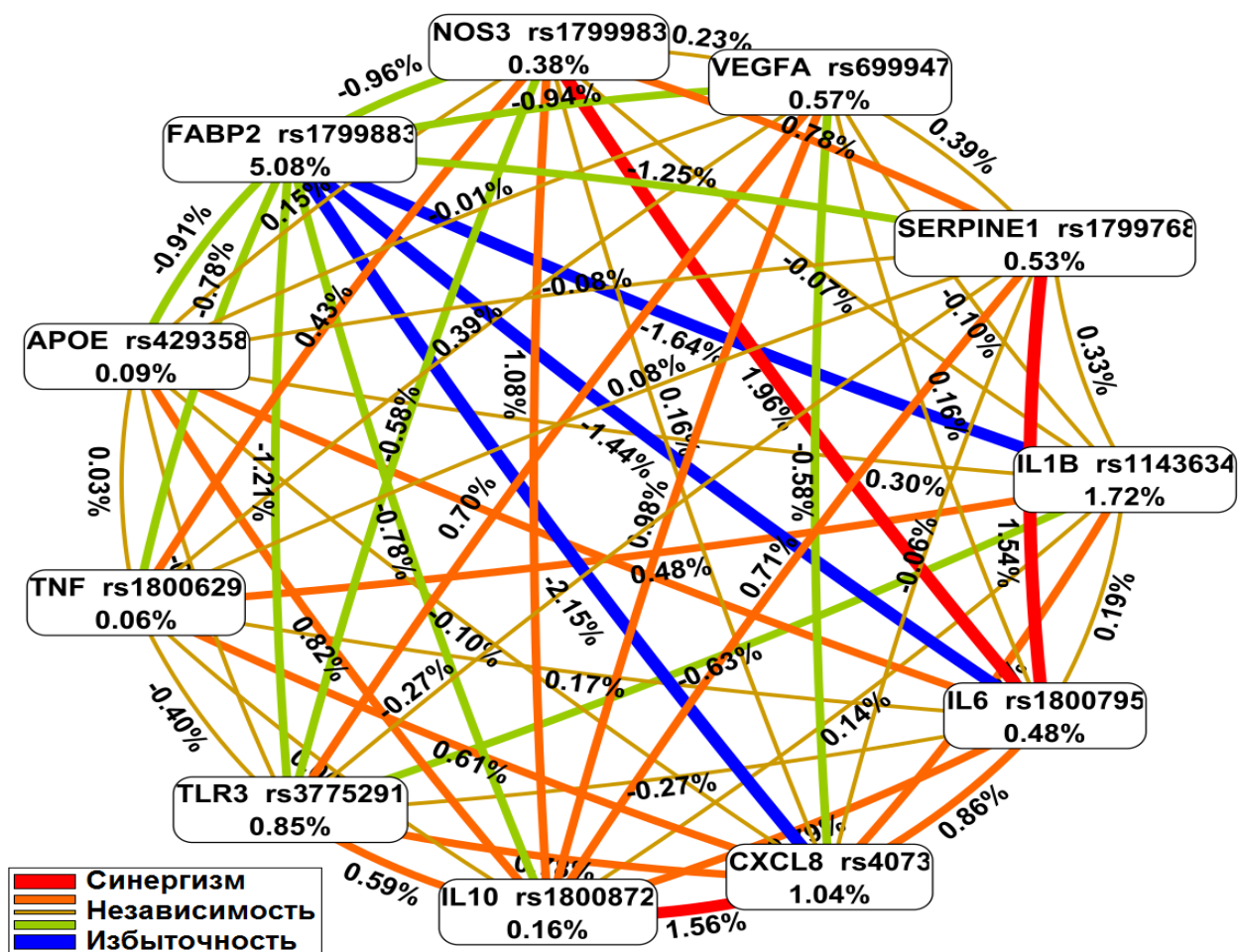


Рисунок 5.2.2 – Граф энтропии (сверху) и дендрограмма сходства (снизу) для оценки вклада генов и их взаимодействий в риск абдоминальных осложнений

На рисунке 5.2.2 рёбра графа имеют разную толщину – в зависимости от абсолютного значения информационного выигрыша, а также разный цвет – в

зависимости от направления вклада в энтропию системы. Оранжевым и красным цветами обозначены связи с положительным вкладом, указывающим 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, указывающим 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, т.е. о независимом и слабом действии соответствующих генов на признак.

Результаты информационного анализа рассматриваемой системы хорошо согласуются с полученными ранее выводами и результатами автоматического поиска моделей. Так, например, 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 и дендрограммы сходства позволяет выделить 2 группы показателей. Во-первых, это «*FABP2* rs1799883 + *CXCL8* rs4073», сюда же входят *IL1 β* rs1143634 и *IL6* rs1800795. Данный паттерн показателей хорошо заметен сильными характеризующимися избыточностью рёбрами синего цвета на рисунке и имеет хорошее биологическое объяснение.

Ранее нами было показано, что FABP2 является выраженным биохимическим маркером, уровень которого был повышен у пациентов с некрозом слизистой оболочки кишечной стенки, особенно – у пациентов с АО. Поэтому 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* + *IL1β* + *IL6*» в связи между собой и с FABP2 также логично и отражает воспалительный процесс, происходящий в условиях повреждения энтероцитов, маркером которого является белок FABP2. Поскольку в формировании воспаления участвуют продукты всех трёх цитокинов, информация о любом из них является избыточной для оценки риска абдоминальных осложнений, поэтому соответствующие рёбра и отображаются синим цветом на рисунке 5.2.2. Учитывая всё вышеизложенное, данную генетическую модель следует назвать «Повреждение энтероцитов». На рисунке 5.2.3а она выделена в отдельный граф, а в таблице 5.2.1 приведены её характеристики.

Вторая группа показателей формирует компактный кластер на дендрограмме сходства рисунка 5.2.2. и 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, полученному из базы данных KEGG, *SERPINE1* вовлечён вместе с *IL6* и *CXCL8* в так называемый «профиль секреторного фенотипа», ассоциированного со старением клетки (SASP), 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. Графически она представлена на рисунке 5.2.3.б и демонстрирует исключительно неаддитивное – взаимное эпистатическое влияние генов на риск развития абдоминальных осложнений. Характеристика данной модели также представлена в таблице 5.2.1.

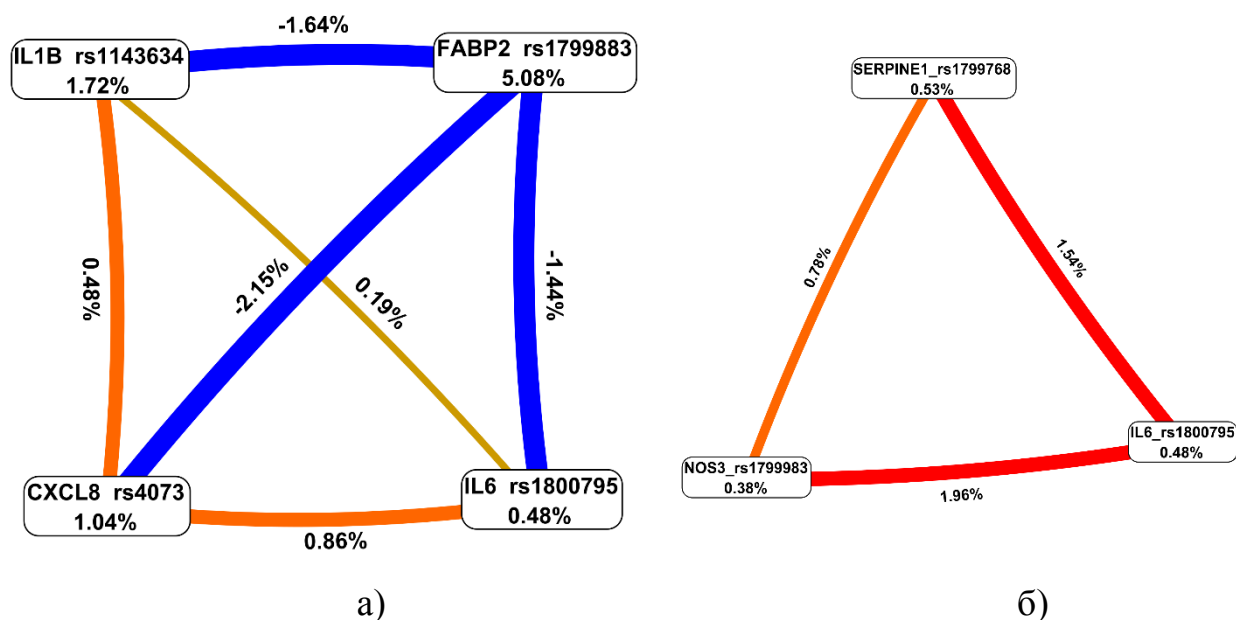


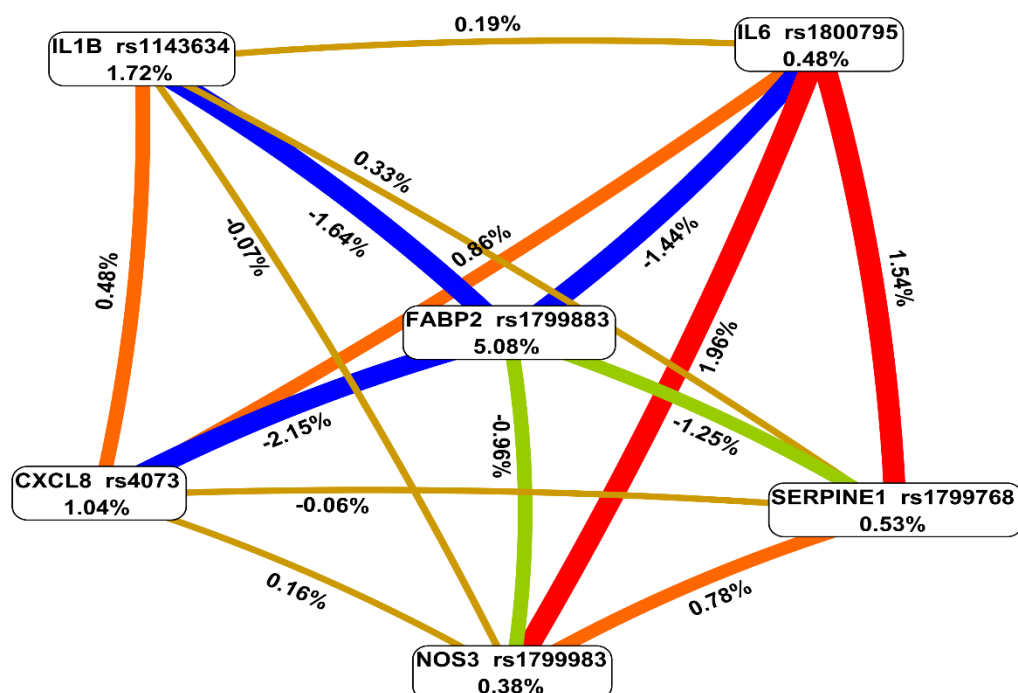
Рисунок 5.2.3 – Графы энтропии для двух моделей взаимодействия генов при формировании риска абдоминальных осложнений: а – модель «Повреждение энтероцитов», б – модель «Сосудистые факторы риска». Метод укладки графов – алгоритм Камады-Кавай

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. Пока нельзя однозначно указать на биологические механизмы реализации этой модели в выборке наших пациентов: возможно, что у части пациентов абдоминальные осложнения реализовывались преимущественно по одной модели, у другой части – по другой, а возможно, имело место сочетание обоих путей у некоторых пациентов. Тем не менее полученная итоговая модель имеет хорошее обоснование и позволяет с высокой вероятностью прогнозировать риск развития абдоминальных осложнений. Графически она представлена на рисунке 5.2.4, а характеристики были даны в нижней части таблицы 5.2.1.

Представленные на рисунке 5.2.4 графы итоговой модели абсолютно идентичны с точки зрения значений информационного выигрыша в вершинах и рёбрах. Рисунок 5.2.4а изображает один из вариантов укладки графа по силовому алгоритму Камады-Кавай [Kamada T. et al., 1989]. Этот «пружинный» алгоритм является итерационным и в разных решениях может сходиться к несколько отличным графам. В большинстве случаев у нас получался граф с исключительно периферийным расположением вершин, однако в некоторых реализациях один полиморфный ген оказывался в центре: либо *CXCL8*, либо *FABP2* – как на этом рисунке. Мы считаем такую укладку графа интересной, поскольку она подчёркивает центральное место гена *FABP2* в формировании риска абдоминальных осложнений, что было показано как при анализе отдельных моделей для генов с использованием пакета SNPStats, а также в данном разделе, так и в анализе биохимических маркёров риска по белку FABP2.

а)



б)

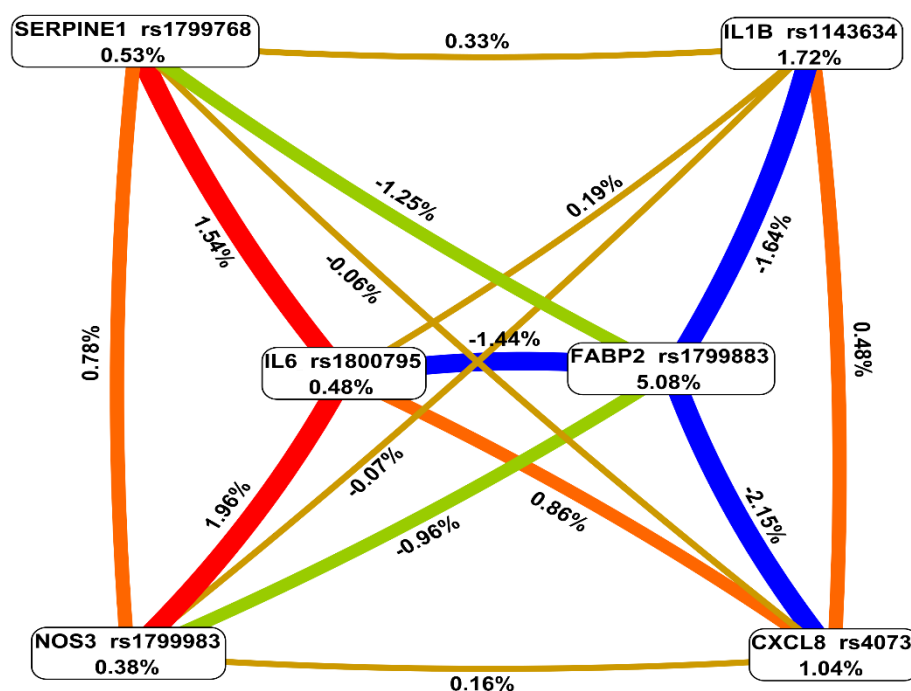


Рисунок 5.2.4 – Графы энтропии взаимодействия генов для итоговой модели формирования риска абдоминальных осложнений: а – вариант автоматической укладки графа по алгоритму Камады-Кавай, б – граф предлагаемой модели

Также можно отметить, что вариант гена интерлейкина *IL6* (rs1800795) вошёл сразу в обе рассмотренные нами на предыдущем этапе модели: и в модель «Повреждение энтероцитов», и в модель «Сосудистые факторы риска». Таким

образом, связь данного интерлейкина с *FABP2* можно рассматривать в качестве «мостика», соединяющего графы двух этих моделей, что также представляется обоснованным.

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 5.2.2. представлено решающее правило для данной модели, позволяющее отнести пациента к группе риска (1) развития абдоминальных осложнений или отсутствия такового (0) на основании генетической информации по 6 полиморфным генам.

Таблице 5.2.2 – Решающее правило «если, то» для итоговой модели прогноза риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений по генетическим показателям

ЕСЛИ	И	И	И	И	И	ТО
<i>FABP2</i> rs1799883	<i>IL1β</i> rs1143634	<i>CXCL8</i> rs4073	<i>IL6</i> rs1800795	<i>NOS3</i> rs1799983	<i>SERPINE1</i> rs1799768	Риск =
CC	AA	AA	CG	GG	4G4G	1
CC	AA	AA	CG	GT	4G4G	0
CC	AA	AA	GG	GT	4G4G	0
CC	AA	AA	CC	GT	4G4G	0
CC	AA	AA	CC	TT	5G5G	1
CC	AA	AT	CG	GG	5G4G	0
CC	GA	AA	CG	GG	4G4G	1
CC	GA	AA	CG	GG	5G4G	0
CC	GA	AA	CG	GT	4G4G	1
CC	GA	AA	CG	GT	5G5G	0
CC	GA	AA	CG	TT	4G4G	0
CC	GA	AA	CG	TT	5G5G	1
CC	GA	AA	GG	GG	5G5G	1
CC	GA	AA	GG	GG	5G4G	0
CC	GA	AA	GG	GT	5G4G	1

Продолжение таблицы 5.2.2						
CC	GA	AA	CC	GG	5G4G	0
CC	GA	AT	CG	GG	4G4G	1
CC	GA	AT	CG	GT	4G4G	0
CC	GA	AT	CG	GT	5G5G	1
CC	GA	AT	CG	GT	5G4G	1
CC	GA	AT	CG	TT	5G4G	0
CC	GA	AT	CC	GT	5G5G	1
CC	GA	TT	CG	GG	5G5G	1
CC	GA	TT	CG	GG	5G4G	0
CC	GA	TT	CG	GT	5G5G	0
CC	GA	TT	CC	TT	4G4G	1
CC	GG	AA	CG	GG	4G4G	1
CC	GG	AA	CG	GT	5G5G	0
CC	GG	AA	CG	GT	5G4G	0
CC	GG	AA	GG	GG	4G4G	0
CC	GG	AA	GG	GG	5G5G	1
CC	GG	AA	GG	GG	5G4G	1
CC	GG	AA	GG	GT	4G4G	0
CC	GG	AA	GG	GT	5G4G	1
CC	GG	AA	GG	TT	5G5G	0
CC	GG	AA	CC	GG	5G4G	1
CC	GG	AA	CC	GT	4G4G	0
CC	GG	AA	CC	GT	5G4G	1
CC	GG	AA	CC	TT	5G5G	0
CC	GG	AT	CG	GG	4G4G	0
CC	GG	AT	CG	GG	5G4G	1
CC	GG	AT	CG	GT	5G5G	0
CC	GG	AT	CG	GT	5G4G	1
CC	GG	AT	GG	GG	4G4G	1
CC	GG	AT	GG	GG	5G4G	1
CC	GG	AT	GG	GT	5G5G	0
CC	GG	AT	GG	GT	5G4G	1
CC	GG	AT	CC	GG	4G4G	0
CC	GG	AT	CC	GG	5G5G	1
CC	GG	AT	CC	GG	5G4G	0
CC	GG	AT	CC	GT	5G4G	0

Продолжение таблицы 5.2.2						
CC	GG	TT	CG	GG	5G5G	1
CC	GG	TT	CG	GG	5G4G	1
CC	GG	TT	CG	GT	4G4G	1
CC	GG	TT	GG	GG	5G4G	1
CC	GG	TT	GG	TT	4G4G	0
TC	AA	AA	GG	GT	4G4G	1
TC	GA	AA	CG	GG	4G4G	1
TC	GA	AA	CG	GT	5G4G	0
TC	GA	AA	CC	GG	4G4G	0
TC	GA	AA	CC	GT	5G4G	1
TC	GA	AT	CG	GG	5G4G	1
TC	GA	AT	CG	GT	5G5G	1
TC	GA	AT	GG	GG	4G4G	1
TC	GA	AT	GG	GG	5G5G	1
TC	GA	AT	CC	TT	4G4G	1
TC	GA	TT	CG	GG	5G4G	1
TC	GA	TT	CG	GT	5G4G	0
TC	GA	TT	CG	TT	4G4G	1
TC	GG	AA	CG	GG	4G4G	0
TC	GG	AA	CG	GT	4G4G	0
TC	GG	AA	GG	GG	4G4G	1
TC	GG	AA	GG	GG	5G4G	1
TC	GG	AA	CC	GG	4G4G	0
TC	GG	AA	CC	GG	5G5G	1
TC	GG	AA	CC	GG	5G4G	0
TC	GG	AT	CG	GG	5G4G	1
TC	GG	AT	CG	GT	4G4G	0
TC	GG	AT	CG	GT	5G4G	0
TC	GG	AT	GG	GT	4G4G	1
TC	GG	AT	GG	GT	5G4G	1
TC	GG	AT	CC	GT	5G4G	1
TC	GG	TT	CG	TT	5G4G	1
TC	GG	TT	GG	GG	5G5G	0
TC	GG	TT	GG	GG	5G4G	0
TC	GG	TT	GG	GT	4G4G	1
TC	GG	TT	GG	GT	5G4G	0

Продолжение таблицы 5.2.2						
TC	GG	TT	GG	TT	5G5G	0
TC	GG	TT	CC	GG	5G4G	1
TT	AA	AA	GG	GT	4G4G	0
TT	AA	AT	CG	GG	4G4G	0
TT	AA	AT	GG	GT	5G5G	1
TT	GA	AA	CG	GG	5G4G	0
TT	GA	AA	CG	GT	4G4G	1
TT	GA	AA	CG	GT	5G4G	0
TT	GA	AA	CC	GG	4G4G	0
TT	GA	AT	CG	GT	5G5G	0
TT	GA	AT	GG	GG	5G5G	1
TT	GA	AT	GG	GG	5G4G	0
TT	GA	AT	GG	GT	4G4G	0
TT	GA	AT	GG	GT	5G4G	0
TT	GA	AT	CC	GG	4G4G	1
TT	GA	AT	CC	TT	4G4G	0
TT	GA	TT	CG	GT	5G5G	0
TT	GA	TT	GG	GG	5G4G	1
TT	GA	TT	CC	GT	5G4G	1
TT	GG	AA	CG	GG	4G4G	0
TT	GG	AA	CG	GG	5G5G	0
TT	GG	AA	CG	GG	5G4G	0
TT	GG	AA	CG	GT	4G4G	0
TT	GG	AA	CG	GT	5G4G	0
TT	GG	AA	GG	GT	4G4G	0
TT	GG	AA	CC	GG	4G4G	0
TT	GG	AA	CC	GT	4G4G	1
TT	GG	AA	CC	GT	5G4G	0
TT	GG	AA	CC	TT	4G4G	0
TT	GG	AT	CG	GG	4G4G	0
TT	GG	AT	CG	GG	5G4G	0
TT	GG	AT	CG	GT	4G4G	0
TT	GG	AT	GG	GT	4G4G	0
TT	GG	AT	GG	GT	5G5G	1
TT	GG	AT	CC	GT	5G4G	0
TT	GG	TT	CG	GG	4G4G	0

Продолжение таблицы 5.2.2						
ТТ	GG	ТТ	CG	GG	5G4G	0
ТТ	GG	ТТ	CG	GT	5G4G	0
ТТ	GG	ТТ	CG	ТТ	5G4G	1
ТТ	GG	ТТ	GG	GT	5G4G	0
ТТ	GG	ТТ	CC	GG	4G4G	0

Примечание: 0 – отсутствие риска, 1 – высокий риск

С использованием техники MDR изучен вклад 11 полиморфных генов и их взаимодействий в риск развития послеоперационных абдоминальных осложнений. Предложена высоко статистически значимая ($p < 0,001$) модель с поддержкой в 10-кратной перекрёстной проверке 10 из 10: «*FABP2* rs1799883 + *CXCL8* rs4073 + *IL1β* rs1143634 + *IL6* rs1800795 + *NOS3* rs1799983 + *SERPINE1* rs1799768». Решающее правило «если, то» данной модели позволяет прогнозировать риск развития АО с чувствительностью 98,6% (95% ДИ от 93,7 по 99,8) и специфичностью 84,3% (95% ДИ от 73,6 по 90,4). Шансы иметь осложнения у рассчитанных по модели обладателей сочетаний аллелей вариантов 6 генов были в 381 раз выше, чем у обладателей других сочетаний: $OR=381,6$ (95% ДИ от 49,4 по 2948,5).

5.3. Взаимосвязь между концентрацией биохимических показателей и генотипом

Проведено проспективное исследование взаимосвязи между концентрацией биохимических показателей и генотипом пациента. Изучены показатели 45 пациентов. В анализе данных использовались методы описательной статистики и выборочных сравнений. Для биохимических показателей рассчитывали медианы с квантилями, а также средние значения с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), полученным процедурой бутстрэпа (метод процентилей, $n=99999$). В последнем случае данные предварительно преобразовывали по Боксу – Коксу, а после расчётов ретрансформировали в исходную шкалу концентраций. Предварительное сравнение генотипов по концентрациям биохимических показателей проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а окончательное – в ходе однофакторного дисперсионного анализа на преобразованных по Боксу-Коксу данных с последующим расчётом попарных апостериорных сравнений по Тьюки. Расчёты

выполнены в пакете PAST (v. 4.13). Для моделирования риска повышенного содержания показателя на основе сочетания генотипов использовали технику MDR с получением решающих правил вида «если – то». Статистическую значимость полученной модели оценивали критерием Стьюдента в модификации Уэлча по преобразованным данным, а её надёжность – по результатам 10-кратной перекрёстной проверки. Расчёты и графические построения выполнены в пакете MDR (v. 3.0.2). Во всех случаях статистически значимыми считали эффекты при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$.

Поскольку биохимические показатели часто имеют распределения, отличные от нормального, на первом этапе для сравнения генотипов использовался свободный от распределения ранговый критерий Краскела-Уоллиса. Результаты этого анализа представлены в таблице 5.3.1. Из неё видно, что сильных эффектов не наблюдалось, а при использовании поправок на множественность сравнений типа Бонферрони, даже слабые различия по концентрации D-лактата становились статистически незначимыми.

Таблица 5.3.1 – Различия между генотипами по уровням биохимических показателей: *H*-критерий Краскела-Уоллиса ($df=2$) и оценка статистической значимости p

Ген	Биохимический показатель			
	I-FABP	Эндотелин-1	LBP	D-лактат
<i>IL1β</i> / rs1143634	0,86 $p=0,649$	3,12 $p=0,210$	2,86 $p=0,239$	0,38 $p=0,827$
<i>IL6</i> / rs1800795	1,89 $p=0,389$	0,20 $p=0,905$	4,02 $p=0,134$	2,05 $p=0,358$
<i>CXCL8</i> / rs4073	1,55 $p=0,462$	1,93 $p=0,380$	3,22 $p=0,200$	0,20 $p=0,906$

Продолжение таблицы 5.3.1				
<i>IL10</i> / rs1800872	0,46 <i>p</i> =0,788	3,58 <i>p</i> =0,167	2,95 <i>p</i> =0,229	6,06 <i>p</i> =0,048*
<i>TLR3</i> / rs3775291	0,76 <i>p</i> =0,683	0,36 <i>p</i> =0,836	1,66 <i>p</i> =0,437	2,09 <i>p</i> =0,351
<i>TNF</i> / rs1800629	2,09 <i>p</i> =0,351	2,92 <i>p</i> =0,232	1,25 <i>p</i> =0,534	1,09 <i>p</i> =0,580
<i>APOE</i> / rs429358	0,44 <i>p</i> =0,509	0,30 <i>p</i> =0,582	1,82 <i>p</i> =0,177	0,78 <i>p</i> =0,378
<i>FABP2</i> / rs1799883	2,28 <i>p</i> =0,321	1,22 <i>p</i> =0,543	0,44 <i>p</i> =0,803	4,95 <i>p</i> =0,084 [?]
<i>NOS3</i> / rs1799983	1,82 <i>p</i> =0,403	0,62 <i>p</i> =0,730	1,41 <i>p</i> =0,493	0,36 <i>p</i> =0,835
<i>VEGFA</i> / rs699947	0,27 <i>p</i> =0,873	1,17 <i>p</i> =0,557	4,00 <i>p</i> =0,136	1,35 <i>p</i> =0,510
<i>SERPINE1</i> / rs1799768	0,55 <i>p</i> =0,759	3,47 <i>p</i> =0,176	0,49 <i>p</i> =0,780	0,44 <i>p</i> =0,804

Поэтому на втором этапе мы использовали более мощный в статистическом смысле этого термина параметрический подход – дисперсионный анализ, который был проведён для оказавшегося наиболее перспективным показателя – D-лактата. Для этого данные перед анализом были трансформированы с помощью степенного преобразования Бокса – Кокса, которое делает распределение данных нормальным настолько, насколько сами данные это позволяют. В отличие от таких распространённых преобразований как обратное, логарифмическое и квадратного корня, преобразование Бокса – Кокса адаптивно к данным и включает эти, а также все промежуточные по силе преобразования, итерационно подбирая для набора данных параметр «лямбда». В нашем случае для концентрации D-лактата $\lambda=0,43$,

что несколько сильнее преобразования квадратного корня ($\lambda=0,5$), но слабее логарифмического ($\lambda=0$).

Анализ показал, что требования модели дисперсионного анализа были выполнены: распределение остатков не отличалось от нормального (критерий Шапиро – Уилка для *IL10*: $W=0,967$, $p=0,224$, для *FABP2*: $W=0,975$, $p=0,254$), а дисперсии для групп были однородны (по критерию Ливена для *IL10* $p=0,371$, для *FABP2* $p=0,254$). Результаты анализа для двух генов с неслучайными различиями генотипов представлены в таблице 5.3.2, а описательная статистика по ним – в таблице 5.3.3.

Апостериорные сравнения по Тьюки, проведённые по результатам дисперсионного анализа, показали, что различия по *IL10* rs1143634 оказались статистически значимыми за счёт высокой концентрации D-лактата у гомозигот ТТ по сравнению с ТГ ($p=0,043$) и особенно с GG ($p=0,009$). По *FABP2* rs1799883 различия были обусловлены генотипами ТТ с низкой концентрацией и ТС – с высокой ($p=0,010$). Эти закономерности хорошо видны из рисунка 5.3.1 по отсутствию трансгрессии соответствующих 95% ДИ.

Таблица 5.3.2 – Результаты дисперсионного анализа данных по концентрации D-лактата в сыворотке крови в зависимости от генотипа

Источник изменчивости	Сумма квадратов <i>SS</i>	Степени свободы <i>df</i>	Средний квадрат <i>MS</i>	<i>F</i> -критерий	Оценка значимости <i>p</i>
<i>IL10</i> / rs1800872					
Между генотипами	0,900893	2	0,450446	5,112	0,010
Внутри генотипов (ошибка)	3,70054	42	0,088108	–	–
Общая	4,60143	44	0,01058	–	–
<i>FABP2</i> / rs1799883					
Между генотипами	0,849875	2	0,424937	4,757	0,014
Внутри генотипов (ошибка)	3,75156	42	0,089323	–	–
Общая	4,60143	44	0,01313	–	–

Таблица 5.3.3 – Концентрация D-лактата в сыворотке крови у обладателей разных генотипов по генам *IL10* и *FABP2*

Генотип	Минимум – Максимум	Медиана($Q_1 - Q_3$)	Среднее [95% ДИ]
<i>IL10</i> / rs1800872			
ТТ ($n=2$)	1,00 – 1,09	1,05 (1,00 – 1,09)	1,04 [1,00; 1,09]
GT ($n=17$)	0,30 – 1,07	0,51 (0,43 – 0,76)	0,56 [0,47; 0,67]
GG ($n=26$)	0,10 – 1,00	0,47 (0,39 – 0,56)	0,48 [0,41; 0,55]
<i>FABP2</i> / rs1799883			
ТТ ($n=8$)	0,10 – 0,60	0,43 (0,24 – 0,56)	0,38 [0,25; 0,50]
ТС ($n=13$)	0,42 – 1,07	0,54 (0,44 – 0,98)	0,66 [0,53; 0,80]
СС ($n=24$)	0,30 – 1,09	0,50 (0,37 – 0,64)	0,52 [0,45; 0,60]

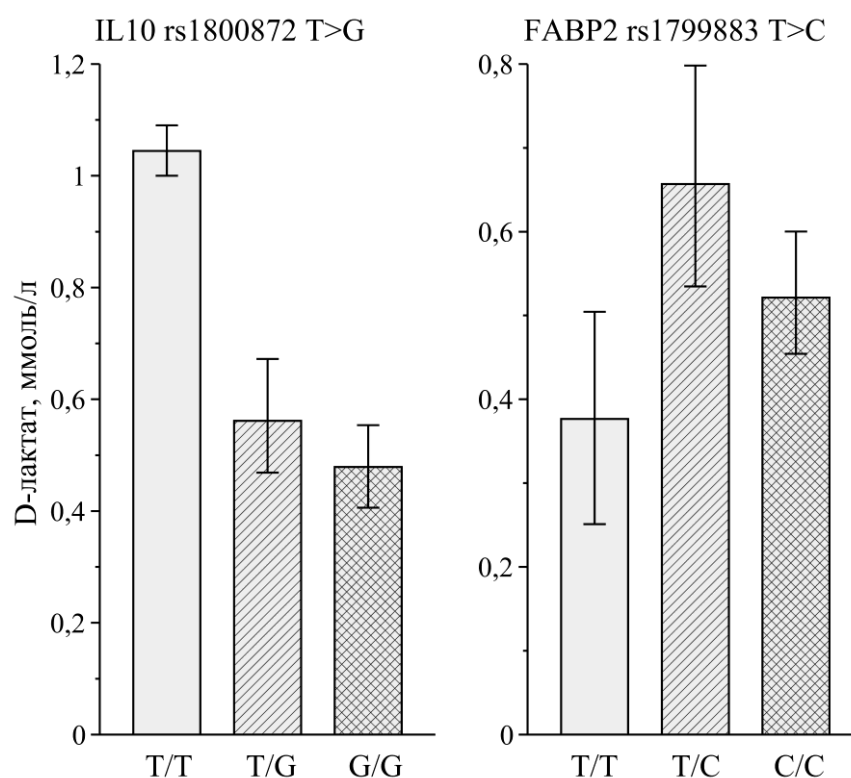


Рисунок 5.3.1 – Средняя концентрация D-лактата в сыворотке крови у обладателей разных генотипов

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). Такое разделение проводится в предположении нормального распределения признака в популяции с последующим вычислением *t*-статистики критерия Стьюдента в модификации Уэлча. Поэтому в данном варианте анализа нами были также использованы нормализованные по Боксу – Коксу значения концентрации D-лактата.

Результаты анализа представлены на рисунке 5.3.2 и в таблицах 5.3.4, 5.3.5.

На рисунке 5.3.2а 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). Поскольку значения на рисунке приведены в шкале преобразования Бокса – Кокса, для численной интерпретации они нуждаются в ретрансформации. Для сочетаний максимального риска 0,556 и 0,643 пересчёт в исходную шкалу соответствует увеличению концентрации до 1,00 и 1,09 ммоль/л, а для сочетания минимального риска -0,301 соответствует снижению до 0,34 ммоль/л.

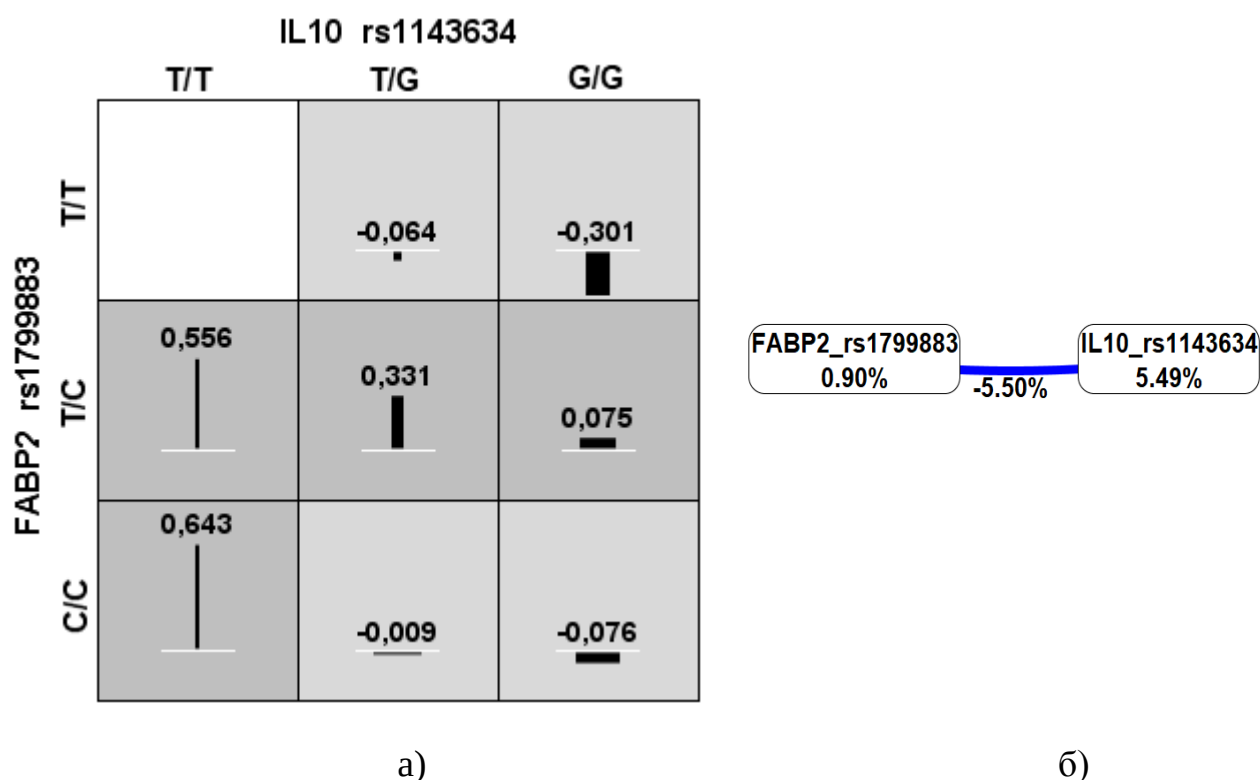


Рисунок 5.3.2 – Моделирование риска повышения концентрации D-лактата в зависимости от генотипа: а) столбчатая диаграмма преобразованных значений концентраций для сочетаний генотипов; б) информационный граф взаимодействия генов

Из графа на рисунке 5.3.2б 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.

В целом, согласно данной модели MDR анализа, 45 пациентов были разделены на 2 группы, характеристики которых приведены в таблице 5.3.4.

Таблица 5.3.4 – Концентрации D-лактата (ммоль/л) у пациентов, разделённых техникой MDR на две группы

Показатель	Отсутствие риска (<i>n</i> =31)	Группа риска (<i>n</i> =14)	Оценка значимости	Надёжность модели
Среднее	0,468	0,684	$t_{(22,72)} = 2,91$	10 / 10
95% ДИ	[0,404; 0,536]	[0,539; 0,849]	$p = 0,008$	

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 5.3.5 и позволяют отнести пациента к группе риска (1) или отсутствия такового (0) по сочетанию двух генов. Таблица 5.3.5 – Решающие правила для отнесения пациента к группе риска повышения концентрации D-лактата в зависимости от сочетания генотипов двух генов

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

ГЛАВА 6. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

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

Прогнозирование абдоминальных осложнений осуществляется в предоперационном и послеоперационном периоде, рисунок 6.1.

Прогнозирование абдоминальных осложнений в предоперационном периоде осуществляется путем генетического исследования. С риском развития абдоминальных осложнений ассоциированы два гена: генотип GA rs1143634 гена *IL1 β* и Генотипы TC и CC rs1799883 гена *FABP2*.

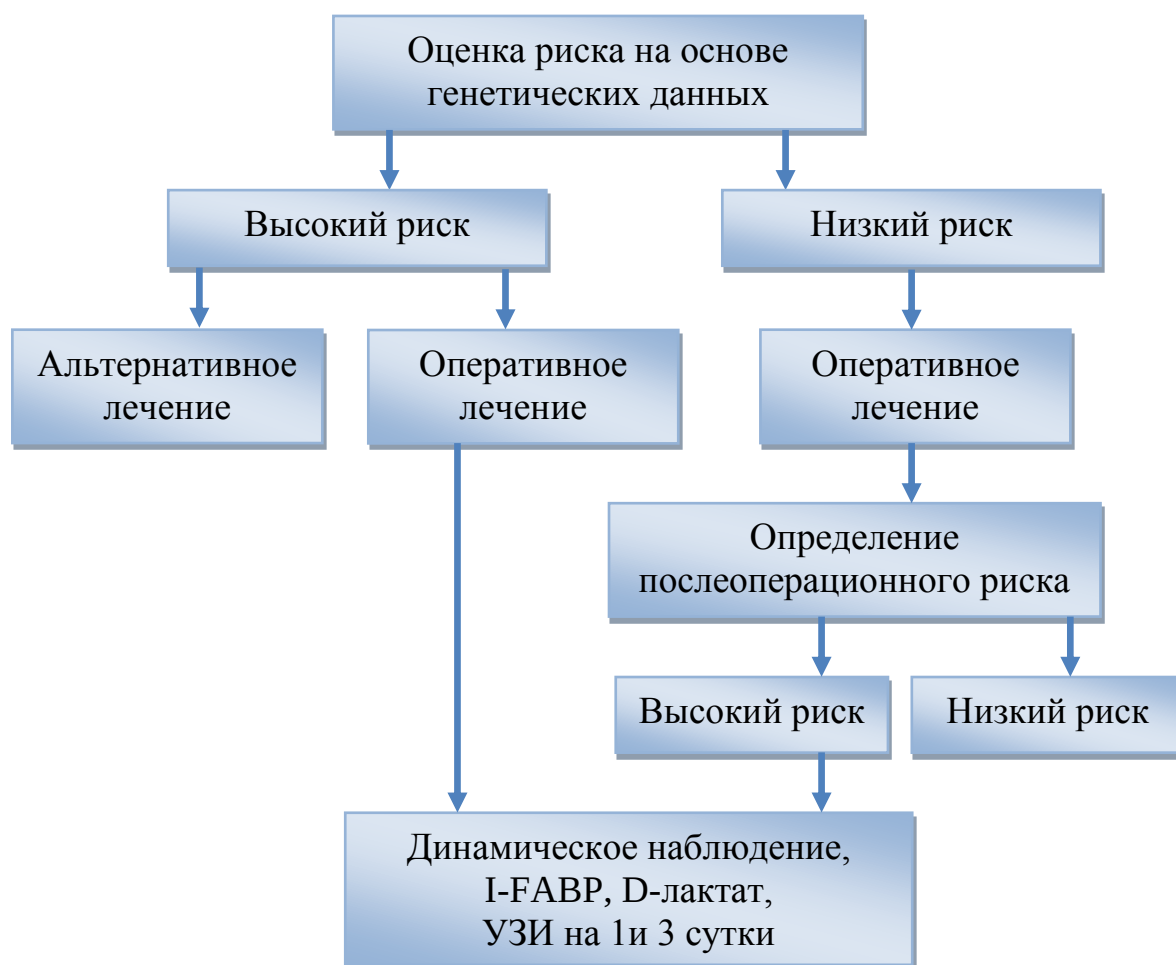


Рисунок 6.1 – Алгоритм прогнозирования и ранней диагностики абдоминальных осложнений в кардиохирургии

При сочетании аллелей вариантов 6 генов «*FABP2* rs1799883 + *CXCL8* rs4073 + *IL1 β* rs1143634 + *IL6* rs1800795 + *NOS3* rs1799983 + *SERPINE1* rs1799768», представленных в приложении 1, пациенты относятся к группе высокого риска абдоминальных осложнений.

Прогнозирование абдоминальных осложнений в послеоперационном периоде осуществляется при помощи математической модели на основе нейронных сетей и созданной на ее основе программы для ЭВМ «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце», рисунок 6.2.

Шкалы прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения и созданной на ее основе программе для ЭВМ «Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения», рисунок 6.3.

Расчет риска развития абдоминальных осложнений

Стадия хронической болезни почек

☒ 0 ☐ I ☐ II ☐ IIIa ☐ IIIb ☐ IV

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 ☐ ЗКМО ☐ БАБК ☐ Фибрилляция предсердий ☐ Интра- и послеоперационный инфаркт миокарда ☐ Потребность в выполнении рестернотомии в послеоперационном периоде (за исключением пациентов с ЗКМО)

Риск развития жизнеугрожающих осложнений

0,0001

Низкий риск

Расчитать риск Выход

Рисунок 6.2 – Стартовое окно «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце»

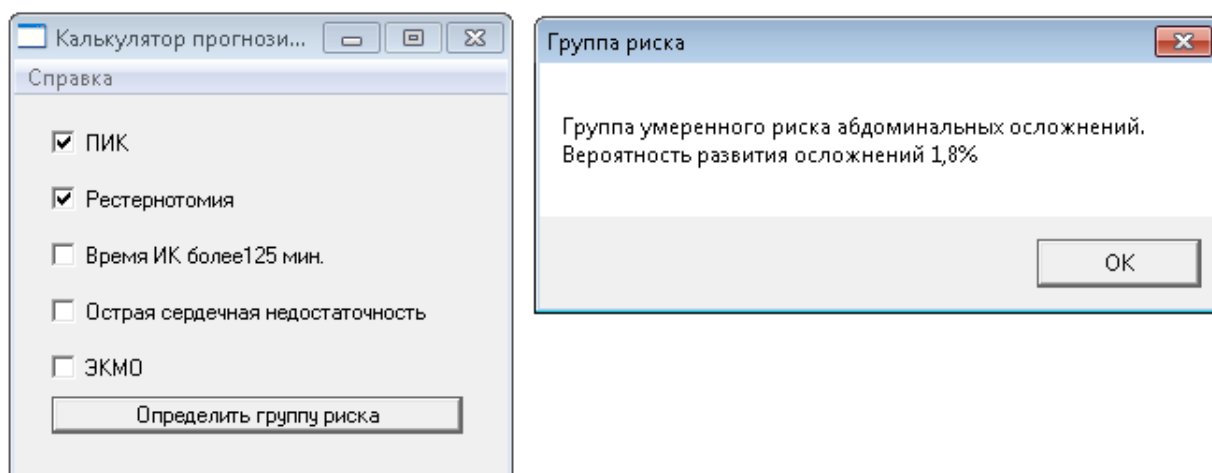


Рисунок 6.3 – Стартовое окно «Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения»

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

Алгоритм профилактики абдоминальных осложнений следует разделить на нескольких этапов.

Первый этап – предоперационное ведение больных. Он включает в себя:

- 1) оценку тяжести общего состояния больного на основании физикального осмотра и данных стандартного общепринятого обследования (общий анализ крови, мочи, биохимические анализы крови, коагулограмма, ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, ФЭГДС, УЗИ брюшной полости);
- 2) определение наличия генов-предикторов абдоминальных осложнений: полиморфизм rs1143634 гена *IL1 β* в сверхдоминантной модели и полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* в кодоминантной и доминантной моделях;
- 3) определение комбинации генов *FABP2* rs1799883 + *CXCL8* rs4073 + *IL1 β* rs1143634 + *IL6* rs1800795 + *NOS3* rs1799983 + *SERPINE1* rs1799768 и сравнение с таблицей 5.2.2 – шансы иметь осложнения у рассчитанных по модели обладателей

сочетаний аллелей вариантов 6 генов были в 381 раз выше, чем у обладателей других сочетаний;

- 4) оценку наличия факторов риска развития абдоминальных осложнений;
- 5) коррекцию фибрилляции предсердий, оптимальную антикоагулянтную терапию;
- 6) выполнение ангиографии мезентериальных артерий и чревного ствола пациентам, которым показано проведение диагностической коронароангиографии;
- 7) при наличии гемодинамически значимых стенозов мезентериальных артерий выполнить их стентирование перед операцией на сердце;
- 8) при высоком риске абдоминальных осложнений показано динамическое наблюдение врача-хирурга в послеоперационном периоде либо рассмотреть альтернативные способы лечения сердечной патологии.

Второй этап – интраоперационное ведение больных. Он включает в себя:

- 1) хирургическую защиту (применение инсуффляции углекислого газа в рану при операциях на открытом сердце и тщательная деаэрация полости левого желудочка перед снятием зажима с аорты, применение УЗИ аорты для выбора оптимальных мест установки канюли, по возможности использование технологии onetouch или no-touch aorta);
- 2) применение инфузионных фильтров как для кристаллоидных растворов, так и для гемотрансфузионных сред;
- 3) установку назогастрального зонда;
- 4) перевязку ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий;
- 5) коррекцию фибрилляции предсердий.

Третий этап – раннее послеоперационное ведение больных – включает в себя:

- 1) определение риска и динамическое наблюдение за группой высокого риска;
- 2) при высоком риске абдоминальных осложнений на основании шкалы прогнозирования абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца, математической модели на основе нейросетей «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений

со стороны органов брюшной полости после операций на сердце» или генетических исследований, у пациентов в послеоперационном периоде проводится контроль D-лактата и I-FABP, УЗИ органов брюшной полости на первые и третьи сутки;

- 3) использование устройств, проводящих ЭКГ (ЧСС)-мониторинг в режиме реального времени с возможностью оповещения медицинских работников в случае развития отклонений;
- 4) раннюю диагностику и купирование фибрилляции предсердий, оптимальную антикоагулянтную терапию.

Ведение пациентов с абдоминальными осложнениями в кардиохирургии

Диагностика и лечение острой мезентериальной ишемии в кардиохирургии

Определение риска развития абдоминальных осложнений проводится при помощи генетического исследования и 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». При определении высокого риска проводятся лечебно-диагностические мероприятия, представленные на рисунке 6.1.

В большинстве случаев клиническая картина ОМИ будет стертой из-за особенностей послеоперационного периода. В связи с чем мы предлагаем выделить развитие кишечной непроходимости в послеоперационном периоде у больных как возможное начальное проявление ОМИ, пока не доказано обратное:

1. Ишемия;
 - а. Развитие паралитической кишечной непроходимости;
 - б. Появление болевого синдрома;
2. Некроз кишки;
3. Перитонит.

Разделение 1 фазы на две подгруппы целесообразно для раннего установления патологии в связи с более ранним началом дифференциальной диагностики. С другой стороны, у ряда седатированных и анальгезированных пациентов, а особенно на продленной ИВЛ, ЭКМО невозможно оценить появление болевого синдрома. Однако паралитическая кишечная непроходимость имеет полиэтиологическую природу, а рутинное выполнение МСКТ с контрастированием у ряда пациентов может принести больше вреда, чем пользы.

При подозрении на ОМИ проводятся следующие мероприятия (рисунок 6.4):

Голод;

Декомпрессия желудка назогастральным зондом;

Оценка ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, амилазы крови, кислотно-щелочного состояния, определение I-FABP и D-лактата;

УЗИ и обзорная рентгенография органов брюшной полости. Несмотря на их низкую эффективность в начальных стадиях ОМИ, выполнение данных исследований имеет ряд преимуществ: быстрота выполнения, возможность исследования нетранспортабельных пациентов;

Основным методом в диагностике ОМИ с чувствительностью 96% и специфичностью 94% является мультиспиральная компьютерная томография с артериальной и венозной ангиографией. Она позволяет оценить перфузию и выявить сопутствующие изменения внутренних органов.

Показаниями для МСКТ с контрастированием являются следующие ситуации:

- повышение D-лактата более 0,54 ммоль/л и I-FABP более 720 пг/мл.
- кишечная непроходимость и болевой синдром;
- кишечная непроходимость и отсутствие эффекта от консервативной терапии при нормальном уровне электролитов крови;
- кишечная непроходимость и наличие уровней жидкости по данным обзорной рентгенографии органов брюшной полости;

- кишечная непроходимость и необъяснимое повышение лактата крови, нарастание ацидоза;
- кишечная непроходимость и высокий риск развития по данным прогнозирования риска;
- кишечная непроходимость и расслоение аорты.

Медикаментозное лечение проводится параллельно с диагностическими мероприятиями:

Введение нефракционного гепарина 5000 МЕ внутривенно с последующей инфузией до 20 000- 40 000 МЕ в сутки;

Антибактериальные препараты широкого спектра действия: карбапенемы, цефалоспорины III–IV поколения или фторхинолоны II–III поколения в сочетании с метронидазолом;

Коррекция водно-электролитных нарушений.

При обнаружении НОМИ основное внимание уделяется устранению основной причины, приведшей к НОМИ, и улучшению мезентериальной перфузии. Продолжается антикоагулянтная и антибактериальная терапия. Возможна селективная катетеризация ВБА и введение в нее вазодилататоров. 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:

- трансъюгулярное внутripечёночное портосистемное шунтирование с механической аспирационной тромбэктомией, тромболизисом и последующей ангиопластикой;
- чрескожная чреспеченочная механическая деструкция тромба или тромболизис;

- непрямой чрескатетерный тромболизис через верхнюю брыжеечную артерию.

Открытые оперативные вмешательства при острой венозной мезентериальной ишемии выполняются при развитии перитонита, хирургическое восстановление кровотока не требуется.

В случае обнаружения на МСКТ с контрастированием мезентериальных сосудов эмболического или тромботического поражения брыжеечных артерий и отсутствии перитонеальных явлений необходима экстренная реваскуляризация.

При своевременной ранней диагностике ключом к благоприятному исходу в случае развития ОМИ является восстановление кровотока. 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. Открытые вмешательства следует рассмотреть при невозможности эндоваскулярного восстановления кровотока или при развитии трансмуральных некротических изменений кишечной стенки.

При эндоваскулярном лечении возможно выполнение плечевого и бедренного доступа. При отхождении ВБА от аорты под острым углом использование плечевого доступов имеет преимущество. При невозможности антеградной катетеризации брыжеечных артерий возможна прямая их пункции после выполнения лапаротомии.

Варианты восстановления кровотока:

- аспирационная эмбоэктомия;
- антеградное или ретроградное стентирование;
- местный тромболизис.

При открытом восстановлении кровотока возможные варианты реваскуляризации: пластика артерий, удаление тромбов, обходное шунтирование.

В случае шунтирования для снижения инфекционных осложнений предпочтительнее использовать венозный трансплантат.

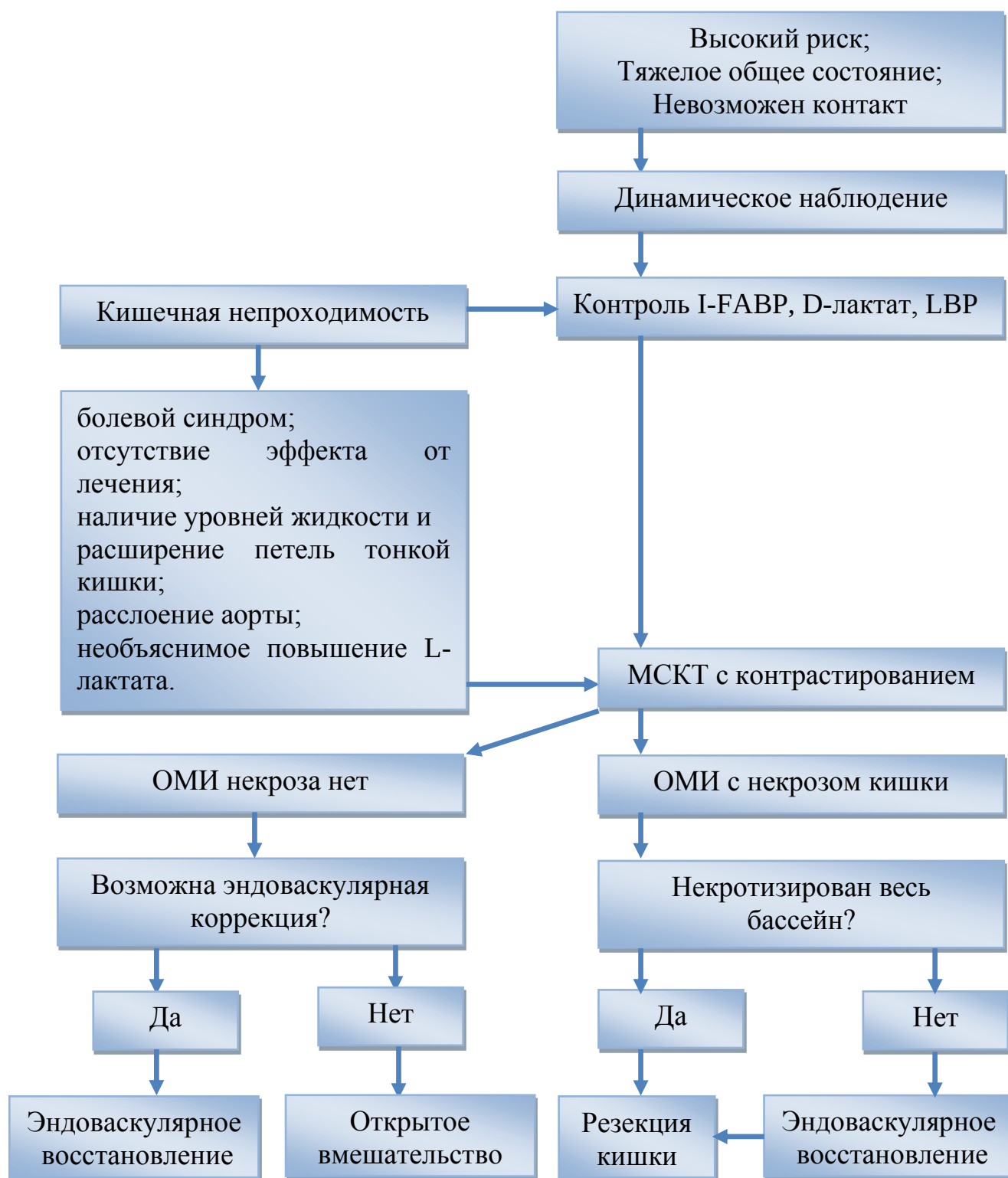


Рисунок 6.4 – Протокол введения при острой мезентериальной ишемии

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 решение вопроса о формировании анастомоза.

Диагностика и лечение кишечной непроходимости в кардиохирургии

Определение риска развития абдоминальных осложнений проводится при помощи генетического исследования и 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». При определении высокого риска проводятся лечебно-диагностические мероприятия, представленные на рисунке 6.1.

При подозрении на развитие кишечной непроходимости выполняются следующие мероприятия:

Голод;

Декомпрессия желудка назогастральным зондом;

Оценка ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, амилазы крови, кислотно-щелочного состояния, определение I-FABP и D-лактата;

УЗИ и обзорная рентгенография органов брюшной полости, МСКТ с контрастированием мезентериальных артерий. Исключаются механические причины кишечной непроходимости. При паралитической кишечной непроходимости (рисунок 6.5): голод, установка назогастрального зонда, коррекция водно-электролитных нарушений, отмена препаратов, угнетающих перистальтику, стимуляция кишечника: неостигмин метилсульфат в дозе 2,0мг внутривенно, максимальная суточная доза 6,0 мг.



Рисунок 6.5 – Протокол ведения при кишечной непроходимости

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.

Диагностика и лечение острого холецистита в кардиохирургии

Определение риска развития абдоминальных осложнений проводится при помощи генетического исследования и 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». При определении высокого риска проводятся лечебно-диагностические мероприятия, представленные на рисунке 6.1.

При подозрении на развитие острого холецистита выполняются следующие мероприятия:

Голод;

Оценка ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, амилазы крови, кислотно-щелочного состояния;

Основным методом диагностики острого холецистита является УЗИ органов брюшной полости. В сомнительных случаях возможно проведение МСКТ и диагностической лапароскопии;

Следует учитывать, что в большинстве случаев причиной развития острого холецистита у кардиохирургических пациентов является нарушение висцеральной перфузии. При отсутствии перитонита проводится консервативная терапия:

- адекватная анальгезия;
- инфузионная терапия для улучшения висцеральной перфузии;
- введение спазмолитических препаратов;
- антибиотики широкого спектра действия.

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

Определение риска развития абдоминальных осложнений проводится при помощи генетического исследования и 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». При определении высокого риска проводятся лечебно-диагностические мероприятия, представленные на рисунке 6.1.

Проводятся следующие мероприятия:

Оценка ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, амилазы, липазы крови, кислотно-щелочного состояния.

УЗИ органов брюшной полости имеет низкую чувствительность и специфичность для диагностики острого панкреатита;

МСКТ брюшной полости с контрастированием.

Консервативное лечение включает в себя:

- голод с последующим как можно более ранним восстановлением энтерального питания
- коррекция водно-электролитных нарушений;
- адекватное обезболивание;
- антибиотики широкого спектра действия, учитывая высокий риск инфекционных осложнений из-за ишемической этиологии заболевания;

Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений в кардиохирургии

Определение риска развития абдоминальных осложнений проводится при помощи генетического исследования и 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». При определении высокого риска проводятся лечебно-диагностические мероприятия, представленные на рисунке 6.1. У пациентов, находящихся на продленной ИВЛ требуется установка желудочного зонда.

При развитии ЖКК показано:

Голод;

Оценка ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, мочевины, глюкозы, амилазы, липазы крови, кислотно-щелочного состояния;

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.

Консервативное лечение ЖКК включает в себя методы, направленные 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 кровотечениях из желудка и двенадцатиперстной кишки: внутривенное введения 80 мг эзомепразола в течение 30 минут с последующей продленной внутривенной инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 24 часов; 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.

Специфическое лечение синдрома Хейда предусматривает введение концентратов VWF /FVIII до остановки кровотечения в качестве стратегии выбора. Также могут быть использованы десмопрессин, криопреципитат и препарат рекомбинантного фактора VIIa, повышающие концентрацию VWF и активность фактора VIII. Альтернативные подходы могут включать терапию синтетическим аналогом гормона соматостатина: 100 мкг октреотида дважды в сутки внутривенно болюсно в течение 2—5 дней.

При ЖКК в качестве крайней меры может быть рассмотрено оперативное лечение.

Важным подходом к лечению желудочно-кишечных кровотечений являются эндоваскулярные методы, которые, как правило, применяются при неэффективности эндоскопических технологий. Наиболее часто применяемыми агентами для эмболизации являются биоразлагаемые желатиновые губки и микроспирали.

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

Для оценки результативности применяются критерии эффективности, в частности показатели медицинской эффективности – это степень достижения медицинских результатов в области диагностики и лечения заболеваний. Всемирная организация здравоохранения рассматривает медицинскую

эффективность как один из аспектов качества медицинского обслуживания наряду с адекватностью, экономичностью и научно-техническим результатом. К таким показателям относятся ранняя диагностика осложнений (выявляемость осложнений), снижение летальности, анализ отсроченных исходов (выживаемость) и др.

Проведенный анализ в группе пациентов с абдоминальными осложнениями за период с 2011 по 2023 показал, что при росте числа выявленных случаев абдоминальных осложнений отмечается снижение уровня летальности, таблица 6.1.

Таблица 6.1 – 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: $S=40$, $p=0,017$. Для моделирования тренда мы прибегли к локальной полиномиальной регрессии (LOcally Estimated Scatterplot Smoothing, LOESS), параметр сглаживания для которой выбирался алгоритмом автоматически по результатам перекрёстного оценивания (crossvalidation) в пакете PAST(v. 4.15) и составил здесь 0,46. Как видно из верхней части рисунка 6.6, в тренде можно выделить 3 части: медленный рост с относительной стабилизацией, быстрый рост и снижение в последние 2 года.

Аналогичный анализ был проведён для частоты летальных исходов, которые рассчитывались относительно числа выявленных случаев АО и варьировали от 3,6 до 57,1%. Анализ неоднородности распределения частот по годам, проведённый ввиду неприменимости критерия хи-квадрат для столь слабонасыщенной таблицы сопряжённости перестановочным критерием Монте-Карло, также подтвердил её высокую статистическую значимость: $p=0,0006$. 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.

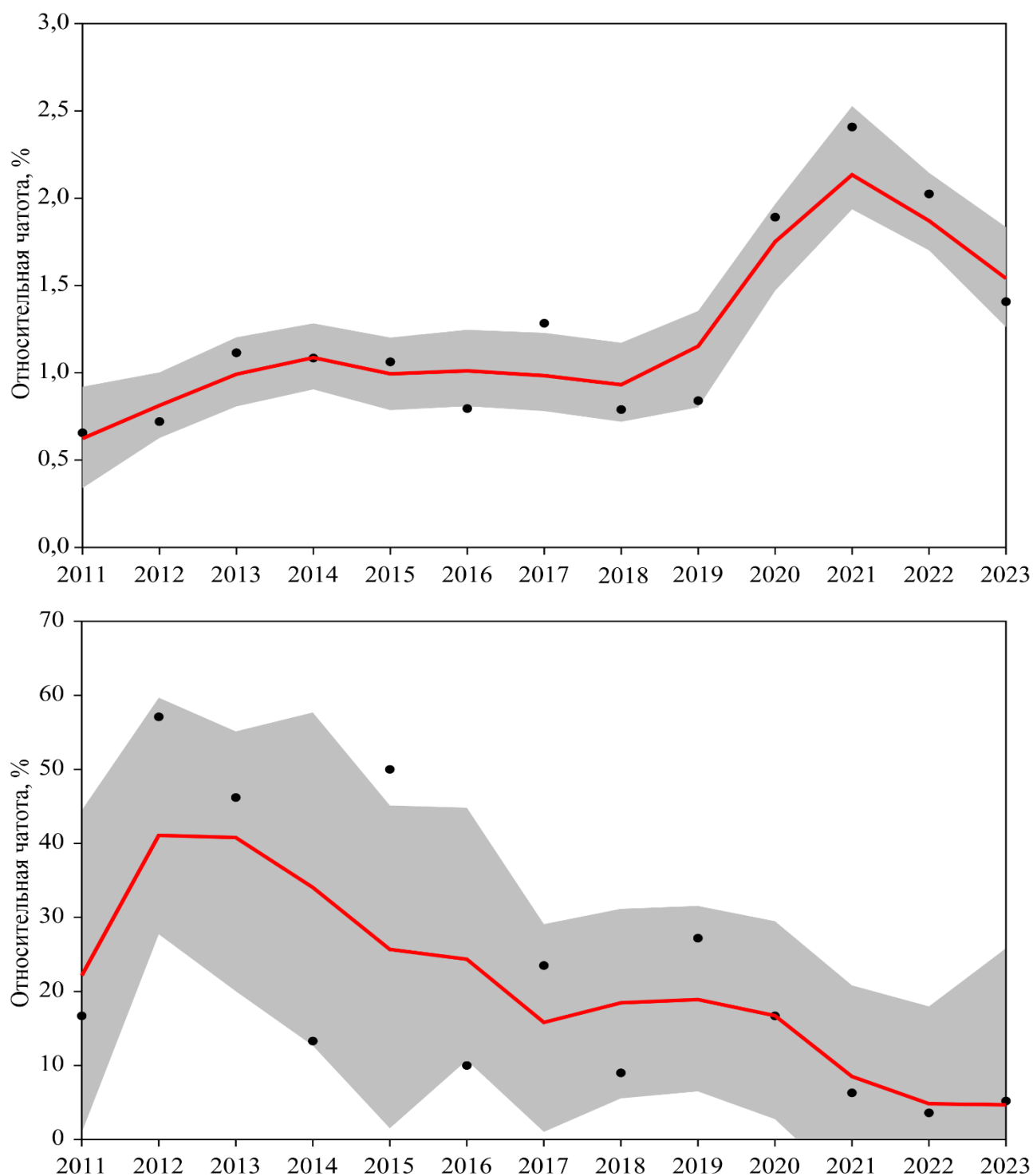


Рисунок 6.6 – Динамика изменения частоты абдоминальных осложнений (сверху) и летальных исходов в результате абдоминальных осложнений в (снизу). Сглаживание LOESS-регрессией (красная линия) с бутстрэп-оценкой 95% доверительных границ (серая область).

ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе развития медицины открытые операции на сердце продолжают оставаться одним из основных методов лечения при ишемической болезни сердца, патологии клапанов, врожденных пороках сердца. С другой стороны, данные вмешательства сопровождаются потребностью в искусственном кровообращении, длительным временем операции, высокой травматичностью, что может являться причиной послеоперационных осложнений со стороны различных органов и систем. При этом отмечено, что, несмотря на значительный прогресс в технике операций, анестезиологическом обеспечении и послеоперационном ведении, количество осложнений остается практически без изменений за последние годы. В связи с чем необходимы дальнейшее изучение способов прогнозирования, ранней диагностики и оптимального лечения послеоперационных осложнений [Kuroda K. и др., 2016].

Из общего количества 14827 пациентов абдоминальные осложнения возникли у 186 человек (1,25%). В послеоперационном периоде выявили абдоминальные осложнения различной степени тяжести. Наиболее часто встречались паралитическая кишечная непроходимость – 43,5%, желудочно-кишечные кровотечения – 37,1%, острый холецистит – 10,8%, острая мезентериальная ишемия – 10,2%, острый панкреатит – 2,2%.

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%).

Общая летальность в группе абдоминальных осложнений составила 15,1%. Летальность в группе с паралитической кишечной непроходимостью составила – 3,7%, ЖКК – 21,7%, острый холецистит – 15%, острая мезентериальная ишемия – 52,6%, острый панкреатит – 50%. В 2011-2017 годы было выявлено 8 человек с ОМИ, у всех были некротические изменения кишки. Проведены оперативные

вмешательства, выжил 1 пациент. В 2018-2021 годы выявлено 11 пациентов, выжило 8 больных. В 4 случаях проводилось консервативное лечение в связи с развитием у пациента неокклюзионной мезентериальной ишемии на фоне общего тяжелого состояния без деструктивных изменений в стенке кишки по данным МСКТ. Стентирование мезентериальных артерий на фоне острого тромбоза выполнено двум пациентам. Резекция кишки проведена 5 пациентам.

Одним из путей снижения летальности от абдоминальных осложнений является ранняя диагностика. В то же время ранняя диагностика затруднена из-за стертой клинической картины. В связи с чем встает вопрос о поиске факторов риска и создании на их основе шкал прогнозирования риска абдоминальных осложнений для выделения групп риска. В мировой кардиохирургической практике уже есть различные шкалы стратификации риска послеоперационных осложнений и летальных исходов, но в них не учитываются абдоминальные осложнения. Из предложенных в литературе шкал прогнозирования риска обращает на себя внимание то, что в них рассматриваются ограниченное количество факторов риска и относительно небольшая выборка. Учитывая данные особенности, мы провели исследование большого количества возможных факторов риска для создания шкалы прогнозирования на большом количестве пациентов.

Прогнозирование и ранняя диагностика абдоминальных осложнений является актуальной и сложной задачей. Задержка в своевременном установлении диагноза приводит к запуску патологического каскада нарушений не только в брюшной полости, но и в отдаленных органах. При этом клиническая картина часто завуалирована применением седативных, обезболивающих препаратов, отсутствием контакта с пациентом, длительным ИВЛ, ЭКМО.

В связи с чем мы провели исследования по поиску факторов риска абдоминальных осложнений и созданию моделей прогнозирования. Для поиска факторов риска абдоминальных осложнений в анализ были включены 5090 человек, прооперированных в 2019-2022 г.г., из которых 93 имели АО, а предикторами были пол, возраст, антропометрические характеристики, анамнез,

данные интраоперационного и послеоперационного периода. Учитывая, что в нашем случае количество потенциальных предикторов для прогноза развития послеоперационных АО было велико (53 признака), для выбора наиболее ценных из них было решено также задействовать ресэмплинг, а именно: вариант бутстрэпа, реализованный в технике «Случайного леса» из деревьев классификации и регрессии (Random forest).

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 (трансфузия свежзамороженной плазмы, эритроцитной массы, количество шунтов и дистальных анастомозов, функциональный класс по NYHA), которые часто имели средние и высокие индексы важности.

Опираясь на результаты предыдущего этапа, мы построили ряд моделей на основе множественной логистической регрессии, из которых представлены две лучшие, полученные прямой и обратной техникой отбора предикторов. Обе модели включали в качестве предиктора вес тела, а также один из двух показателей, связанных с переливанием крови. Несмотря на высокую статистическую значимость моделей целиком, диагностическая эффективность их была крайне низка (52,1%), особенно за счёт низкой чувствительности: из 93 пациентов с абдоминальными осложнениями модели правильно спрогнозировали риск АО только у 4 пациентов, т.е. в 4,3% случаев. Таким образом, результаты моделирования с использованием множественной логистической регрессии оказались неудовлетворительными, а потому далее мы попытались построить модель на основе другой статистической техники – дискриминантного анализа.

Аналогичным образом были преобразованы все 13 показателей, и полученные значения использованы далее в дискриминантном анализе. При этом, поскольку число показателей было велико относительно объёма выборки, мы

использовали прямую пошаговую технику автоматического отбора показателей. В итоге была получена модель прогноза развития АО, которая включала 4 предиктора: 3 основных и один дополнительный (класс NYHA). Полученная модель по чувствительности существенно превосходила модели на основе логистической регрессии. Тем не менее, её практическая ценность всё равно остаётся сомнительной, поскольку она позволяет верно классифицировать только половину пациентов с АО (53,76%).

Таким образом, применение техники Случайного леса из деревьев классификации и регрессии позволило отобрать из 53 биомедицинских показателей 13 наиболее надёжных предикторов. Их использование для прогноза риска развития АО в моделях на основе логистической регрессии и дискриминантного анализа показало низкую диагностическую эффективность: соответственно 52,1% и 59,5%.

Разработка шкалы прогнозирования риска после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения позволяет не только выявить пациентов с повышенным риском развития абдоминальных осложнений, но и своевременно принять меры для их предотвращения, что в конечном итоге может снизить послеоперационную летальность. В ходе исследования были выявлены ключевые факторы риска, которые значимо влияют на развитие абдоминальных осложнений. Наиболее значимым из них оказалась экстракорпоральная мембранная оксигенация, которая значительно увеличивает риск осложнений. Это связано с тем, что пациенты, требующие ЭКМО, находятся в крайне тяжелом состоянии, что делает их более уязвимыми к различным послеоперационным осложнениям, включая абдоминальные. Кроме того, такие факторы, как острая сердечная недостаточность, периперационный инфаркт миокарда, внутриаортальная баллонная контрпульсация, рестернотомия, продолжительность ИК более 125 минут и постинфарктный кардиосклероз, также значимо увеличивают риск развития абдоминальных осложнений.

Разработанная шкала прогнозирования риска основана на многомерной логистической регрессии и включает четыре ключевых фактора: рестернотомия, продолжительность ИК более 125 минут, острая сердечная недостаточность и постинфарктный кардиосклероз. Каждому из этих факторов был присвоен один балл, что позволяет легко использовать шкалу в клинической практике. Пациенты с суммой баллов 0-1 относятся к группе низкого риска, 2 балла — к умеренному риску, 3 балла — к высокому риску, а 4 балла — к очень высокому риску. Такое разделение позволяет дифференцированно подходить к ведению пациентов в послеоперационном периоде, уделяя особое внимание пациентам из групп высокого и очень высокого риска.

Ранее предложенные прогностические шкалы и критерии не учитывали специфику абдоминальных осложнений после кардиохирургических операций. В данном исследовании впервые была разработана шкала, которая учитывает именно эти осложнения, что делает ее уникальной и полезной для практического применения. Результаты ROC-анализа подтвердили высокую диагностическую ценность шкалы ($AUC=0,746$), что свидетельствует о ее хорошей прогностической способности.

Разработанная шкала позволяет не только прогнозировать риск развития абдоминальных осложнений, но и выделять группы пациентов, требующих особого внимания в послеоперационном периоде. Это особенно важно для пациентов с высоким и очень высоким риском, у которых вероятность развития осложнений достигает 4,2% и 12,5% соответственно. Своевременное выявление таких пациентов позволяет проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на снижение риска осложнений и улучшение исходов. Кроме того, шкала может быть использована для оптимизации послеоперационного мониторинга и лечения.

Для подтверждения эффективности разработанной шкалы и ее применимости в широкой клинической практике необходимы дальнейшие проспективные исследования с участием большего числа пациентов из различных

медицинских центров. Кроме того, будет полезно изучить влияние других факторов, таких как особенности послеоперационного ухода, применение новых методов диагностики и лечения, на риск развития абдоминальных осложнений. Это позволит уточнить и, возможно, расширить шкалу прогнозирования риска, сделав ее еще более точной и полезной для клиницистов.

Разработанная математическая модель на основе искусственной нейронной сети показала высокую точность прогнозирования, что подтверждается результатами тестирования на обучающей и тестовой выборках. Ошибка прогноза на тестовой выборке составила всего 4,8%, что свидетельствует о высокой надежности модели. Однако, несмотря на успешные результаты, важно рассмотреть как преимущества, так и ограничения данного подхода, а также обсудить клиническую значимость и возможные направления для будущих исследований. Одним из ключевых преимуществ искусственных нейронных сетей является их способность выявлять сложные нелинейные взаимосвязи между множеством переменных, которые могут быть неочевидны для традиционных статистических методов. В данном исследовании нейронная сеть успешно справилась с задачей стратификации пациентов по риску развития абдоминальных осложнений, что особенно важно в условиях стертой клинической картины и сложности ранней диагностики. Использование нейросети позволило учесть множество факторов, включая как клинические параметры, так и данные о ходе операции. Кроме того, нейронные сети способны обрабатывать большие объемы данных и автоматически выделять наиболее значимые признаки, что делает их мощным инструментом для анализа сложных медицинских данных. В данном исследовании на первой итерации обучения использовалось 54 параметра, но в процессе обучения модель постепенно исключала наименее значимые признаки, что позволило оптимизировать процесс прогнозирования и повысить точность модели. Несмотря на высокие показатели точности, необходимо учитывать некоторые ограничения исследования. Модель была обучена на данных ограниченной выборки пациентов (5090 человек), что может повлиять на ее

обобщающую способность. Хотя выборка включала как пациентов с осложнениями (93 человека), так и без них (4997 человек), для повышения надежности модели в будущем рекомендуется расширить выборку и включить данные из других медицинских учреждений. Это позволит убедиться в том, что модель применима в различных клинических условиях и для разных популяций пациентов. Хотя модель показала высокую точность на тестовой выборке, необходимо продолжить ее валидацию на независимых данных. Это особенно важно, учитывая, что в реальной клинической практике могут встречаться пациенты с уникальными комбинациями факторов риска, которые не были представлены в обучающей выборке. Дополнительная валидация поможет убедиться в устойчивости модели к различным клиническим сценариям. Еще одним ограничением является сложность интерпретации результатов, полученных с помощью нейронных сетей. В отличие от традиционных статистических методов, которые позволяют четко определить вклад каждого фактора в риск развития осложнений, нейронные сети работают как "черный ящик", что может затруднить понимание врачами механизмов, лежащих в основе прогноза. Для повышения доверия к модели со стороны медицинского сообщества важно разработать методы визуализации и интерпретации результатов, которые позволят врачам лучше понимать, как модель принимает решения.

Разработанная компьютерная система «Приложение для прогнозирования риска развития осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце» имеет высокую клиническую значимость. Она позволяет врачам быстро и точно оценивать риск развития абдоминальных осложнений у пациентов, что может способствовать более раннему вмешательству и снижению послеоперационной летальности. Кроме того, система может быть интегрирована в существующие медицинские информационные системы, что упростит ее использование в клинической практике. Врачи смогут вводить данные о пациенте непосредственно в систему, получая мгновенный прогноз риска развития осложнений. Это особенно важно в условиях ограниченного времени и высокой

нагрузки на медицинский персонал. Еще одним важным аспектом клинической значимости является возможность использования системы для дифференциальной диагностики. В послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов могут возникать различные симптомы, которые могут быть связаны как с абдоминальными осложнениями, так и с другими состояниями (например, сердечной недостаточностью или инфекционными осложнениями). Разработанная система может помочь врачам быстрее определить причину симптомов и принять решение о дальнейшем лечении.

Острая мезентериальная ишемия после операций на сердце остается тяжелым осложнением с высокой летальностью. Ранняя диагностика ОМИ требует высокой степени настороженности при любых патологических проявлениях со стороны органов брюшной полости. В ряде случаев только развитие пареза кишечника может являться первым проявлением ОМИ, особенно у пациентов на фоне применения анальгетиков, продленной искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации. С другой стороны, причинами нарушения моторики кишечника после операций на сердце, помимо снижения перфузии, могут являться применение препаратов, угнетающих перистальтику, нарушение электролитного состава крови и иннервации кишечника. Из применяемых методов диагностики - МСКТ с контрастированием брыжеечных сосудов, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет подтвердить диагноз, определить локализацию поражения мезентериальных сосудов, а также оценить степень ишемического повреждения кишки. Тем не менее, отбор пациентов, требующих проведения МСКТ, остается проблемой из-за нечеткой клинической картины и отсутствия биомаркеров ОМИ.

Используемые лабораторные методы диагностики ОМИ, такие как подсчет количества лейкоцитов, определения D-димера, будут изменены в связи с проведенным оперативным вмешательством. Уровень L-лактата в системном кровотоке из-за активного метаболизма в печени долгое время остается в норме. Таким образом, системный лактатацидоз является поздним явлением, который

часто указывает на некроз кишечника и начало полиорганной недостаточности. В идеале биомаркер ОМИ должен обладать высокой специфичностью к тканям кишечника, а внутриклеточное содержание изучаемых биомаркеров в его стенке присутствовать в достаточном количестве и не разрушаться при прохождении через печень. Выбранные нами для исследования маркеры в полной мере обладают данными свойствами. Однако в различных исследованиях описаны противоречивые результаты их роли в диагностике ОМИ.

Ишемические расстройства стенки кишки приводят к взаимодействию находящихся в ее просвете микроорганизмов и бактериальных антигенов с иммунной системой слизистой и подслизистой оболочек, вызывая нарушение эпителиального барьера, что приводит к проникновению в кровотоки бактериального эндотоксина, продуктов деградации энтероцитов и активированных иммунных клеток, вызывая синдром системной воспалительной ответа. В связи с чем в различные этапы разрушения кишки будет изменяться концентрация различных маркеров. D-лактат является продуктом анаэробного метаболизма бактерий, которые начинают активно размножаться в условиях ишемии кишечника. При нарушении кровоснабжения кишечника происходит гибель клеток слизистой оболочки, что приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки и выходу бактериальных метаболитов, включая D-лактат, в кровотоки. Повышение уровня D-лактата в крови указывает на ишемическое повреждение кишечника и может служить ранним маркером ОМИ. В нашем исследовании было показано, что уровень D-лактата выше 0,54 ммоль/л ассоциирован с высоким риском развития некроза кишки. D-лактат является специфичным маркером, так как его повышение связано именно с бактериальной активностью в условиях ишемии, что делает его полезным для диагностики ОМИ.

I-FABP — это белок, который содержится в энтероцитах (клетках слизистой оболочки кишечника). При ишемии и повреждении кишечника I-FABP высвобождается в кровотоки, что делает его чувствительным маркером повреждения кишечной стенки. Повышение уровня I-FABP в крови указывает на

повреждение слизистой оболочки кишечника, что характерно для ОМИ. В нашем исследовании было показано, что уровень I-FABP выше 720 пг/мл ассоциирован с риском развития некроза кишки. I-FABP является высокоспецифичным маркером для повреждения кишечника, так как он содержится преимущественно в энтероцитах. Это делает его полезным для ранней диагностики ОМИ.

Эндотелин-1 — это мощный вазоконстриктор, который вырабатывается эндотелиальными клетками сосудов. При ишемии кишечника происходит активация эндотелиальных клеток, что приводит к увеличению выработки эндотелина-1. Это вещество способствует дальнейшему сужению сосудов, усугубляя ишемию. Повышение уровня эндотелина-1 в крови может указывать на нарушение микроциркуляции в кишечнике, что характерно для ОМИ.

Эндотелин-1 является маркером не только ишемии, но и нарушения микроциркуляции, что делает его полезным для оценки тяжести состояния пациентов с ОМИ.

Липополисахарид-связывающий белок — это белок, который связывает липополисахариды (компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий). При ишемии кишечника происходит повреждение слизистой оболочки, что приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки и выходу бактериальных токсинов (липополисахаридов) в кровоток. LBP связывает эти токсины, и его уровень в крови повышается. Повышение уровня LBP в крови указывает на бактериальную транслокацию и повреждение кишечной стенки, что характерно для ОМИ. В исследовании было показано, что уровень LBP выше 39,5 нг/мл ассоциирован с риском развития кишечной непроходимости, которая может быть предвестником ОМИ.

При повреждении кишечного барьера возможно увеличение транслокации бактерий из просвета кишки. В связи с чем, возможно ожидать увеличения D-лактама и LBP. D-лактама, второй стереоизомер лактата, является в основном продуктом жизнедеятельности бактерий кишечника, человеческими клетками производится в небольшом количестве. При ишемическом повреждении кишечной

стенки и избыточной ее проницаемости концентрация D-лактама повышается как в портальном, так и системном циркуляторном русле [Treskes N. et al., 2017]. Продукция D-лактама в организме человека находится на очень низком уровне, его концентрация в сыворотке крови измеряется микромолями в литре, в то время как концентрация левовращающего изомера (L-лактат) – миллимолями в литре. Значительное повышение D-лактама в стерильных жидкостях организма говорит об общей или локальной бактериальной инфекции или об абсорбции из мест, контаминированных большим количеством бактериальных патогенов. Статистически значимое его увеличение при нарушении мезентериального кровотока свидетельствует о разрушении кишечного слизистого барьера и повышенной транслокации бактерий. LBP – белок, связывающий липополисахариды (ЛПС), синтезируется в печени и энтероцитах. Его образование усиливается во время острофазного отклика [Lebrun L.J. et al., 2019]. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе. I-FABP специфически локализован в эпителиальных клетках тонкого кишечника. В норме I-FABP в сыворотке не определяется. При повреждении клеток FABP, из-за своих небольших размеров, быстро выходит из поврежденных клеток и проходит через печеночный барьер, что приводит к возрастанию его концентрации в крови и моче.

Одним из ключевых преимуществ данного исследования является его проспективный дизайн, что позволяет минимизировать риск систематических ошибок и повышает достоверность полученных результатов. Кроме того, исследование охватывает широкий спектр биохимических маркеров, что позволяет оценить их диагностическую ценность в различных клинических сценариях. Особое внимание уделено маркерам, которые могут быть использованы для раннего выявления осложнений, что крайне важно для своевременного начала лечения и улучшения исходов у пациентов. Результаты исследования имеют высокую клиническую значимость, особенно в контексте ранней диагностики осложнений после кардиохирургических операций. Кишечная непроходимость и

острая мезентериальная ишемия являются серьезными осложнениями, которые могут привести к значительной послеоперационной летальности. Раннее выявление этих состояний с помощью биохимических маркеров может позволить врачам своевременно начать лечение, что может значительно улучшить исходы для пациентов.

Результаты исследования, направленного на выявление генетических предикторов абдоминальных осложнений у пациентов, перенесших операции на сердце в условиях искусственного кровообращения, позволили выявить два значимых генетических маркера, ассоциированных с риском развития абдоминальных осложнений: полиморфизм rs1143634 гена *IL1 β* и полиморфизм rs1799883 гена *FABP2*. Эти данные представляют собой важный вклад в понимание молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе послеоперационных осложнений, и могут быть использованы для разработки персонализированных подходов к профилактике и лечению таких осложнений.

Ген *IL1 β* кодирует интерлейкин-1 β , один из ключевых провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в развитии системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. В нашем исследовании генотип GA rs1143634 гена *IL1 β* был ассоциирован с повышенным риском развития абдоминальных осложнений (OR = 1,92; 95% ДИ: 1,02–3,61). Это согласуется с данными других исследований, которые указывают на то, что полиморфизмы гена *IL1 β* могут влиять на уровень экспрессии цитокина и, как следствие, на интенсивность воспалительного ответа. Повышенная экспрессия *IL1 β* может приводить к усилению воспалительных процессов в кишечнике, что, в свою очередь, способствует нарушению барьерной функции кишечной стенки и развитию осложнений, таких как ишемия кишечника и транслокация бактерий.

Ген *FABP2* кодирует белок, связывающий жирные кислоты, который играет важную роль в метаболизме липидов и функционировании кишечника. В нашем исследовании полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* был ассоциирован с риском развития абдоминальных осложнений, особенно в кодоминантной и доминантной

моделях (OR = 3,53; 95% ДИ: 1,62–7,70). Это может быть связано с тем, что мутантный аллель С гена *FABP2* влияет на метаболические процессы в кишечнике, что может приводить к нарушению его функции и повышению риска ишемических осложнений. Кроме того, повышенная частота мутантного аллеля С в выборке пациентов с абдоминальными осложнениями может указывать на его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, что требует дальнейшего изучения.

Хотя полиморфизм rs4073 гена *CXCL8* не показал статистически значимой ассоциации с риском абдоминальных осложнений, он продемонстрировал тенденцию к значимости, особенно в моделях, где в качестве предиктора риска выступал мутантный аллель Т. Ген *CXCL8* кодирует хемокин интерлейкин-8, который играет важную роль в привлечении нейтрофилов к месту воспаления. Возможно, что увеличение объема выборки и дальнейшие исследования позволят выявить более четкую связь между этим полиморфизмом и риском осложнений.

Абдоминальные осложнения после операций на сердце могут быть обусловлены нарушением мезентериальной перфузии на фоне снижения сердечного выброса и системной воспалительной реакции. В нашем исследовании были выявлены факторы риска, которые могут способствовать нарушению кровоснабжения органов брюшной полости. Эти факторы, в сочетании с генетической предрасположенностью, могут приводить к развитию осложнений через механизмы, связанные с ишемией, воспалением и нарушением барьерной функции кишечника.

Результаты данного исследования имеют важное клиническое значение, так как позволяют идентифицировать пациентов с повышенным риском развития абдоминальных осложнений после операций на сердце. Это может способствовать более тщательному мониторингу таких пациентов, а также разработке профилактических мер, направленных на снижение риска осложнений. Например, пациенты с генотипом GA rs1143634 гена *IL1β* или генотипами TC и CC rs1799883 гена *FABP2* могут быть отнесены к группе высокого риска, что потребует более агрессивной профилактики ишемии кишечника и других осложнений.

Также мы изучили взаимодействие различных генов на развитие абдоминальных осложнений. В результате нашего исследования установлено, что с риском развития абдоминальных осложнений ассоциировано сочетание генотипов генов *FABP2* rs1799883, *CXCL8* rs4073, *IL1 β* rs1143634, *IL6* rs1800795, *NOS3* rs1799983, *SERPINE1* rs1799768. Предполагаемый биологический механизм полученной модели связан с тем, что у части пациентов абдоминальные осложнения реализовывались преимущественно по подмодели «Повреждение энтероцитов», у другой части по подмодели «Сосудистые факторы риска», а возможно, имело место сочетание обоих путей у некоторых пациентов. Тем не менее полученная итоговая модель имеет хорошее обоснование и позволяет с высокой вероятностью прогнозировать риск развития абдоминальных осложнений.

Разработанная генетическая модель риска абдоминальных осложнений имеет высокую диагностическую эффективность и может быть использована для прогнозирования риска у пациентов, перенесших операции на сердце. Модель, включающая гены *FABP2*, *CXCL8*, *IL1 β* , *IL6*, *NOS3* и *SERPINE1*, позволяет с высокой точностью (чувствительность 98,6%, специфичность 84,3%) определить пациентов с повышенным риском развития АО. Это дает возможность врачам своевременно принимать профилактические меры.

Перспективным направлением является интеграция генетических данных с клиническими и биохимическими маркерами для создания более точных моделей прогнозирования риска. Это может включать использование методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа больших объемов данных и выявления сложных взаимодействий между различными факторами риска.

Разработка алгоритма персонифицированного подхода к прогнозированию, ранней диагностике и лечению абдоминальных хирургических осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения является важной задачей по ряду факторов. Во-первых, абдоминальные осложнения после кардиохирургических операций имеют особую этиологию, основанную на эндотелиальной дисфункции. Во-вторых, их клинические

проявления и течение отличаются от течения острых абдоминальных хирургических заболеваний у пациентов без кардиохирургических операций из-за особенностей послеоперационного периода и причин развития. В-третьих, у пациентов, находящихся в кардиохирургических отделениях большое количество факторов, которые могут привести к развитию осложнений со стороны органов брюшной полости (фибрилляция предсердий, распространенный атеросклероз и т.д.). В-четвертых, при лечении абдоминальных осложнений после операций на сердце возникает ряд противоречивых моментов, связанных с необходимостью проведения лечебных мероприятий, направленных на устранение осложнения, которые могут привести к ухудшению со стороны работы сердечно-сосудистой системы и наоборот. При этом в кардиохирургических центрах есть все условия при ранней диагностике устранения одного из самых тяжелых осложнений – ОМИ путем ранней реваскуляризации, что не всегда осуществимо в общеклинической практике так, как при появлении первых симптомов ОМИ пациенты не сразу обращаются в медицинские учреждения и госпитализируются чаще при развитии уже необратимых изменений кишки.

Разработка и внедрение алгоритма, основанного на генетических данных, клинических шкалах и математических моделях, позволили улучшить раннюю диагностику и лечение этих осложнений, что привело к снижению летальности в группе пациентов с АО. Разработанный алгоритм прогнозирования и лечения абдоминальных осложнений имеет высокую клиническую значимость. Он позволяет не только выявлять пациентов с высоким риском развития АО, но и своевременно принимать меры, направленные на раннюю диагностику АО. Кроме того, алгоритм включает в себя четкие протоколы диагностики и лечения различных абдоминальных осложнений, таких как острая мезентериальная ишемия (ОМИ), кишечная непроходимость, острый холецистит, острый панкреатит и желудочно-кишечные кровотечения. Это позволяет врачам быстро и эффективно реагировать на развитие осложнений, что в конечном итоге снижает летальность и улучшает исходы лечения. Для подтверждения эффективности разработанного

алгоритма и его применимости в клинической практике необходимы дальнейшие исследования. В частности, важно изучить влияние других генетических и негенетических факторов на риск развития абдоминальных осложнений. Также было бы полезно провести исследования, направленные на разработку профилактических стратегий для пациентов с высоким генетическим риском, таких как применение противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов или других методов, направленных на снижение риска повреждения слизистой оболочки кишечника и сосудистых нарушений.

Кроме того, перспективным направлением является интеграция генетических данных с клиническими и биохимическими маркерами для создания более точных моделей прогнозирования риска. Это может включать использование методов машинного обучения и искусственного интеллекта для анализа больших объемов данных и выявления сложных взаимодействий между различными факторами риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наше исследование вошли 14827 пациентов (10552 (71,2 %) мужчин и 4275 (28,8%) женщин) в возрасте 62 (56 – 68) лет, которым были выполнены кардиохирургические оперативные вмешательства с декабря 2010 по декабрь 2022 года на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск).

Показаниями к хирургическому лечению у больных в исследовании являлись: ИБС, а также ее осложненные формы, пороки клапанов сердца, врожденные пороки сердца, а также сочетанная патология. В большинстве наблюдений (83,0%) выполняли аортокоронарное шунтирование в виде изолированного или сочетанного вмешательства, реже – пластику и протезирование клапанов сердца, операции по поводу врожденных пороков сердца. Для защиты миокарда чаще применяли кровяную кардиоплегию по методике Калафиори, также использовали раствор Кустодиол. В 1,27% наблюдений операции без ИК.

Начальный этап исследования был посвящён возможностям прогнозирования абдоминальных осложнений. Проспективно вносились в таблицу данные всех пациентов, прооперированных в 2019-2022г.г., которым выполнялись открытые вмешательства на сердце. Фиксировались данные, 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, свежезамороженной плазмы, риск осложнений по данным EuroScore 2 и шкалы прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. При развитии острой абдоминальной хирургической патологии пациенту дополнительно вносились данные о виде осложнения, сроках возникновения, способах лечения и исходов. Целью этого исследования явилось выделение пациентов группы риска развития послеоперационных абдоминальных осложнений.

Первым этапом был выполнен анализ и выявление общих предикторов абдоминальных осложнений. Определена 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 (трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы, количество шунтов и дистальных анастомозов, функциональный класс по NYHA), которые часто имели средние и высокие индексы важности.

Создана шкала прогнозирования абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения ($AUC=0,746\pm0,033$, $p < 0,001$). 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 определялся в группу высокого риска абдоминальных осложнений). В виду относительно редкого использования ВАБК в расчете риска абдоминальных осложнений решено не рассматривать. ROC-кривая для показателя «сумма баллов по шкале» практически совпадает с таковой для предсказанной вероятности и обладает хорошей диагностической ценностью ($AUC=0,746\pm0,033$, $p < 0,001$). В результате анализа формы ROC-кривой мы сочли целесообразным разделить ее на четыре отрезка, которые отражают наличие пациентов низкого (сумма баллов – 0-1, риск осложнений 0,6%), умеренного (сумма баллов – 2, риск осложнений 1,8%), высокого (сумма баллов – 3, риск осложнений 4,2%) и очень высокого риска (сумма баллов – 4, риск осложнений 12,5%). Разделение пациентов по группам риска развития абдоминальных осложнений после коррекции приобретенных пороков сердца предполагает дифференцированный подход к их ведению в послеоперационном периоде с уделением особого внимания больным высокого и очень высокого риска.

С другой стороны, для решения вопроса прогнозирования абдоминальных осложнений после всех операций на сердце мы решили разработать математические модели на основе нейронных сетей. 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 точностью с обучающей выборке – 98,2%, в тестовой выборке – 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 службу 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.

Следующим этапом был поиск достоверных маркеров наиболее тяжелого осложнения – острой мезентериальной ишемии. Установлено, что 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.

Следующим этапом по прогнозированию был поиск генов–предикторов абдоминальных осложнений. В результате исследования определено, что статистически значимыми маркёрами риска абдоминальных осложнений оказались два гена: *IL1 β* rs1143634 и *FABP2* rs1799883. Генотип GA rs1143634 гена *IL1 β* в сверхдоминантной модели ассоциирован с риском развития абдоминальных осложнений, для которого отношение шансов составило 1,92 (95% ДИ от 1,02 по 3,61).

В ряде случаев многократно увеличивать риск может не наличие отдельного гена, а их комбинация. При применении MDR анализа 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). Также установлена комбинация аллельных вариантов генов *IL10* rs1143634 и *FABP2* rs1799883 предрасполагающая к повышению концентрации D-лактата в послеоперационном периоде у пациентов после

Заключительным этапом исследования явилось составление алгоритма прогнозирования, ранней диагностики и коррекции абдоминальных осложнений. Он был составлен на основании полученных и описанных выше данных. Использование данного алгоритма на фоне роста числа выявляемых случаев абдоминальных осложнений позволило получить устойчивое снижение летальности в группе абдоминальных осложнений после открытых операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением развития темы стратификации риска абдоминальных осложнений является интеграция программ для ЭВМ по прогнозированию риска в медицинские информационные системы для автоматического подсчета вероятности острой абдоминальной хирургической патологии в режиме реального времени. Оптимальным направлением будет объединение программ для ЭВМ по прогнозированию риска абдоминальных осложнений с шкалами прогнозирования риска для получение всесторонней картины по развитию возможных осложнений. 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 по пациентам позволит по мере увеличения объема выборки улучшить результаты стратификации риска. Помимо прогнозирования риска осложнений возможно использование технологий на основе нейросети для автоматического установления острой мезентериальной ишемии при проведении мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием брыжеечных сосудов.

В лабораторной диагностике острой мезентериальной ишемии перспективным направлением будет исследование изученных нами биомаркеров (D-лактата и кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты) на большей популяции пациентов, определение их изменений при других острых хирургических абдоминальных состояниях и уточнения пороговых значений.

Также не теряет актуальность поиск еще более специфичного и чувствительного белка острой мезентериальной ишемии: специфичного к тканям стенки кишки, рано выделяющегося при ишемии, легко попадающего в системный кровоток из воротной системы.

Одним из основных задач, стоящих перед нами, является проведение больших полногеномных исследований по определению риска абдоминальных осложнений для оценки специфичности и чувствительности установленных нами генов предикторов, их взаимодействия, а также поиск новых генов, ответственных за развитие абдоминальных осложнений после операций на сердце. На основании полученных данных возможно создание генетического паспорта пациента с прогнозированием различных осложнений.

Актуальным является поиск мер профилактики абдоминальных осложнений в кардиохирургии.

В связи с вероятностью дооперационного тяжелого поражения мезентериального кровообращения в предоперационном периоде перспективным может являться исследование, направленное на установления посредством ангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием брыжеечных сосудов патологии мезентериальных артерий у пациентов перед операциями на сердце. Данное исследование позволит на основе предоперационных данных выявить факторы риска скрытого нарушения мезентериального кровотока и оптимизировать ведение пациентов перед операциями на сердце.

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 точностью 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 маркёрами 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО – абдоминальные осложнения

АФК – активные формы кислорода

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация

ВБА – верхняя брыжеечная артерия

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ДИ – доверительный интервал

ЕТ-1– эндотелин-1

ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения

И/Р – ишемия/реперфузия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

КШ – коронарное шунтирование

ЛПС – липополисахарид

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НОМИ – неокклюзионная мезентериальная ишемия

ОКН – острая кишечная непроходимость

ОМИ – острая мезентериальная ишемия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОХ – острый холецистит

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФП – фибрилляция предсердий

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭхоКГ – эхокардиография

APOE – аполипопротеин E
CRP – С-реактивный белок
CXCL8 – интерлейкин-8
EDD – эндотелий зависимый дилатационный эффект
EDN1 – Ген Эндотелина-1
FABP2 – белок, связывающий жирные кислоты
HIF-1 – гипоксией индуцируемый фактор 1
I-FABP – кишечная форма белка, связывающего жирные кислоты
IL-1 – интерлейкин-1
IL-6 – интерлейкин-6
IL-8 – интерлейкин-8
LBP – белок, связывающий липополисахарид
LECA – лейкоцитарно-эндотелиальная клеточная адгезия
MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / под ред. И.И. Затевахин, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 912 с.
2. Абрамовских, О.С. Генетические предикторы осложнений после аортокоронарного шунтирования / О.С. Абрамовских, Д.В. Белов, М.А. Зотова [и др.] // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 11–24.
3. 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 [и др.] // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 217–226.
4. Аксельрод, Б.А. Тромбоэластометрия для прогнозирования нарушений гемостаза в постперфузионном периоде во время кардиохирургических операций / Б.А. Аксельрод, О.В. Дымова, Д.А. Гуськов [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 50–61.
5. Алиев, С.А.О. Синдром Огилви (острая псевдообструкция толстой кишки) в хирургической практике (обзор литературы) / С.А.О. Алиев, Э.С.О. Алиев // Колопроктология. – 2021. – № 1. – С. 77–86.
6. Базылев, В.В. Абдоминальные осложнения после оперативных вмешательств на сердце с искусственным кровообращением / В.В. Базылев, М.Е. Евдокимов, М.А. Пантюхина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 8. – С. 39–48.
7. Белов, Д.В. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / Д.В. Белов, Д.В. Гарбузенко, А.А. Фокин [и др.] // Грудная и сердечно–сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, № 3. – С. 190–196.
8. Белов, Д.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг.

- / Д.В. Белов, О.П. Лукин, А.А. Фокин [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 96–102.
9. Белов, Д.В. Парез кишечника после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / Д.В. Белов, О.П. Лукин, Е.Б. Милюевская [и др.] // Грудная и сердечно–сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 64, № 5. – С. 517–523.
10. Беляев, Г.Ю. Лучевая диагностика острой мезентериальной ишемии / Г.Ю. Беляев, Э.Г. Кошелев, А.А. Егоров [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 4. – С. 84–90.
11. Будаев, Б.С. Анализ показателей заболеваемости и смертности населения от болезней системы кровообращения / Б.С. Будаев, И.С. Кицул, И.Ю. Тармаева, О.Г. Богданова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 865-870.
12. Голубков, А.В. Применение искусственных нейронных сетей в профилактической и клинической медицине (научный обзор) / А.В. Голубков, М.П. Гаврилова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2020. – Т. 4, № 77. – С. 30-39.
13. Голухова, Е.З. / Диагностика осложнений со стороны органов брюшной полости и забрюшинного пространства после операции на сердце : возможности ультразвуковых методов исследования / Е.З. Голухова, Д.М. Пурсанова, А.Г. Хачатрян [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 254–265.
14. Гринштейн, Ю.И. Возможные генетические предикторы развития сердечно–сосудистых осложнений после коронарного шунтирования / Ю.И. Гринштейн, А.А. Косинова, И.Ю. Гринштейн [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 77–84.
15. Дибиров, М.Д. Перспективы совершенствования лабораторной диагностики нарушений мезентериального кровообращения / М.Д. Дибиров, Р.У.

- Гаджимурадов, А.А. Бобылев [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2022. – № 1. – С. 99–104.
16. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов, Российского эндоскопического общества и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека) / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, П.В. Царьков [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34, № 2. – С. 101–131.
17. Калесник, М.В. Генетические предикторы развития острого почечного повреждения / М.В. Калесник // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 479–484.
18. Каменщиков, Н.О. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость / Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов, М.Л. Дьякова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 11–21.
19. Замятина, К.А. Оценка диагностической ценности глубокого машинного обучения для автоматизированной сегментации паренхимы поджелудочной железы и ее гипо- и гиперваскулярных образований по КТ-изображениям с помощью U-net нейросети / К.А. Замятина, А.В. Жарикова, Е.В. Кондратьев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2024. – Т. 28, № 3. – С. 12–21.
20. Кармазановский, Г.Г. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии / Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев, И.С. Груздев [и др.] // Вестник РАМН. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 245–253.
21. Климовский, С.Д. Эндоваскулярное лечение острой мезентериальной ишемии вследствие кардиоэмболии при фибрилляции предсердий / С.Д.

- Климовский, Г.Г. Газарян, Т.Ш. Мирилашвили [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2022. – Т. 9, № 4. – С. 332–338.
22. Кокшенёва, И.В. Генетические маркеры риска неврологических осложнений в кардиохирургии. Часть 3 / И.В. Кокшенёва, И.Т. Закарая // Клиническая физиология кровообращения. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 193–200.
23. Кокшенева, И.В. Генетические факторы риска развития периоперационного инфаркта миокарда. Часть 2 / И.В. Кокшенева, И.Т. Закарая, А.И. Малороева // Клиническая физиология кровообращения. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 109–117.
24. Кокшенёва, И.В. Генетические детерминанты риска острого повреждения почек при кардиохирургических операциях. Часть 5 / И.В. Кокшенёва, И.Т. Закарая, А.И. Малороева // Клиническая физиология кровообращения. – 2022. – Т. 1, № 19. – С. 47–56.
25. Корчагин, М.П. Нейросети в онкоурологии / М.П. Корчагин, А.В. Говоров, А.О. Васильев [и др.] // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12, № 4. – С. 91–101.
26. Кочетков, Ф.Д. Современные биохимические маркеры острой мезентериальной ишемии / Ф.Д. Кочетков, И.А. Сучков, О.В. Зайцев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2024. – № 1. – С. 58–63.
27. Крылов, В.В. Организация оказания кардиохирургической помощи. Проблемы и возможные пути решения / В.В. Крылов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – Т. 44, № 3. – С. 67–74.
28. Крылов, В.В. Неврологические осложнения в кардиохирургии: новый взгляд на старую проблему / В.В. Крылов, В.А. Борисова // Клиническая медицина. – 2022. – Т. 100, № 11–12. – С. 520–526.
29. Леушин, К.Ю. Влияние искусственной вентиляции легких в prone–position на оксигенацию и выживаемость при остром респираторном дистресссиндроме и возможности применения у кардиохирургических больных / К.Ю. Леушин

// Клиническая физиология кровообращения. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 257–265.

30. 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. – Р. 281–286.
31. Наркевич, А.Н. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов, К.М. Параскевопуло [и др.] // Экология человека. – 2021. – № 4. – С. 55–64.
32. Панкратов, А.А. Острая мезентериальная ишемия – инкурабельная ситуация? Современное состояние проблемы / А.А. Панкратов, С.Н. Переходов, Д.А. Зеленин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 12. – С. 105–110.
33. Панкратов, А.А. Эндоваскулярные методики в лечении острой мезентериальной ишемии: первый опыт / А.А. Панкратов, С.Н. Переходов, А.В. Сницарь [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 5–11.
34. Панкратов, А.А. КТ-ангиография и эндоваскулярные вмешательства при острой мезентериальной ишемии — первые результаты / А.А. Панкратов, А.В. Сницарь, М.И. Васильченко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 3. – С. 50–55.
35. Подолужный, В.И. Острая мезентериальная ишемия: современный взгляд на проблему / В.И. Подолужный, А.Б. Старцев, И.А. Радионов // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 101–108.
36. Поздеев, Д.А. Возможности применения искусственных нейронных сетей в медицине (обзор литературы) / Д.А. Поздеев, Е.В. Шиляева, Э.П. Сорокин // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2021. – № 4. – С. 53–58.

37. Пономаренко, И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген–генных и генно–средовых взаимодействий при генетико–эпидемиологических исследованиях (обзор) / И.В. Пономаренко // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 4–21.
38. Рубаненко, О.А. Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста / О.А. Рубаненко, А.О. Рубаненко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 160–164.
39. Самуилова, Д.Ш. Диагностическое значение общей амилазы и факторы риска развития послеоперационного панкреатита в кардиохирургии / Д.Ш. Самуилова, М.Г. Плющ, О.В. Самуилова [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 126–133.
40. Семенова, Т.Н. Проспективное международное исследование острой мезентериальной ишемии AMESI: результаты центра в Архангельске / Т.Н. Семенова, А.М. Никонов, А.А. Смёткин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 34–41.
41. Стойко, Ю.М. Эндоваскулярная окклюзия в лечении пациента с желудочно–кишечным кровотечением из артериовенозной мальформации / Ю.М. Стойко, П.С. Ветшев, А.В. Максименков [и др.] // Вестник Национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 150–152.
42. Хрипун, А.И. Острая артериальная мезентериальная ишемия – 15-летний опыт хирургического лечения в многопрофильном стационаре / А.И. Хрипун, А.Д. Прямиков, А.Б. Миронков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 6, № 6. – С. 6–12.
43. Хубулава, Г.Г. Абдоминальные осложнения в кардиохирургии: как повысить безопасность вмешательств с искусственным кровообращением? / Г.Г.

- Хубулава, С.П. Марченко, Л.Г. Поляков [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 65, № 4. – С. 434–444.
44. Шевченко, Ю.Л. Осложнения со стороны пищеварительной системы в госпитальном периоде после кардиохирургических операций / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, Ю.И. Гороховатский [и др.] // Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 9–13.
45. Шинелёв, И.Н. Использование искусственных нейронных сетей в медицине / И.Н. Шинелёв, И.Е. Тарасов // ИТ-Стандарт. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 38-43.
46. Шулькина, С.Г. Биомаркеры системного воспаления и полиморфизма генов TNF α –308GA (rs1800629) и IL-6 –174CG (rs 1800795) в оценке функционального состояния почек у больных с ожирением / С.Г. Шулькина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 11. – Р. 671–677.
47. Шумаков, Д.В. Современное состояние и перспективы развития кардиохирургической помощи населению Московской области / Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, М.А. Попов // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 9. – С. 7-14.
48. Ярустовский, М.Б. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Н.С. Назаров [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.А. Бакулева. – 2018. – Т. 19, № 3. – Р. 318–326.
49. Abboud, B. Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery / B. Abboud, R. Daher, J. Boujaoude // World J Gastroenterol. – 2008. – № 14. – Р. 5361–5370.
50. Acosta, S. Fatal nonocclusive mesenteric ischaemia: populationbased incidence and risk factors / S. Acosta, M. Ogren, N.H. Sternby [et al.] // Journal of internal medicine. – 2006. – Vol. 259, № 3. – Р. 305–313.
51. Acosta-Merida, M.A. Identification of risk factors for perioperative mortality in acute mesenteric ischemia / M.A. Acosta-Merida, J. Marchena-Gomez, M.

- Hemmersbach–Miller [et al.] // World journal of surgery. – 2006. – № 30. –P. 1579–1585.
52. Agirbasli, M. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI–1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease / M. Agirbasli, A.I. Guney, H.S. Ozturhan [et al.] // European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation. – 2011. – Vol.18, № 6. – P. 803–809.
53. Aithoussa, M. Gastro–intestinal complications after open heart surgery / M. Aithoussa, N. Atmani, Y. Moutakiallah [et al.] // Archives of digestive disorders. –2017. – Vol. 1, № 2. – P. 17–23.
54. Akhtar, T. Atrial fibrillation ablation-induced gastroparesis: A case report and literature review / T. Akhtar, H. Calkins, R. Bulat [et al.] // HeartRhythm Case Reports. – 2020. – Vol. 6, №5. – 249-252.
55. Aktimur, R. Neutrophil–to–lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia / R. Aktimur, S. Cetinkunar, K. Yildirim [et al.] // European journal of trauma and emergency surgery. – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 363–368.
56. Al–Diery, H. The Pathogenesis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia: Implications for Research and Clinical Practice / H. Al–Diery, A. Phillips, N. Evennett [et al.] // Journal of intensive care medicine. – 2019. – Vol. 34, № 10. – P. 771–781.
57. Allen, S.J. Gastrointestinal complications and cardiac surgery / S.J Allen // The journal of extra-corporeal technology. – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 142–149.
58. Altshuler, A.E. Removal of luminal content protects the small intestine during hemorrhagic shock but is not sufficient to prevent lung injury / A.E. Altshuler, M.D. Richter, A.E. Modestino [et al.] // Physiological reports. – 2013. – № 1. – P. 109.

59. Aschoff, A.J. Evaluation of acute mesenteric ischemia: accuracy of biphasic mesenteric multi-detector CT angiography / A.J. Aschoff, G. Stuber, B.W. Becker [et al.] // Abdominal imaging. – 2009. – № 34. – P. 345–357.
60. Averdunk, L. The Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Promoter Polymorphisms (rs3063368, rs755622) Predict Acute Kidney Injury and Death after Cardiac Surgery / L. Averdunk, J. Bernhagen, K. Fehnle [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 2936.
61. Azari, A. Mesenteric ischemia following large left ventricular fibroid thrombosis due to myocardial infarction: A case report / A. Azari, O. Amini, R. Lakziyan [et al.] // International journal of surgery case reports. – 2021. – № 81. – P. 105833.
62. Bae, S.–C. Circulating macrophage migration inhibitory factor levels and its polymorphisms in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis / S.–C. Bae, Y.H. Lee // Cellular and molecular biology. – 2017. – Vol. 63. – P. 74–79.
63. Bala, M. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery / M. Bala, J. Kashuk, E.E. Moore [et al.] // World journal of emergency surgery. – 2017. – №12. – P. 38.
64. Bala, M. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery / M. Bala, F. Catena, J. Kashuk [et al.] // World journal of emergency surgery. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 54.
65. Bentley, J.P. Cardiovascular risk associated with interactions among polymorphisms in genes from the renin–angiotensin, bradykinin, and fibrinolytic systems / J.P. Bentley, F.W. Asselbergs, C.S. Coffey [et al.] // PLoS One. – 2010 –Vol. 5, № 9. – P. 12757.
66. Bjorck, M. Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: recognition and treatment / M. Bjorck, A. Wanhainen // Seminars in vascular surgery. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 54–64.
67. Bjorck, M. Editor's Choice Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular

- Surgery (ESVS) / M. Björck, M. Koelemay, S. Acosta [et al.] // European journal of vascular and endovascular surgery. – 2017. – № 53. – P. 460–510.
68. Block, T. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia / T. Block, T.K. Nilsson, M. Björck [et al.] // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. – 2008. – № 68. – P. 242–248.
69. Body, S.C. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / S.C. Body, C.D. Collard, S.K. Shernan [et al.] // Circulation. Cardiovascular genetics. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 499–506.
70. Bradbury, A.W. Mesenteric ischaemia: a multidisciplinary approach / A.W. Bradbury, J. Brittenden, K. McBride [et al.] // The British journal of surgery. – 1995. – Vol. 82. – P. 1446–1459.
71. Brull, D.J. Interleukin-6 gene -174g > c and -572g > c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery / D.J. Brull, H.E. Montgomery, J. Sanders, [et al.] // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2001. – № 21. – P. 1458–1463.
72. Burzotta, F. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization / F. Burzotta, L. Iacoviello, A. Di Castelnuovo [et al.] // The American journal of cardiology. – 2001. – № 88. – P. 1125–1128.
73. Cam, S.F. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature coronary artery disease in a Turkish population / S.F. Cam, C. Sekuri, I. Tengiz [et al.] // Thrombosis research. – 2005. – Vol. 116, № 4. – P. 287–292.
74. Carver, T.W. Mesenteric ischemia / T.W. Carver, R.S. Vora, A. Taneja // Critical care clinics. – 2016. – № 32. – P. 155–171.
75. Ceppa, E. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock / E. Ceppa, K. Fuh, G. Bulkley // Current opinion in critical care. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 127–132.

76. Chamberlain, A.M. Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene and saturated fat intake in relation to lipid levels and insulin resistance: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study / A.M. Chamberlain, P.J. Schreiner, M. Fornage [et al.] // *Metabolism*. – 2009. – № 58. – P. 1222–1228.
77. Chang, C.C. Clinical radiomics–based machine learning versus three–dimension convolutional neural network analysis for differentiation of thymic epithelial tumors from other prevascular mediastinal tumors on chest computed tomography scan / C.C. Chang, E.K. Tang, Y.F. Wei [et al.] // *Frontiers in oncology*. – 2023. – № 13. – P. 1105100.
78. Chang, M. Disruption of the mucosal barrier during gut ischemia allows entry of digestive enzymes into the intestinal wall / M. Chang, E.B. Kistler, G.W. Schmid–Schonbein // *Shock*. – 2012. – № 37. – P. 297–305.
79. Chaudhry, R. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: A nationwide population–based analysis of morbidity and mortality predictors / R. Chaudhry, J. Zaki, R. Wegner [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 1268–1274.
80. Chen, B. Departure from Hardy Weinberg Equilibrium and Genotyping Error / B. Chen, J.W. Cole, C. Grond–Ginsbach // *Frontiers in genetics*. – 2017. – № 8. – P. 167.
81. Chen, B. Eplerenone modulates interleukin–33/sST2 signaling and IL–1beta in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction / B. Chen, J. Geng, S.X. Gao [et al.] // *Journal of interferon & cytokine research*. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 137–144.
82. Chen, S. Association of interleukin 18 gene polymorphism with susceptibility to the development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass surgery / S. Chen, L. Xu, J. Tang // *Tissue Antigens*. – 2010. – Vol. 76, № 3. – P. 245–249.

83. Chor, C.Y.T. Gastrointestinal complications following cardiac surgery / C.Y.T. Chor, S. Mahmood, I. H. Khan [et al.] // Asian cardiovascular & thoracic annals. – 2020. – Vol. 28, № 9. – P. 621–632.
84. Chung, J.W. Clinical Implications and Risk Factors of Acute Pancreatitis after Cardiac Valve Surgery / J.W. Chung, S.H. Ryu, J.H. Jo [et al.] // Yonsei medical journal. – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 154–159.
85. Cipriani, G. Intrinsic Gastrointestinal Macrophages: Their Phenotype and Role in Gastrointestinal Motility / G. Cipriani, S.J. Gibbons, P.C. Kashyap [et al.] // Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 120–130.
86. Coffey, C.S. An application of conditional logistic regression and multifactor dimensionality reduction for detecting gene–gene Interactions on risk of myocardial infarction: The importance of model validation / C.S. Coffey, P.R. Hebert, M.D. Ritchie [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2004. – № 5. – P. 49.
87. Collange, O. Early detection of gut ischemia–reperfusion injury during aortic abdominal aneurysmectomy: a pilot, observational study / O. Collange, F. Tamion, N. Meyer [et al.] // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2013. – № 27. – P. 690–695.
88. Cosse, C. Procalcitonin and intestinal ischemia: a review of the literature / C. Cosse, C. Sabbagh, S. Kamel [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2014. – № 20. – P. 17773–17778.
89. Cosse, C. Serum value of procalcitonin as a marker of intestinal damages: type, extension, and prognosis / C. Cosse, C. Sabbagh, F. Browet [et al.] // Surgical endoscopy. – 2015. – № 29. – P. 3132–3139.
90. Dalgic, S.N. Effects of ECE–1b rs213045 and rs2038089 polymorphisms on the development of contrast–induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome / S.N. Dalgic, H. Yilmaz Aydogan, O. Ozturk [et al.] // The Journal of international medical research. – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 1–10.

91. Daraei, A. Influences of IL-1b-3953 C>T and MMP-9-1562C >T gene variants on myocardial infarction susceptibility in a subset of the Iranian population / A. Daraei, Y. Mansoori, Z. Zendabad [et al.] // Genetic testing and molecular biomarkers. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 33–38.
92. de Leede, E.M. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery / E.M. de Leede, N.J. van Leersum, H.M. Kroon [et al.] // The British journal of surgery. – 2018. – Vol. 105, № 7. – P. 820–828.
93. de Luis, D.A. Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subjects / D.A. de Luis, R. Aller, O. Izaola [et al.] // Annals of nutrition & metabolism. – 2006. – Vol. 50, № 4. – P. 354–360.
94. de Luis, D.A. Metabolic syndrome and ALA54THR polymorphism of fatty acid-binding protein 2 in obese patients / D.A. de Luis, M. Gonzalez Sagrado, R. Aller [et al.] // Metabolism. – 2011. – № 60. – P. 664–668.
95. Deng, Q.W. Risk factors for postoperative acute mesenteric ischemia among adult patients undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / Q.W. Deng, W.C. Tan, B.C. Zhao [et al.] // Journal of critical care. – 2017. – № 42. – P. 294–303.
96. Derikx, J.P. Serological markers for human intestinal ischemia: A systematic review / J.P. Derikx, D.H. Schellekens, S. Acosta // Best practice & research. Clinical gastroenterology. – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 69–74.
97. Duivenvoorden, A.A.M. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Predictor of Early Mesenteric Injury Preceding Clinical Presentation: A Case Report / A.A.M. Duivenvoorden, F.M. Metz, R. Wijnenbergh [et al.] // EJVES vascular forum. – 2024. – № 61. – P. 136–140.
98. Duman, Z.M. Predictors and outcomes of gastrointestinal complications after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis / Z.M. Duman, M. Bayram, B. Timur [et al.] // Türk göğüs kalp damar cerrahisi dergisi. – 2023. – Vol. 3, № 1. – P. 5–55.

99. Dumeny, L. β 1–receptor polymorphisms and junctional ectopic tachycardia in children after cardiac surgery / L. Dumeny, M. Chantra, T. Langaee [et al.] // Clinical and translational science. – 2022. – Vol. 15, № 3. – P. 619–625.
100. Eifert, S. Gene polymorphisms in APOE, NOS3, and LIPC genes may be risk factors for cardiac adverse events after primary CABG / S. Eifert, A. Rasch, A. Beiras–Fernandez [et al.] // Journal of cardiothoracic surgery. – 2009. – № 4. – P. 46.
101. Emile, S.H. Predictive Factors for Intestinal Transmural Necrosis in Patients with Acute Mesenteric Ischemia / S.H. Emile // World journal of surgery. – 2018. – № 42. – P. 2364–2372.
102. Evennett, N.J. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia / N.J. Evennett, M.S. Petrov, A. Mittal [et al.] // World journal of surgery. – 2009. – № 33. –P. 1374–1383.
103. Ewaschuk, J.B. D–lactate in human and ruminant metabolism / J.B. Ewaschuk, J.M. Naylor, G.A. Zello // The Journal of nutrition. – 2005. – № 135. – P. 1619–1625.
104. Fang, Y. Association between IL–1beta + 3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: a meta–analysis / Y. Fang, H. Xie, Z. Lin // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 30. – P. 11645.
105. Ferguson, L.R. Single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor–alpha gene affects inflammatory bowel diseases risk / L.R. Ferguson, C. Huebner, I. Petermann [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2008. –Vol. 14, № 29. – P. 4652–4661.
106. Fishman, J.E. Intraluminal nonbacterial intestinal components control gut and lung injury after trauma hemorrhagic shock / J.E. Fishman, S.U. Sheth, G. [et al.] // Annals of surgery. – 2014. – № 260. – P. 1112–1120.

107. Fragkos, K.C. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis / K.C. Fragkos, A. Forbes // *United European gastroenterology journal*. – 2018. – № 6. – P. 181–191.
108. Frey, U.H. GNAS gene variants affect β -blocker-related survival after coronary artery bypass grafting / U.H. Frey, J.D. Muehlschlegel, C. Ochterbeck [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 120, № 5. – P. 1109–1117.
109. García-Compeán, D. Diagnostic and therapeutic challenges of gastrointestinal angiodysplasias: A critical review and view points / D. García-Compeán, A.N. Del Cueto-Aguilera, A.R. Jiménez-Rodríguez [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25, № 21. – P. 2549–2564.
110. Georgopoulos, A. Codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein (FABP) 2 gene is associated with increased cardiovascular risk in the dyslipidemic diabetic participants of the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT) / A. Georgopoulos, H. Bloomfield, D. Collins [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194, № 1. – P. 169–174.
111. Gola, D. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods / D. Gola, J.M. Mahachie, K. van Steen [et al.] // *Briefings in Bioinformatics*. – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 293–308.
112. Greiff, G. Genetic variation influences the risk of bleeding after cardiac surgery: novel associations and validation of previous findings / G. Greiff, H. Pleym, R. Stenseth [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 59, № 6. – P. 796–806.
113. Grocott, H.P. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery / H.P. Grocott, W.D. White, R.W. Morris [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 9. – P. 1854–1858.
114. Gunduz, A. Time-dependent variations in ischemia-modified albumin levels in mesenteric ischemia / A. Gunduz, S. Turkmen, S. Turedi [et al.] // *Academic emergency medicine*. – 2009. – № 16. – P. 539–543.

115. Harnsberger, C.R. Postoperative Ileus / C.R. Harnsberger, J.A. Maykel, K. Alavi // Clinics in colon and rectal surgery. – 2019. – Vol. 32, № 3. – P. 166–170.
116. Hastie, T. The Elements of Statistical Learning, / T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman. – 2-nd ed. – [S.l.] : Springer, 2009. – 533 p.
117. Haywood, N. Gastrointestinal Complications After Cardiac Surgery: Highly Morbid but Improving Over Time / N. Haywood, J.H. Mehaffey, R.B. Hawkins [et al.] // The Journal of surgical research. – 2020. – № 254. – P. 306–313.
118. Heeschen, C. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – № 45. – P. 229–237.
119. Hendrickx, J.O. GRK5 – A Functional Bridge Between Cardiovascular and Neurodegenerative Disorders / J.O. Hendrickx, J. van Gastel, H. Leysen, [et al.] // Frontiers in pharmacology. – 2018. – № 9. – P. 1484.
120. Hess, N.R. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: Incidence, predictors, and impact on outcomes / N.R. Hess, L.M. Seese, Y. Hong [et al.] // Journal of cardiac surgery. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 894–901.
121. Hessel, E.A. Abdominal organ injury after cardiac surgery / E.A. Hessel // Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2004. – Vol. 8, № 3. – P. 243–263.
122. Iribarren, J.L. Postoperative bleeding in cardiac surgery: The role of tranexamic acid in patients homozygous for the 5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene / J.L. Iribarren, J.J. Jimenez, D. Hernandez [et al.] // Anesthesiology. – 2008. – № 108. – P. 596–602.
123. Jackson, C.S. Gastrointestinal Angiodysplasia: Diagnosis and Management / C.S. Jackson, R. Strong // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 51–62.

124. James, G. Resampling Methods / G. James, D. Witten, T. Hastie [et al.] // An Introduction to Statistical Learning. Springer Texts in Statistics. – New York: Springer, 2021. – P. 201–228.
125. Jimenez-Hernandez. R. From the Heart to the Gut: A Case Report of a Rare Complication After Coronary Artery Bypass Graft Surgery / R. Jimenez-Hernandez., J. Vazquez-Fuster, P. Rivera // Cureus. – 2023. – Vol. 15, №10. –P. 46372.
126. Jimenez Rivera, J.J. Factors associated with excessive bleeding in cardiopulmonary bypass patients: A nested case–control study / J.J. Jimenez Rivera, J.L. Iribarren, J.M. Raya [et al.] // Journal of cardiothoracic surgery. – 2007. – № 2. – P. 17.
127. Jin, S.–G. Gene–gene interactions among CX3CL1, LEPR and IL–6 related to coronary artery disease in Chinese Han population / S.–G. Jin, G.–L. Chen, S.–L. Yang [et al.] // International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 5968–5973.
128. Kajal, K. Intraoperative evaluation of renal resistive index with transesophageal echocardiography for the assessment of acute renal injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: A prospective observational study / K. Kajal, R. Chauhan, S.L. Negi [et al.] // Annals of cardiac anaesthesia. – 2022. – Vol. 25, № 2. – P. 158–163.
129. Kalay, N. The role of heart–type fatty acid–binding protein in predicting properties of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome / N. Kalay, M. Yarlioglues, I. Ardic [et al.] // Coronary artery disease. – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 435–440.
130. Kallmeyer, I.J. The safety of intraoperative transesophageal echocardiography: a case series of 7200 cardiac surgical patients / I.J. Kallmeyer, C.D. Collard, J.A. Fox [et al.] // Anesthesia and analgesia. – 2001. – Vol. 92. – P. 1126–1130.
131. Kamada, T. An algorithm for drawing general undirected graphs / T. Kamada, S. Kawai // Informaion processing letters. – 1989. – Vol. 31, № 1. – P. 7–15.

132. Karhausen, J. The role of nonocclusive sources of acute gut injury in cardiac surgery / J. Karhausen, M. Stafford-Smith // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 379–391.
133. Kassahun, W.T. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review / W.T. Kassahun, T. Schulz, O. Richter [et al.] // Langenbeck's archives of surgery. – 2008. – № 393. – P. 163–171.
134. Kaur, N. Association of IL-8-251 A/T rs4073 and IL-10 rs1800872 -592C/A Polymorphisms and Coronary Artery Disease in North Indian Population / N. Kaur, J. Singh, S. Reddy // Biochemical genetics. – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 129–146.
135. Kertai, M.D. G protein-coupled receptor kinase 5 gene polymorphisms are associated with postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery in patients receiving beta-blockers / M.D. Kertai, Y.W. Li, Y.J. Li [et al.] // Circulation. Cardiovascular genetics. – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 625–633.
136. Kertai, M.D. Genome-wide association study of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery / M.D. Kertai, Y.J. Li, Y.W. Li [et al.] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, № 5. – P. 6920.
137. Khadaroo, R.G. I-FABP as biomarker for the early diagnosis of acute mesenteric ischemia and resultant lung injury / R.G. Khadaroo, S. Fortis, S.Y. Salim [et al.] // PLoS One. – 2014. – № 9. – P. 115242.
138. Khan, S.M. Diagnostic accuracy of hematological parameters in Acute mesenteric ischemia—A systematic review / S.M. Khan, S.H. Emile, Z. Wang [et al.] // International journal of surgery. – 2019. – № 66. – P. 18–27.
139. Kirkpatrick, A.W. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome / A.W. Kirkpatrick, D.J. Roberts, J. De Waele [et al.] // Intensive care medicine. – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 1190–1206.

140. Kocak, S. The role of heparin-binding protein in the diagnosis of acute mesenteric ischemia / S. Kocak, T. Acar, B. Ertekin [et al.] // *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi*. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 205–212.
141. Korthuis, R.J. Mechanisms of I/R-Induced Endothelium-Dependent Vasodilator Dysfunction / R.J. Korthuis // *Adv Pharmacol*. – 2018. – № 81. – P. 331–364.
142. Kovacs, V. Polymorphisms in glutathione S-transferase are risk factors for perioperative acute myocardial infarction after cardiac surgery: a preliminary study / V. Kovacs, B. Gasz, B. Balatonyi [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2014. – Vol. 389, № 1–2. – P. 79–84.
143. Kowalik, M.M. Genotype assessment as a tool for improved risk prediction in cardiac surgery / M.M. Kowalik, R. Lango // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 163–168.
144. Krasivskyi, I. Short-Term Outcomes and Risk Factors of In-Hospital Mortality in Patients Suffering Acute Mesenteric Ischemia after Cardiac Surgery: Role of Opioids and Lactic Acid / I. Krasivskyi, I. Djordjevic, M. Tayeh [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 3. – P. 857.
145. Kubota, M. Serum anti-SERPINE1 antibody as a potential biomarker of acute cerebral infarction / M. Kubota, Y. Yoshida, E. Kobayashi [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 21772.
146. Lammers, K.M. The effect of transient intestinal ischemia on inflammatory parameters / K.M. Lammers, G. Innocenti, A. Venturi [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2003. – № 18. – P. 78–85.
147. Lazurova, Z. Association of polymorphisms in endothelin-1 and endothelin receptor genes with vasovagal syncope / Z. Lazurova, V. Habalova, P. Mitro // *Physiological research*. – 2022. – Vol. 71, № 1. – P. 93–101.
148. Leaf, D.E. Length Polymorphisms in Heme Oxygenase-1 and AKI after Cardiac Surgery / D.E. Leaf, S.C. Body, J.D. Muehlschlegel [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 27, № 11. – P. 3291–3297.

149. Lebrun, L.J. Could glucagon-like peptide-1 be a potential biomarker of early-stage intestinal ischemia? / L.J. Lebrun, J. Grober // *Biochimie*. – 2019. – № 159. – P. 107–111.
150. Lebrun, L.J. Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion / L.J. Lebrun, K. Lenaerts, D. Kiers [et al.] // *Cell reports*. – 2017. – № 21. – P. 1160–1168.
151. Lennon, M.J. Transesophageal echocardiography-related gastrointestinal complications in cardiac surgical patients / M.J. Lennon, N.M. Gibbs, W.M. Weightman [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2005. – № 19. – P. 141–146.
152. Li, X.Q. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of Alzheimer's disease in Chinese Han population / X.Q. Li, J.W. Zhang, Z.X. Zhang [et al.] // *Journal of neural transmission (Vienna)*. – 2004. – Vol. 111, № 9. – P. 1183–1190.
153. Li, Z.Q. Risk factors of gastrointestinal bleeding after cardiopulmonary bypass in children: a retrospective study / Z.Q. Li, W. Zhang, Z. Guo [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2023. – № 10 – P. 1224872.
154. Liggett, S.B. GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure / S.B. Liggett, S. Cresci, R.J. Kelly [et al.] // *Nature medicine*. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 510–517.
155. Liu, B. A machine learning model based on genetic and traditional cardiovascular risk factors to predict premature coronary artery disease/ B. Liu, L. Fang, Y. Xiong [et al.] // *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. – 2022. – Vol. 27, № 7. – P. 211.
156. Liu, L. GRK5 Polymorphisms and Postoperative Atrial Fibrillation following Coronary Artery Bypass Graft Surgery / L. Liu, L. Zhang, M. Liu, [et al.] // *Scientific reports*. – 2015. – № 5. – P. 12768.
157. Liu, P.J. Effects of polymorphism in FABP2 Ala54Thr on serum lipids and glycemic control in low glycemic index diets are associated with gender among

- Han Chinese with type 2 diabetes mellitus / P.J. Liu, Y.P. Liu, H.K. Qin [et al.] // Diabetes, metabolic syndrome and obesity. – 2019. – № 12. – P. 413–421.
158. Liu, W. Associations between Gene Polymorphisms in Pro-inflammatory Cytokines and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis / W. Liu, C. Wang, L. Tang [et al.] // Immunological investigations. – 2021. – Vol. 50, № 8. – P. 869–883.
159. Liu, Z. Analysis of SEC24D Gene in Breast Cancer Based on UALCAN Database / Z. Liu, J. Zhou, Z. Wang [et al.] // Open life sciences. – 2019. – № 14. – P. 707–711.
160. Lopez-Castejon, G. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. / G Lopez-Castejon, D. Brough // Cytokine & growth factor reviews. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 189–195.
161. Ma, Y. Gut Ischemia Reperfusion Injury Induces Lung Inflammation via Mesenteric Lymph-Mediated Neutrophil Activation / Y. Ma, T. Zabell, A. Creasy [et al.] // Frontiers in immunology. – 2020. – № 11. – P. 586685.
162. Masson, S. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: Data from the multicenter, randomized ALBIOS trial / S. Masson, P. Caironi, C. Fanizza [et al.] // Intensive care medicine. – 2015. – № 41. – P. 12–20.
163. Mathew, J.P. Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery / J.P. Mathew, M.V. Podgoreanu, H.P. Grocott [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49, № 19. – P. 1934–1942.
164. Matsumoto, S. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia / S. Matsumoto, K. Sekine, H. Funaoka [et al.] // The British journal of surgery. – 2014. – № 101. – P. 232–238.

165. Meza–Alvarado, J.C. VEGF–A related SNPs: a cardiovascular context / J.C. Meza– Alvarado, R.A. Page, B. Mallard [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2023. – № 10. – P. 1190513.
166. Montagnana, M. Biochemical markers of acute intestinal ischemia: possibilities and limitations / M. Montagnana, E. Danese, G. Lippi // *Annals of translational medicine*. – 2018. – Vol. 6, № 17. – P. 341.
167. Moore, J.H. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene–gene interactions using multifactor dimensionality reduction / J.H. Moore // *Advances in genetics*. – 2010. – № 72. – P. 101–116.
168. Morasch, M.D. Mesenteric venous thrombosis: a changing clinical entity / M.D. Morasch, J.L. Ebaugh, A.C. Chiou [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2001. – № 34. – P. 680–684.
169. Nayci, A.E. Are the cytokines and chemokines important for the early diagnosis of mesenteric ischemia? / A.E. Nayci, S. Dogan // *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi*. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 17–21.
170. Oliva, I.B. ACR Appropriateness Criteria® imaging of mesenteric ischemia / I.B. Oliva, A.H. Davarpanah, F.J. Rybicki [et al.] // *Abdominal imaging*. – 2013. – № 38. – P. 714–719.
171. Ozolina, A. Polymorphisms on PAI–1 and ACE genes in association with fibrinolytic bleeding after on–pump cardiac surgery / A. Ozolina, E. Strike, L. Nikitina–Zake [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2015. – № 15. – P. 122.
172. Palmer, B.R. Vascular endothelial growth factor–A promoter polymorphisms, circulating VEGF–A and survival in acute coronary syndromes / B.R. Palmer, M.A. Paterson, C.M. Frampton [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. 0254206.
173. Pan, Q. A Variant of IL1B Is Associated with the Risk and Blood Lipid Levels of Myocardial Infarction in Eastern Chinese Individuals / Q. Pan, D. Hui, C. Hu // *Immunological investigations*. – 2022. – Vol. 51, № 5. – P. 162–1169.

174. Park, W.M. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival / W.M. Park, P. Gloviczki, K.J. Cherry [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2002. – № 35. – P. 445–452.
175. Paterno, F. The etiology and pathogenesis of vascular disorders of the intestine / F. Paterno, W. Longo // Radiologic clinics of North America. – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 877–885.
176. Peduzzi, P. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis / P. Peduzzi, J. Concato, E. Kemper [et al.] // Journal of clinical epidemiology. – 1996. – Vol. 49, № 12. – P. 1373–1379.
177. Peoc'h, K. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far / K. Peoc'h, A. Nuzzo, K. Guedj [et al.] // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 373–385.
178. Perry, T.E. Genomics: risk and outcomes in cardiac surgery / T.E. Perry, J.D. Muehlschlegel, S.C. Body // Anesthesiology clinics. – 2008. – № 26. – P. 399–417.
179. Piton, G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU / G. Piton, G. Capellier // Current opinion in critical care. – 2016. – № 22. – P. 152–160.
180. Podgoreanu, M.V. Inflammatory Gene Polymorphisms and Risk of Postoperative Myocardial Infarction After Cardiac Surgery / M.V. Podgoreanu, W.D. White, R.W. Morris [et al.] // Circulation. – 2006. – № 114, suppl. 1. – P. 275–281.
181. Pu, Z. Serpine1 Regulates Peripheral Neutrophil Recruitment and Acts as Potential Target in Ischemic Stroke / Z. Pu, X. Bao, S. Xia [et al.] // Journal of inflammation research. – 2022. – № 15. – P. 2649–2663.
182. Rahimi, Z. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variant (G894T) with coronary artery disease in Western Iran / Z. Rahimi, R. Nourozi-Rad // Angiology. – 2012. – Vol. 63, № 2. – P. 131–137.
183. Raza, S.T. Association of eNOS (G894T, rs1799983) and KCNJ11 (E23K, rs5219) gene polymorphism with coronary artery disease in North Indian

- population / S.T. Raza, S.P. Singh, S. Rizvi [et al.] // African health sciences. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 1163–1171.
184. Reintam Blaser, A. Diagnostic accuracy of biomarkers to detect acute mesenteric ischaemia in adult patients: a systematic review and meta-analysis / A. Reintam Blaser, J. Starkopf, M. Björck [et al.] // World journal of emergency surgery. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 44.
 185. Ríos–González, B.E. Association of polymorphisms of genes involved in lipid metabolism with blood pressure and lipid values in mexican hypertensive individuals / B.E. Ríos–González, B. Ibarra–Cortés, G. Ramírez–López [et al.] // Disease markers. – 2014. – № 2014. – P. 150358.
 186. Ritchie, M.D. Multifactor dimensionality reduction for detecting gene–gene and gene–environment interactions in pharmacogenomics studies / M D. Ritchie, A.A. Motsinger // Pharmacogenomics. – 2005. – Vol. 6, № 8. – P. 823–834.
 187. Rosenblum, J.D. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology / J.D. Rosenblum, C.M. Boyle, L.B. Schwartz // The Surgical clinics of North America. – 1997. – № 77. – P. 289–306.
 188. Sahin, A. Comparison of the diagnostic values of vascular adhesion protein–1 and intestinal fatty acid–binding protein in the diagnosis of acute mesenteric ischemia / A. Sahin, D.A. Altay, S. Demir [et al.] // European journal of trauma and emergency surgery. – 2019. – Vol. 45, № 3. – P. 545–553.
 189. Saito, Y. Effects of Nitric Oxide Synthase 3 Gene Polymorphisms on Cardiovascular Events in a General Japanese Population – The Yamagata (Takahata) Study / Y. Saito, Y. Otaki, T. Watanabe [et al.] // Circulation reports. – 2022. – Vol. 4, № 5. – P. 222–229.
 190. Salim, S.Y. Urine intestinal fatty acid–binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients / S.Y. Salim, P.Y. Young, T.A. Churchill [et al.] // The Journal of surgical research. – 2017. – № 209. – P. 258–265.

191. Sato, H. Detection of patients at high risk for nonocclusive mesenteric ischemia after cardiovascular surgery / H. Sato, M. Nakamura, T. Uzuka [et al.] // Journal of cardiothoracic surgery. – 2018. – Vol.13, № 1. – P. 115.
192. Schellekens, D.H. Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model / D.H. Schellekens, J. Grootjans, S.A. Dello [et al.] // Journal of clinical gastroenterology. – 2014. – № 48. – P. 253–260.
193. Schellekens, D.H.S.M. SM22 a Plasma Biomarker for Human Transmural Intestinal Ischemia / D.H.S.M. Schellekens, K.W. Reisinger, K. Lenaerts [et al.] // Annals of surgery. – 2018. – № 268. – P. 120–126.
194. Sever, K. Gastrointestinal complications after open heart surgery: Incidence and determinants of risk factors. / K. Sever, C. Ozbek, B. Goktas // Angiology. – 2014. – № 65. – P. 425–429.
195. Seyedian, S.M. Association between Endothelial nitric oxide synthase and Hepatic lipase gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in Southern Iran population – A case control study / S.M. Seyedian, M. Bijanzadeh, F. Ahmadi [et al.] // Nucleosides, nucleotides & nucleic acids. – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 423–433.
196. Sinner, M.F. Integrating genetic, transcriptional, and functional analyses to identify 5 novel genes for atrial fibrillation / M.F. Sinner, N.R. Tucker, K.L. Lunetta [et al.] // Circulation. – 2014. – № 130. – P. 1225–1235.
197. Sirgo, G. Association between 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene with stroke or encephalopathy after cardiac surgery / G. Sirgo, J.L. Pérez-Vela, P. Morales [et al.] // Intensive care medicine. – 2006. – Vol. 32, № 5. – P. 668–675.
198. Sise, M.J. Acute mesenteric ischemia / M.J. Sise // The Surgical clinics of North America. – 2014. – Vol. 94, № 1. – P. 165–181.
199. Song, X. Association between interleukin gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in the Qinghai population / X. Song, D. Wang, B. Ben [et al.] //

The Journal of international medical research. – 2021. – Vol. 49, № 5. – P. 3000605211004755.

200. Sotos–Prieto, M. Association between the rs6950982 polymorphism near the SERPINE1 gene and blood pressure and lipid parameters in a high–cardiovascular–risk population: interaction with Mediterranean diet / M. Sotos–Prieto, M. Guillén, O. Portolés [et al.] // Genes & nutrition. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 401–409.
201. Stafford–Smith, M. Genome–wide association study of acute kidney injury after coronary bypass graft surgery identifies susceptibility loci / M. Stafford–Smith, Y.J. Li, J.P. Mathew [et al.] // Kidney international. – 2015. – Vol. 88, № 4. – P. 823–832.
202. Stoppe, C. Interaction of MIF Family Proteins in Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Their Influence on Clinical Outcome of Cardiac Surgery Patients / C. Stoppe, S. Rex, A. Goetzenich [et al.] // Antioxidants & redox signaling. – 2015. – № 23. – P. 865–879.
203. Stroeder, J. Presepsin and Inflammatory Markers Correlate With Occurrence and Severity of Nonocclusive Mesenteric Ischemia After Cardiovascular Surgery / J. Stroeder, H. Bomberg, S. Wagenpfeil [et al.] // Critical care medicine. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 575–583.
204. Su, Y. Predisposition of Inflammatory Bowel Disease Is Influenced by IL–8, IL–10, and IL–18 Polymorphisms: A Meta–Analysis / Y. Su, H. Zhao // International archives of allergy and immunology. – 2020. – Vol. 181, № 10. – P. 799–806.
205. Sun, D.L. Accuracy of the serum intestinal fatty–acid–binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta–analysis / D.L. Sun, Y.Y. Cen, S.M. Li [et al.] // Scientific reports. – 2016. – № 6. – P. 34371.
206. Sushentsev, N. Using a Recurrent Neural Network To Inform the Use of Prostate–specific Antigen (PSA) and PSA Density for Dynamic Monitoring of the Risk of Prostate Cancer Progression on Active Surveillance / N. Sushentsev, L. Abrego,

- A. Colarieti [et al.] // European urology open science. – 2023. – № 52. – P. 36–39.
207. Schwarzova, K. Gastrointestinal complications after cardiac surgery / K. Schwarzova, S. Damle, F.W. Sellke [et al.] // Trauma surgery & acute care open. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 001324.
208. Tanrikulu, Y. Diagnostic utility of the neutrophil–lymphocyte ratio in patients with acute mesenteric ischemia: A retrospective cohort study / Y. Tanrikulu, C. Şen Tanrikulu, M.Z. Sabuncuoğlu [et al.] // Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 344–349.
209. Tevis, S.E. Postoperative ileus – more than just prolonged length of stay? / S.E. Tevis, E.H. Carchman, E.F. Foley [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery. – 2015. – № 19. – P. 1684–1690.
210. Thuijls, G. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins / G. Thuijls, K. van Wijck, J. Grootjans [et al.] // Annals of surgery. – 2011. – № 253. – P. 303–308.
211. Timizheva, K.B. Association of Gene Polymorphisms of Some Endothelial Factors with Stent Reendothelization after Elective Coronary Artery Revascularization / K.B. Timizheva, M.M. Azova, A.A. Aissa [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2021. – Vol. 171, № 2. – P. 194–197.
212. Treskes, N. Diagnostic accuracy of novel serological biomarkers to detect acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis / N. Treskes, A.M. Persoon, A.R.H. van Zanten // Internal and emergency medicine. – 2017. Vol. 12, № 6. – P. 821–836.
213. Tsai, C.T. Renin – angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation / C.T. Tsai, L.P. Lai, J.L. Lin [et al.] // Circulation. – 2004. – № 109. – P. 640–1646.
214. Tu, J. Association of apolipoprotein A1 –75 G/A polymorphism with susceptibility to the development of acute lung injury after cardiopulmonary

- bypass surgery / J. Tu, B. Zhang, Y. Chen [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2013. – № 12. – P. 172.
215. Unlu, G. Trafficking mechanisms of extracellular matrix macromolecules: insights from vertebrate development and human diseases / G. Unlu, D.S. Levic, D.B. Melville // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2014. – № 47. – P. 57–67.
216. van Petersen, A.S. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow / A.S. van Petersen, J.J. Kolkman, R. Meerwaldt [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2014. – Vol. 60. – P. 111–119.
217. Viana, F.F. Gastrointestinal complications after cardiac surgery: 10-year experience of a single Australian centre / F.F. Viana, Y. Chen, A.A. Almeida [et al.] // *ANZ journal of surgery*. – 2013. – Vol. 83, № 9. – P. 651–656.
218. Vollmar, B. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences / B. Vollmar, M. Menger // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2010. – Vol. 396, № 1. – P. 13–29.
219. Wang, A.H. The effect of IL–10 genetic variation and interleukin 10 serum levels on Crohn's disease susceptibility in a New Zealand population / A.H. Wang, W.J. Lam, D.Y. Han [et al.] // *Human immunology*. – 2011. – Vol. 72, № 5. – P. 431–435.
220. Wang, S. Effect of IL–1beta, IL–8, and IL–10 polymorphisms on the development of myocardial infarction / S. Wang, Y.X. Dai, L.L. Chen [et al.] // *Genetics and molecular research*. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 12016–12021.
221. Wang, Y. The expression of SERPINE1 in colon cancer and its regulatory network and prognostic value / Y. Wang, J. Wang, J. Gao [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 33.
222. Wang, Z. HDAC4: mechanism of regulation and biological functions / Z. Wang, G. Qin, T.C. Zhao // *Epigenomics*. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 139–150.

223. Wattchow, D. Postoperative ileus—An ongoing conundrum / D. Wattchow, P. Heitmann, D. Smolilo [et al.] // *Neurogastroenterology and motility*. – 2021. – Vol. 33, № 5. – P. 14046.
224. Wei, T. NEURL rs6584555 and CAND2 rs4642101 contribute to postoperative atrial fibrillation: a prospective study among Chinese population / T. Wei, J. Song, M. Xu [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 27. – P. 42617–42624.
225. Welsby, I.J. Genetic factors contribute to bleeding after cardiac surgery / I.J. Welsby, M.V. Podgoreanu, B. Phillips–Bute [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 1206–1212.
226. Welsby, I.J. Association of the 98T ELAM–1 polymorphism with increased bleeding after cardiac surgery / I.J. Welsby, M.V. Podgoreanu, B. Phillips–Bute [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 427–433.
227. Xu, X. PAI–1 promoter 4G/5G polymorphism (rs1799768) contributes to tumor susceptibility: Evidence from meta–analysis / X. Xu, Y. Xie, Y. Lin [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 6. – P. 1127–1133.
228. Yamada, Y. Association of genetic variants with atherothrombotic cerebral infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome / Y. Yamada, K. Kato, M. Oguri [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 21, № 6. – P. 801–808.
229. Yang, K. The combination of D–dimer and peritoneal irritation signs as a potential indicator to exclude the diagnosis of intestinal necrosis/ K. Yang, W. Wang, W.H. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – № 94. –P. 1564.
230. Yang, T.C. L5–LDL from ST–elevation myocardial infarction patients induces IL–1beta production via LOX–1 and NLRP3 inflammasome activation in macrophages / T.C. Yang, P.Y. Chang, S.C. Lu // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2017. – Vol. 312, № 2. – P. 265–274.

231. Zhang, S. Interleukin-8 Gene -251 A/T (rs4073) Polymorphism and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis / S. Zhang, Y. Gao, J. Huang // Medical science monitor. – 2019. – № 25. – P. 1645–1655.
232. Zou, L. Intestinal fatty acid-binding protein as a predictor of prognosis in postoperative cardiac surgery patients / L. Zou, X. Song, L. Hong [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97, № 33. – P. 11782.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1 – 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
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