

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА

© 2019 г. Е. В. Маркелова¹, Е. В. Шкорик^{1*}, А. А. Силаев²,
О. Л. Жданова³

*E-mail: shkorikev@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия;

³ФГБУН Институт автоматики и процессов управления ДВО РАН, Владивосток, Россия

Поступила: 02.07.2018. Принята: 28.08.2018

Ишемическая болезнь сердца продолжает оставаться наиболее частой причиной смертности, инвалидности и экономических потерь в современном индустриальном обществе. В настоящее время прослеживается острая необходимость применения информационных технологий в оценке биохимических процессов, протекающих в организме при атеросклеротическом поражении артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и в результате возникновения тромбоэмболических осложнений различной локализации (сердце, мозг, легкие) усовершенствования дифференциальной диагностики. Обследовано 97 больных обоего пола с ИБС до и после реваскуляризации миокарда методом АКШ, в возрасте от 45 до 74 лет. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Забор крови осуществлялся за сутки до операции, в 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки после коронарного шунтирования. Выполнен кластерный анализ по трем выявленным показателям (TNF- α , ММП-1 и IL-10). Кластерный анализ подтвердил, что именно в группе с ТЭО выявлены наиболее статистически значимые изменения уровня TNF- α , IL-10 и ММП-1. Следовательно, увеличение TNF- α в 9–10 раз и более (от 24 пг/мл) в предоперационном периоде, IL-10 выше 65 пг/мл до операции и от 320 пг/мл в 1-е сутки после операции и увеличение ММП-1 в 3 раза (от 3,3 нг/мл) до и после АКШ следует считать дополнительными ранними маркерами риска возникновения тромбоэмболических осложнений после аортокоронарного шунтирования.

Ключевые слова: цитокины, металлопротеиназа, реваскуляризация миокарда, тромбоз

DOI: 10.31857/S102872210005022-9

Адрес: 690002, Владивосток, проспект Острякова 2, Шкорик Елена Валерьевна. Тел.: + 79502928940 (моб.).

E-mail: shkorikev@mail.ru

Авторы:

Маркелова Е. В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Шкорик Е. В., аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Силаев А. А., д.м.н., ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Россия;

Жданова О. Л., д.ф.-м.н., научный сотрудник, ФГБУН Институт автоматики и процессов управления ДВО РАН, Владивосток, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение в крови больных с сердечной недостаточностью содержания провоспалительных цитокинов подтверждает теорию существования системного воспалительного ответа у этой категории больных [1]. Тем не менее, когда тело обнаруживает атаки, такие как — травмы, инфекции, опухоли или хирургические вмешательства, уровни этих цитокинов значительно варьируются [2]. Чрезмерная продукция и секреция провоспалительных цитокинов, индуцирует неконтролируемую цепную реакцию, дальнейшее увеличение их уровня и составляют «вторую атаку» на организм [3]. То есть, после того, как сти-

мулируется производство цитокина, это может вызвать индукцию других цитокинов в больших количествах, стимулируя биохимический каскад. Тромботический каскад является одним из примеров такого биохимического каскада [4].

Ишемическая болезнь сердца продолжает оставаться наиболее частой причиной смертности, инвалидности и экономических потерь в современном индустриальном обществе [5]. Аортокоронарное шунтирование является одним из самых распространенных хирургических вмешательств на сердце, реально снижающим смертность отдельной категории больных и улучшающих качество жизни пациентов, страдающих ИБС. Однако частота осложнений в послеоперационном периоде остается достаточно высокой [6].

Данная работа посвящена определению иммунологических критериев достоверного риска возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ишемической болезнью сердца после выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) методом кластерного анализа. Кластерный анализ (англ. Cluster – гроздь, скопление) – разбиение множества исследуемых объектов и признаков на однородные группы или кластеры. Из всех методов самыми распространенными являются иерархические агломеративные методы и преимуществом этих методов является визуальное представление результатов кластеризации в виде древовидной системы – дендрограммы. Дендрограмма (dendrogram) – древовидная диаграмма, содержащая n уровней, каждый из которых соответствует одному из шагов последовательного укрупнения кластеров.

В настоящее время прослеживается острая необходимость применения информационных технологий в оценке биохимических процессов, протекающих в организме при атеросклеротическом поражении артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и в результате возникновения тромбоэмболических осложнений различной локализации (сердце, мозг, легкие) усовершенствования дифференциальной диагностики.

В отличие от комбинационных группировок, кластерный анализ приводит к разбиению на группы с учетом всех группировочных признаков одновременно. При этом, как правило, не указаны четкие границы каждой группы, а также неизвестно заранее, сколько же групп целесообразно выделить в исследуемой совокупности.

Цель исследования: подтвердить риск возникновения тромбоэмболических осложнений по трем выявленным показателям у пациентов с ИБС после АКШ с помощью кластерного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 97 больных обоего пола с ИБС до и после реваскуляризации миокарда методом АКШ, в возрасте от 45 до 74 лет. Пациенты были разделены на три группы:

I группа – 25 больных с зарегистрированными ТЭО после АКШ (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочных ветвей);

II группа – 26 пациентов с кровотечением по дренажам более 9 мл/кг за ближайшие 12 часов раннего послеоперационного периода;

III группа – 46 больных с ИБС без осложнений после реваскуляризации миокарда.

Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Забор крови осуществлялся за сутки до операции, в 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки после АКШ. Сыворотку крови получали после центрифугирования в течение 10 минут при 1500 об/мин, образцы разливали по 1,0 мл и хранили при -36°C . Определение уровня TNF- α , IL-10 и ММП-1 проводилось в сыворотке крови методом твердофазного ИФА, с использованием специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.», USA. Результаты выражали в пг/мл и нг/мл. Данные представляли в виде медианы и двух квартилей (Me , Q_{25} , Q_{75}). Внутри и межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, χ^2 критерия в рамках прикладной программы SPSS № 16. Статистически достоверным считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости $p < 0,05$. Для исследования значимости изменений выбранных параметров и выбора оптимального значения для прогнозирования развития осложнений у больных с ИБС после АКШ, вычисляли площадь, ограниченную ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (AUC) при помощи программы Graph Pad Prism Software Inc., США. С целью распределения исследуемых показателей на однородные группы, применялся метод кластерного анализа. Для анализа использовалась древовидная кластеризация и метод k -средних (R , «Statistica 10»). Качество кластеризации оценивалось методами дисперсионного анализа (R , «Statistica 10»). Объем вы-

полненных исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95–99% при использовании соответствующих статистических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При характеристике про- и противовоспалительных цитокинов, металлопротеиназ и ТИМП-1 у пациентов с ИБС до и после АКШ были установлены общие закономерности и различия в зависимости от течения послеоперационного периода. Уровень провоспалительных цитокинов во всех четырех исследуемых группах был повышен по сравнению со здоровыми людьми на протяжении всего мониторинга. При этом, уровень TNF- α в III группе был увеличен в 3–4 раза, тогда как, в I и II группах – в 9–12 раз.

В I группе (с тромбоэмболическими осложнениями) значение TNF- α было статистически выше уже в дооперационном периоде по сравнению с его уровнем до АКШ во II и III группах, в 1-е сутки после операции снижалось до трехкратного увеличения, на 3-и сутки его уровень снова повышался (в 10 раз, $p < 0,01$), на 7-е сутки отмечалось снижение TNF- α , но сохранялось повышенным в 9 раз на 12-е сутки по сравнению с здоровыми людьми (табл. 1).

Установлена достоверная связь повышенного уровня TNF- α (от 24 пг/мл в предоперационном периоде) и риском возникновения тромбоэмболических осложнений после АКШ ($\chi^2 = 4,28$, $p < 0,05$; AUC = 0,91).

То есть, повышенное значение (24 пг/мл и выше до операции) TNF- α может являться ранним диагностическим признаком риска возникновения ТЭО у пациентов после АКШ, что подтверждает мнения авторов о его возможном участии в возникновении ССО у пациентов [7, 8].

В I группе (с тромбоэмболическими осложнениями) уровень IL-10 до реваскуляризации был статистически выше (табл. 2), чем во II и III группах ($p < 0,05$). В 1-е сутки зарегистрирована его гиперпродукция (в 17 раз – по сравнению с группой контроля, в 5 раз – по сравнению с III группой и вдвое – по сравнению с его содержанием во II группе, $p < 0,05–0,01$), далее – на 3-и сутки его уровень сохранялся повышенным в 2 раза в сравнении со здоровыми людьми. На 7-е и 12-е сутки после операции концентрация IL-10 во всех исследуемых группах не отличалась от референсного показателя, и его значение на 12-е сутки во II, III и IV группах достигало предоперационного содержания, за исключением I группы (с тромбоэмболическими осложнениями), где IL-10 на 12-е сутки был в 2,5 раза ниже по сравнению с предоперационным уровнем ($p < 0,05$), но не отличался от референсного показателя.

То есть исходный уровень IL-10 во II и III группах был практически идентичным, а в I группе (с ТЭО в послеоперационном периоде) его значение до АКШ было увеличено в 3 и более раз по сравнению с другими исследуемыми группами (табл. 2).

Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с ИБС до и после АКШ

Показатели (Me; Q ₂₅ ; Q ₇₅)	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=46)	Группа контроля (n= 30)
TNF- α (пг/мл) до АКШ	24,4 ^{***} (22,4; 89,25) $p_1 < 0,05$	9,5 [*] (9,1; 32,13)	9,46 [*] (4,86; 10,98)	2,8 (0,8; 10,9)
1-е сутки после АКШ	9,36 [*] (2,25; 20,7)	37,6 ^{***} (13,4; 92,8) $p_{1,5,6} < 0,05$	10,8 [*] (7,3; 24,5)	
3-и сутки после АКШ	28,7 ^{**} (17,5; 52,7) $p_5 < 0,05$	17,85 ^{**} (14,6; 35,1)	17,4 ^{**} (12,4; 53,6)	
7-е сутки	11,7 [*] (9,0; 46,8)	20,17 ^{**} (15,4; 52,3) $p_3 < 0,05$	21,57 ^{**} (11,1; 51,7) $p_3 < 0,05$	
12-е сутки	26,8 ^{**} (21,6; 46,5) $p_7 < 0,05$	23,0 ^{**} (17,5; 38,5) $p_4 < 0,05$	16,02 ^{**} (9,45; 29,7)	

Примечания:

1. Статистическая достоверность различий показателей с группой контроля (здесь и далее): $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **; $p < 0,001$ – ***.
2. Статистическая достоверность различий показателей в динамике: p_1 (до АКШ – 1-е сутки); p_2 (до АКШ – 3-и сутки); p_3 (до АКШ – 7-е сутки); p_4 (до АКШ – 12-е сутки); p_5 (1–3-и сутки); p_6 (1–7-е сутки); p_7 (1–12-е сутки).
3. Статистическая достоверность различий показателей между I и II группами: $p < 0,05$ – #; между I и III группами: $p < 0,05$ – °; между II и III группами: $p < 0,05$ – +.

Выявлена достоверная связь между высоким уровнем IL-10 (≥ 65 пг/мл в дооперационном периоде и ≥ 320 пг/мл в 1-е сутки после операции) и риском возникновения тромбоэмболии у пациентов с ИБС после АКШ ($\chi^2 = 3,97$, $p < 0,05$; AUC=0,829), что позволяет говорить о высокой прогностической ценности диагностического признака у пациентов с ИБС для раннего определения риска возникновения ТЭО после АКШ.

По данным литературы, максимальное увеличение концентрации IL-10 в 1-е сутки после АКШ ($p < 0,05$) свидетельствует о развитии иммуносупрессии в раннем послеоперационном периоде [9, 10] и может являться риском возникновения сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде [11], что и было нами зарегистрировано в I исследуемой группе.

Кроме того, высокий уровень IL-10 может вызывать состояние функционального иммунопарализа [12] и является предиктором тяжести и смертельного исхода при септических состояниях [13].

Таким образом, выявление значения IL-10 до операции 65 пг/мл и выше 320 пг/мл в 1-е сутки после операции позволяет говорить о достоверном риске возникновения тромбоэмболий в послеоперационном периоде, что подразумевает своевременное назначение соответствующей медикаментозной терапии.

При характеристике концентрации матричных металлопротеиназ у пациентов четырех исследуемых групп — в I группе (с ТЭО в после-

операционном периоде) ММП-1 на протяжении всего мониторинга была повышена в сравнении с группой контроля в 2,5–3,5 раза ($p < 0,05$ –0,01), и ее уровень до АКШ (4,35 (3,5; 7,5) нг/мл) был выше ($p < 0,05$), чем в двух других исследуемых группах (2,24 (1,5; 4,2) нг/мл и 1,98 (1,34; 2,61) нг/мл), а на 3-и (3,98 (2,95; 9,5) нг/мл) и 7-е сутки (3,55 (0,9946,45) нг/мл) — выше ($p < 0,05$) по сравнению с концентрацией ММП-1 во II (2,0 (1,25; 3,88) и 2,62 (1,68; 2,68) нг/мл) и III группах (2,17 (1,74; 3,97) и 1,89 (1,59; 2,1) нг/мл) соответственно.

В других группах не выявлено значимых различий ММП-1 между группами. Во II группе ее уровень был умеренно повышен до операции (в 2 раза, $p < 0,05$) и на 12-е сутки (в 3 раза, $p < 0,01$) после АКШ по сравнению со здоровыми людьми, что в очередной раз может свидетельствовать о наличии и возобновлении процессов атерогенеза, так как ММП-1 является интерстициальной коллагеназой и выделяется эндотелиальными клетками атеросклеротических бляшек.

По мнению авторов, ММП-1 и ММП-9 могут играть существенную роль в дестабилизации зрелого коллагена [6]. А избыточная экспрессия ММП-1 увеличивает нестабильность уязвимой бляшки и способствует ее разрыву, что впоследствии может приводить к началу острого коронарного синдрома [14].

Обнаруженное существенное увеличение уровня ММП-1 в сыворотке крови пациентов с зарегистрированными ТЭО в послеопераци-

Таблица 2. Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных с ИБС до и после АКШ и контрольной группах

Показатели (Me; Q ₂₅ ; Q ₇₅)	I группа (n=25)	II группа (n=26)	III группа (n=46)	Группа контроля (n= 30)
IL-10 (пг/мл) до АКШ	70,27*#° (21,8;274,38)	26,12 (19,3; 115,3)	21,5 (14,4; 32,1)	18,5 (16,7; 27,12)
1-е сутки после АКШ	322,79*° (135,1;654,6) $p_{5,6,7} < 0,05$	240,6*+ (97,06;531,36) $p_{1,5,6,7} < 0,05$	64,79* (32,9;328,5) $p_{1,6,7} < 0,05$	
3-и сутки после АКШ	38,94* (23,23; 112,38)	48,97* (26,26; 70,0)	44,16* (27,5; 68,65)	
7-е сутки	22,69 (19,6; 38,99)	25,46 (23,5; 40,65)	17,35 (17,12; 25,78)	
12-е сутки	28,74 (21,96; 41,32)	19,3 (16,35; 138,2)	19,2 (8,6; 41,32)	

Примечания:

1. Статистическая достоверность различий показателей с группой контроля (здесь и далее): $p < 0,05$ — *; $p < 0,01$ — **; $p < 0,001$ — ***.
2. Статистическая достоверность различий показателей в динамике: p_1 (до АКШ — 1-е сутки); p_2 (до АКШ — 3-и сутки); p_3 (1–3-и сутки); p_6 (1–7-е сутки); p_7 (1–12-е сутки); p_8 (3–7-е сутки); p_9 (3–12-е сутки).
3. Статистическая достоверность различий показателей между I и II группами: $p < 0,05$ — #; между I и III группами: $p < 0,05$ — °; между II и III группами: $p < 0,05$ — +.

онном периоде позволило поставить вопрос об оценке значимости определения данного маркера как предиктора развития вышеуказанных осложнений. Была зарегистрирована достоверная связь между повышенной концентрацией ММП-1 (3,3 нг/мл и выше) и возникновением тромбоэмболических осложнений при $\chi^2=4,8$, $p<0,05$. Использование ROC-анализа подтвердило (AUC=0,963) высокое качество предлагаемого диагностического признака. Мы подтвердили мнения авторов о том, что повышенный уровень ММП-1 в сыворотке крови пациентов с ИБС является сильным и не зависимым предиктором возникновения сердечно-сосудистых осложнений в этой группе высокого риска.

Следовательно, по результатам анализа про- и противовоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ у пациентов с ИБС до и после АКШ были получены следующие результаты: увеличение TNF- α в 9–10 раз и более (от 24 пг/мл) в предоперационном периоде, IL-10 выше 65 пг/мл до операции и от 320 пг/мл в 1-е сутки после операции и увеличение ММП-1 в 3 раза (от 3,3 нг/мл) до и после АКШ следует считать дополнительными ранними маркерами риска возникновения ТЭО после реваскуляризации миокарда методом АКШ.

Далее выполнен кластерный анализ (рис. 1) по трем выявленным показателям (TNF- α , ММП-1 и IL-10). Кластер-анализ предназначен для объединения некоторых объектов в классы (кластеры) таким образом, чтобы в один класс попадали максимально схожие, а объекты различных классов максимально отличались друг от друга. Большое достоинство кластерного анализа в том, что

он позволяет производить разбиение объектов не по одному параметру, а по целому набору признаков [15, 16, 17].

По результатам кластеризации (в соответствии с рисунком 1) видно, что есть два крупных кластера: первый (слева) и второй (справа). Сходство между членами этих двух кластеров минимальное. В первый кластер входит вся I группа (с ТЭО), во второй кластер (справа) входят все пациенты третьей группы (со стабильным течением послеоперационного периода) и II группы. То есть зарегистрировано, что сходство по содержанию TNF- α , IL-10 и ММП-1 между первым и вторым кластерами минимальное.

Дисперсионный анализ также подтвердил высоко-значимое разделение по всем переменным ($p<0,01$). Нулевой гипотезой в дисперсионном анализе является утверждение о равенстве средних значений, то есть, наш дисперсионный анализ показал что средние значения в наших группах не равны.

Увеличение TNF- α в 9–10 раз и более (от 24 пг/мл) в предоперационном периоде, IL-10 выше 65 пг/мл до операции и от 320 пг/мл в 1-е сутки после операции и увеличение ММП-1 в 3 раза (от 3,3 нг/мл) до и после АКШ следует считать дополнительными ранними маркерами риска возникновения ТЭО после реваскуляризации миокарда методом АКШ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Каждый выделенный кластер (первый и второй) характеризуется только ему свойственными особенностями иммунологических нарушений



Рис. 1. Кластеризация всех групп пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде (I и II) и со стабильным течением послеоперационного периода (III группа).

в зависимости от клинического состояния больных до и после аортокоронарного шунтирования и наличия тромбоэмболических осложнений, что можно использовать для осуществления персонализированной диагностики и лечения пациентов с риском возникновения тромбоэмболических осложнений.

Итак, именно кластерный анализ подтвердил, что в группе с ТЭО выявлены наиболее статистически значимые изменения уровня TNF- α , IL-10 и ММП-1, которые описаны выше, что и положено в основу заявки на изобретение «Способ раннего прогнозирования риска возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования» (регистрационный номер: 2017111543, входящий номер: 020402), применение которого позволит дифференцированно относиться к пациентам, поступающим для выполнения реваскуляризации миокарда, и может дать результаты по своевременной диагностике и профилактике вышеуказанных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Александрова Е. Б. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца: возрастные и тендерные аспекты: Кардиология 2013, 7, 40–44. [Aleksandrova E. B. Chronic heart failure in patients with hypertension and coronary heart disease: age and tender aspects: Cardiology 2013, 7, 40–44.]
2. Chen W., Li Z., Bai L., Lin Y. NF-kappa B in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target. Front Biosci. 2011, 16, 1172–1185. doi: 10.2741/3782.
3. Burton-Freeman B. Postprandial metabolic events and fruit-derived phenolics: a review of the science. Br J Nutr. 2010, 104 (Suppl 3), S1–S14. doi: 10.1017/S0007114510003909.
4. Frangogiannis N. G. The immune system and cardiac repair. Pharmacol Res. 2008, 58, 88–111.
5. Крукович А. А., Примак Н. В., Захарчук Н. В., Мокшина М. В. Тромбоэмболия легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза. Тихоокеанский медицинский журнал 2017, 4, 31–37 [Krukovich A. A., Primak N. V., Zaharchuk N. V., Mokshina M. V. Pulmonary embolism: diagnosis and prognosis. Pacific medical journal 2017, 4, 31–37.]
6. Rao V. H., Kansal V., Stoupa S., Agrawal D. K. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells: Physiol. Rep. 2014, 2, 2, e00224.
7. Турмова Е. П., Маркелова Е. В., Силаев А. А. Особенности цитокинового статуса у больных с атеросклерозом. Медицинская иммунология 2014, 16, 4, 323–332. [Turmova E. P., Markelova E. V., Silaev A. A. Features of cytokine status in patients with atherosclerosis. Medicinskaya immunologiya 2014, 16, 4, 323–332.]
8. Осипова О. А., Власенко М. А., Годлевская О. М., Суязнова С. Б. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: Вестник новых медицинских технологий 2012, 19, 2, 322–327 [Osipova O. A., Vlasenko M. A., Godlevskaja O. M., Sujaznova S. B. Cytokines in the development and progression of chronic heart failure: Bulletin of new medical technologies 2012, 19, 2, 322–327.]
9. Шальнев В. И., Мазуров В. И. Регуляторные нарушения ИЛ-8, ИЛ-10 при остром коронарном синдроме. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования 2010, 2, 4, 65–66 [Shal'nev V. I., Mazurov V. I. Regulatory violations of IL-8, IL-10 in acute coronary syndrome. The Bulletin of the St.-Petersburg medical Academy of postgraduate education 2010, 2, 4, 65–66.]
10. Du T., Tan Z. Relationship between deep venous thrombosis and inflammatory cytokines in postoperative patients with malignant abdominal tumors: Braz. J. of Med. and Biol. Res. 2014, Vol. 47, 11, 1003–1007.
11. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., Lindahl B., Wallentin L., Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. Heart 2008, 94, 6, 724–729.
12. Abe R., Hirasawa H., Oda S., Sadahiro T., Nakamura M., Watanabe E., Nakada Taka-aki, Hatano M., Tokuhisa T. Up-regulation of interleukin-10 mRNA expression in peripheral leukocytes predicts poor outcome and diminished human leukocyte antigen-DR expression on monocytes in septic patients. J. Surg. Res. 2008, 147, 1, 1–8.
13. Zotova N. V., Cheresnev V. A., Gusev E. Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. PLoS One 2016, 11, 5, e0155138.
14. Jia P., Wu N., Zhang X., Jia D. Association of matrix metalloproteinase-1-519A / G polymorphism with acute coronary syndrome: a meta-analysis. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015, 8, 4, 5675–5682.
15. Ниворожкина Л. И., Арженевский С. Б. Многомерные статистические методы в экономике: Учебник. М.: Дашков и К, 2008 [Nivorozhkina L. I., Arzhenovskij S. B. Multidimensional statistical methods in Economics: Textbook. M.: Dashkov I K, 2008.]
16. Силаев А. А., Турмова Е. П., Раповка В. Г. Изменение продукции цитокинов при развитии послеоперационных воспалительных осложнений у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий: Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН 2013, 1 (89), 190–193. [Silaev A. A., Turmova E. P., Rapovka V. G. Changes in cytokine production in the development of postoperative inflammatory complications in patients with atherosclerosis of the coronary arteries: Bulletin of the East Siberian scientific center SB RAMS 2013, 1 (89), 190–193.]

17. Tamayo E., Fernandez A., Almansa R., Carrasco E., Heredia M., Lajo C., Goncalves L., Gómez-Herreras J. I., de Lejarazu R. O., Bermejo-Martin J. F. Pro- and anti-in-

flammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur. Cytokine Netw.* 2011, 22, 2, 82–87. doi: 10.1684/ecn.2011.0281.

DETERMINING THE RISK OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY GRAFTING ON THE BASIS OF CLUSTER ANALYSIS

© 2019 E. V. Markelova¹, E. V. Shkorik^{1*}, A. A. Silaev²,
O. L. Zhdanova³

*E-mail: shkorikev@mail.ru

¹Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation Vladivostok, Russia;

²FSBEI IN “Irkutsk State Medical University” Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Irkutsk, Russia;

³FSBIS Automation and Control Processes of FEB RAS, Vladivostok, Russia

Received: 02.07.2018. **Accepted:** 28.08.2018

Ischemic heart disease continues to be the most frequent cause of sluggishness, disability and economic loss in the modern industrial community. At the present time, there is an acute need to use information technologies in evaluating the biochemical processes occurring in the body in the atherosclerotic lesion of arteries in patients with coronary heart disease and as a result of the development of thromboembolic complications of various localizations (heart, brain, lungs) of differential diagnostics. 97 patients of both sexes with IHD before and after myocardial revascularization by CABG were examined at the age of 45 to 74 years. The control group consisted of 30 healthy volunteers, comparable in age and sex. Blood sampling was performed a day before the operation, on days 1, 3, 7 and 12 after coronary artery bypass grafting. Cluster analysis was carried out on three revealed indices (TNF- α , MMP-1 and IL-10). Cluster analysis confirmed that the most significant statistically significant changes in the level of TNF- α , IL-10, and MMP-1 were detected in the TEO group. In addition, the increase in TNF- α by 9–10 times and more (from 24 pg / ml) in the preoperative period, IL-10 is higher than 65 pg / ml before operation and from 320 pg / ml on the 1-st day after the operation and increase of MMP-1 in 3 times (from 3.3 ng / ml) before and after CABG is considered to be an additional early marker of the risk of thromboembolic complications after coronary artery bypass grafting.

Key words: cytokines, metalloproteinases, myocardial revascularization, thrombosis

Authors:

Markelova E. V., MD, professor, Chair of Normal and Pathological Physiology Department, FSBEI HE “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia;

Shkorik E. V., ☒ the graduate student of department of Normal and Pathological Physiology Department FSBEI HE “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation Vladivostok, Russia;

690106, Russia, Vladivostok, Ostryakova Avenue 4. Phone: 89502928940;

E-mail: shkorikev@mail.ru;

Silaev A. A., PhD, MD, FSBEI IN “Irkutsk State Medical University” Ministry of healthcare of the Russian Federation, Irkutsk, Russia;

Zhdanova O. L., senior researcher, Doctor of Physico-Mathematical Sciences, FSBIS Automation and Control Processes of FEB RAS Vladivostok, Russia.