

Математическая модель прогнозирования риска аспиринорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования

Д.А. Ананьев¹, Г.И. Костюченко¹, А.В. Затеев², Г.В. Грибова², С.С. Лескова², Е.А. Субботин²

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . После проведения операции коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) остается нерешенной проблема профилактики тромбозов сосудистого шунта вследствие формирования феномена индуцированной аспиринорезистентности (Ар).

Ц е л ь . Изучить клиничко-лабораторные признаки, связанные с развитием Ар, а также оценить значение данного феномена в риске развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ИБС, оперированных методом КШ в условиях ИК, с помощью математического моделирования.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включено 260 мужчин в возрасте от 45 до 70 лет (58.2 ± 6.8 года) с диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) (стабильная стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК) (234 чел.) и безболевого ишемия миокарда II–IV ФК (26 чел.)). Все пациенты получали стандартную терапию, включающую β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты, статины и ацетилсалициловую кислоту (АСК). Реваскуляризация миокарда выполнена методом КШ в условиях ИК. Забор крови для оценки лабораторных факторов риска (ФР) Ар проводился на трех этапах: 1) на догоспитальном этапе – до операции КШ; 2) в раннем послеоперационном периоде – через 2 суток после КШ; 3) в отдаленном периоде – спустя 1 год после КШ. Все 260 пациентов в дооперационном периоде были исходно аспириночувствительными (АЧ). Активность системного воспалительного ответа на оперативное вмешательство оценивалась по концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови, а степень выраженности эндотелиопатии – по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1). Также исследовали агрегационную активность тромбоцитов (ААТ). К аспиринорезистентным (АР) пациентам мы относили тех лиц, у которых ААТ не достигала целевых значений на фоне приема АСК в дозе 100 мг/сут и снижалась менее чем на 50 % в сравнении с исходными параметрами. Для анализа влияния различных факторов (предикторов) на ААТ применялся метод линейного пошагового регрессионного анализа с включениями. Для оценки влияния Ар на риск развития ССО использовался метод бинарной логистической регрессии, для оценки связи клиничко-лабораторных предикторов с риском развития конкретных видов ССО – линейный дискриминантный анализ. В качестве ССО рассматривали: рецидив стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ), декомпенсацию сердечной недостаточности (СН) и внезапную коронарную смерть.

Р е з у л ь т а т ы . Ар выявлена у 122 чел. (46.9 %) на 2-е сутки после КШ. Эта когорта пациентов выделена в основную группу. В группу сравнения вошли 138 чел. (53 %), у которых сохранилась аспириночувствительность (АЧ). Спустя год после оперативного вмешательства (на фоне приема АСК в дозе 100 мг/сут) доля АР пациентов уменьшилась до 62 чел., составив 24 % от исходных АЧ пациентов в дооперационном периоде. Было проведено сравнение в двух группах больных таких показателей, как ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1, ААТ на всех трех этапах обследования, а время ИК и количество коронарных шунтов (кКШ) – непосредственно после выполнения КШ. В основной группе (АР пациенты) выявлены значительно более высокие показатели исследуемых параметров, чем в группе сравнения (статистически достоверные) как на 2-е сутки, так и спустя 1 год после проведения КШ. ССО выявлены у 53 из 260 чел. (20.4 %) при наблюдении в течение года. Они распределились следующим образом: рецидив стенокардии – 37 чел. (14.2 %); ИМ – 7 чел. (2.7 %); декомпенсация СН – 5 чел. (1.9 %); внезапная коронарная смерть – 4 чел. (1.5 %). Была разработана математическая модель для прогнозирования риска ССО после КШ с целью улучшения отдаленного прогноза после оперативного вмешательства. В результате регрессионного анализа нами была получена совокупность из пяти предикторов, статистически значимо связанных с ААТ: ЭТ-1, ИЛ-6, вЧСРБ, время

Поступила в редакцию 09.06.2023
Прошла рецензирование 11.09.2023
Принята к публикации 01.10.2023

Автор, ответственный за переписку
Затеев Андрей Владимирович: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: drzav@mail.ru

Received 09.06.2023
Revised 11.09.2023
Accepted 01.10.2023

Corresponding author
Andrey V. Zateev: Altai State Medical University, 40, Lenina prosp., Barnaul, 656038, Russia.
E-mail: drzav@mail.ru

ИК, кКШ. Уравнение регрессии, позволяющее спрогнозировать значение ААТ на 2-е сутки после КШ, имело вид: $ААТ = 34.40 + 0.45 \cdot ИЛ-6 + 0.92 \cdot ЭТ1 + 0.25 \cdot \text{Время ИК} + 0.73 \cdot \text{вЧСРБ} + 0.13 \cdot \text{кКШ}$, где 34.40 – свободный член уравнения.

Таким образом, по вычисленной величине ААТ можно будет судить о наличии либо Ач, либо Ар для конкретного индивидуума. При оценке взаимосвязи Ар с риском ССО у пациентов после КШ в условиях ИК методом бинарной логистической регрессии было определено, что ААТ является статистически значимым прогностическим фактором для ССО ($\chi^2 = 21.0$; $p = 0.013$). С помощью дискриминантного анализа создана математическая модель, позволяющая определить вероятность развития ССО определенных видов у пациентов после КШ в условиях ИК.

З а к л ю ч е н и е . Выраженность системного воспалительного ответа на КШ в условиях ИК влияет на развитие индуцированной Ар. Персистенция системной воспалительной реакции ассоциирована с пролонгацией Ар в отдаленном послеоперационном периоде. Регрессионный анализ выявил важную роль маркеров системного воспалительного ответа и эндотелиопатии (ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1) в развитии феномена Ар у пациентов, перенесших операцию КШ в условиях ИК. Математическая модель, созданная при помощи дискриминантного анализа, с точностью прогноза 87 % позволяет предсказать вероятность развития ССО (рецидив стенокардии, ИМ, декомпенсация СН, внезапная коронарная смерть) у пациентов, перенесших операцию КШ в условиях ИК. К значимым факторам риска ССО относятся: длительность нахождения пациента в условиях ИК, величины ААТ, ИЛ-6, вЧСРБ и ЭТ-1. Коррекция данных факторов позволит улучшить отдаленный прогноз после операции КШ у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, аспиринорезистентность, провоспалительные цитокины, системный воспалительный ответ.

Образец цитирования: Ананьев Д.А., Костюченко Г.И., Затеев А.В., Грибова Г.В., Лескова С.С., Субботин Е.А. Математическая модель прогнозирования риска аспиринорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(4):95-112. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-4-95-112

A mathematical model for predicting the risk of aspirin resistance and cardiovascular complications in patients with coronary artery disease after coronary bypass surgery

D.A. Ananiev¹, G.I. Kostyuchenko¹, A.V. Zateev², G.V. Gribova², S.S. Leskova², E.A. Subbotin²

¹Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

ABSTRACT

Introduction. After on-pump coronary artery bypass grafting (CABG) surgery, the problem of prevention of bypass graft thrombosis, following the development of the phenomenon of induced aspirin resistance (Ar) remains unresolved.

Aim. To study the clinical and laboratory signs associated with the development of Ar, as well as to assess the significance of this phenomenon in the risk of cardiovascular complications (CVC) in patients with coronary artery disease (CAD) which who underwent on-pump CABG surgery, using mathematical modeling.

Materials and methods. A study included 260 men aged 45 to 70 years (58.2 ± 6.8 years) with a diagnosis of CAD (stable angina pectoris of II–IV functional class (FC) (234 people) and silent myocardial ischemia of II–IV FC (26 people)). All patients received conventional therapy, including beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, nitrates, statins and acetylsalicylic acid (ASA). Myocardial revascularization was performed by on-pump CABG. Blood sampling for the assessment of laboratory risk factors (RF) of Ar was carried out at three stages: 1) at the prehospital stage – before CABG; 2) at the early postoperative period – 2 days after CABG surgery; 3) in the long-term postoperative period – 1 year after CABG surgery. At baseline, during the preoperative period, all 260 patients were aspirin sensitive (AS). Systemic inflammatory response to surgical intervention was assessed by the level of interleukin-6 (IL-6) and highly sensitive C-reactive protein (HSRP) in the blood serum, and endotheliopathy was assessed by the level of endothelin-1 (ET-1). Platelet aggregation activity (PAA) was also studied. We classified as aspirin resistant (AR) patients, those individuals whose PAA did not reach target values while they were taking ASA at a dose of 100 mg/day, and decreased by less than 50% compared with the baseline parameters. To analyze the impact of various factors (predictors) on PAA, the linear stepwise regression analysis with inclusions was used. Binary logistic regression was used to assess the influence of Ar on the risk of developing CVC, and linear discriminant analysis – to assess the relationship of clinical and laboratory predictors with the risk of developing specific types of CVC. Recurrence of angina pectoris, myocardial infarction (MI), decompensation of heart failure (HF) and sudden cardiac death were considered as CVC.

R e s u l t s . Ar was detected in 122 people (46.9%) on the 2nd day after CABG. This cohort of patients constituted the main group. The comparison group included 138 people (53%) who remained aspirin sensitive (AS). A year after surgery (and taking ASA at a dose of 100 mg/day this year), the proportion of AR patients decreased to 62 people, amounting to 24% of AS patients at baseline in the preoperative period. In two groups of patients, we compared such indicators as IL-6, HSRP, ET-1, PAA at all three stages of the study, while the cardiopulmonary bypass time (CBT) and the number of coronary bypass grafts (NBGs) – immediately after the CABG. In the main group (AR patients), much higher levels of the studied parameters were revealed than in the comparison group (statistically significant) both on the 2nd day and 1 year after CABG. CVC were detected in 53 out of 260 people (20.4%) during one year follow-up. They were distributed as follows: recurrence of angina pectoris – 37 people (14.2%); MI – 7 people (2.7%); decompensation of HF – 5 people (1.9%); sudden cardiac death – 4 people (1.5%). A mathematical model was developed to predict the risk of CVC after CABG in order to improve the long-term prognosis after surgery. As a result of the regression analysis, we got a set of five predictors that are statistically significantly related to PAA: ET-1, IL-6, HSRP, CBT, NBGs. The regression equation, which allows predicting the value of PAA on the 2nd day after CABG, had the form: $PAA = 34.40 + 0.45 \cdot IL-6 + 0.92 \cdot ET-1 + 0.25 \cdot CBT + 0.73 \cdot HSRP + 0.13 \cdot NBGS$, where 34.40 is the absolute term of the equation.

Thus, according to the calculated PAA value, it will be possible to conclude the presence of either As or Ar for a particular individual. When assessing the relationship of Ar with the risk of CVC in patients after on-pump CABG, using binary logistic regression, it was determined that PAA is a statistically significant prognostic factor for CVC ($\chi^2 = 21.0$; $p = 0.013$). Using discriminant analysis, a mathematical model has been created to evaluate the probability of developing certain types of CVC in patients after on-pump CABG.

C o n c l u s i o n . The grade of systemic inflammatory response to on-pump CABG affects the development of induced Ar. The persistence of a systemic inflammatory reaction is associated with the prolongation of Ar in the long-term postoperative period. The regression analysis revealed an important role of systemic inflammatory response markers and endotheliopathy (IL-6, HSRP, ET-1) in the development of the phenomenon of Ar in patients undergoing on-pump CABG. The mathematical model, created by utilizing discriminant analysis, makes it possible to predict with the accuracy of 87% the probability of developing CVC (recurrence of angina pectoris, MI, decompensation of HF, sudden cardiac death) in patients who underwent on-pump CABG. Significant risk factors for CVC include: CBT, the levels of PAA, IL-6, HSRP and ET-1. Correction of these factors' parameters will improve the long-term prognosis in patients with CAD after CABG.

Keywords: coronary artery bypass grafting, aspirin resistance, proinflammatory cytokines, systemic inflammatory response.

Citation example: Ananiev D.A., Kostyuchenko G.I., Zateev A.V., Gribova G.V., Leskova S.S., Subbotin E.A. A mathematical model for predicting the risk of aspirin resistance and cardiovascular complications in patients with coronary artery disease after coronary bypass surgery. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):95-112. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-4-95-112

ВВЕДЕНИЕ

Искусственное экстракорпоральное кровообращение (ИК), безусловно, расширяет возможности кардиохирургических реконструктивных операций на коронарных артериях сердца, что позволяет проводить коронарное шунтирование (КШ) при любой локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий и существенно улучшать качество и продолжительность жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако, несмотря на достигнутые успехи в совершенствовании хирургических технологий проведения реваскуляризации миокарда, остается нерешенной проблема эффективной вторичной профилактики тромбоза сосудистого шунта и других осложнений [1].

Общепринятым стандартом вторичной профилактики тромбоза шунта, проводимой после КШ, является назначение ацетилсалициловой

INTRODUCTION

Cardiopulmonary bypass, of course, expands the possibilities of cardiac reconstructive operations involving coronary arteries, which allows to use coronary artery bypass grafting (CABG) for any localization of atherosclerotic damage to the coronary arteries and significantly improve the quality of life and life expectancy in patients with coronary artery disease (CAD). However, despite the advances in surgical technologies for myocardial revascularization, the problem of effective secondary prevention of bypass graft thrombosis and other complications remains unresolved [1].

The gold standard for secondary prevention of bypass graft thrombosis after CABG is the prescription of acetylsalicylic acid (ASA) [2]. However, some patients (45–60%), who underwent CABG surgery, turned out to be resistant to the disaggregation activity of ASA in the early postoperative period, and it is

кислоты (АСК) [2]. Однако часть пациентов (45–60 %), оперированных методом КШ, оказываются невосприимчивыми к дезагрегантному эффекту АСК в раннем послеоперационном периоде, причем известно, что это характерно только для лиц, оперированных в условиях ИК [3].

По данным ряда авторов формирование феномена аспиринорезистентности (Ар) сопряжено с повышенным риском тромбирования сосудистого трансплантата и более высокой смертностью пациентов [4–6]. Несмотря на публикацию значительного количества работ в этом направлении, причины и механизмы Ар остаются до конца не изученными.

В этой связи актуальным направлением в гематологии и сердечно-сосудистой хирургии является выявление клинко-лабораторных предикторов, связанных с развитием Ар, а также оценка данного феномена в риске развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ИБС, оперированных методом КШ в условиях ИК [7, 8]. Выявление предикторов Ар является важным направлением в рамках мероприятий, направленных на профилактику этого феномена, способствующим снижению риска осложнений после КШ и улучшению прогноза после операции [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинко-лабораторные признаки, связанные с развитием Ар, а также оценить данный феномен в риске развития ССО у пациентов с ИБС, оперированных методом КШ в условиях ИК, с помощью математического моделирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование.

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте до 70 лет;
- стабильная стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), подтвержденная ангиографией и положительными нагрузочными пробами;
- показания к коронарному шунтированию по данным коронароангиографии (КАГ);
- наличие информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования: женский пол; перенесенный инфаркт миокарда менее 6 мес назад; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 мес назад; наличие хронической сердечной недостаточности (СН) III–IV ФК по NYHA со снижением

known that this is typical only for individuals who underwent on-pump CABG [3].

According to several authors, the phenomenon of aspirin resistance (Ar) is associated with an increased risk of bypass graft thrombosis and a higher mortality level of patients [4–6]. Despite the publication of a significant number of works in this direction, the causes and mechanisms of Ar remain not fully studied.

In this regard, a relevant direction in hematology and cardiovascular surgery is the identification of clinical and laboratory predictors associated with the development of Ar, as well as the assessment of this phenomenon in the risk of cardiovascular complications (CVC) in patients with CAD after on-pump CABG [7, 8]. Identification of predictors of Ar is an important direction among of measures for preventing this phenomenon, contributing to reducing the risk of complications after CABG and improving the prognosis after surgery [9].

AIM OF THE RESEARCH

To study clinical and laboratory signs associated with the development of Ar, as well as to assess this phenomenon in considering the risk of developing CVC in patients with CAD after on-pump CABG using mathematical modeling.

MATERIALS AND METHODS

A prospective single-center comparative study was conducted.

Inclusion criteria:

- men under the age of 70;
- stable angina pectoris of functional class (FC) II–IV according to the results of angiography and positive exercise tolerance tests;
- eligibility for coronary artery bypass grafting according to coronary angiography (CAG);
- the presence of the signed informed consent to conduct participate in the study.

Exclusion criteria: female gender; myocardial infarction <6 months ago; acute cerebrovascular accident <6 months ago; chronic heart failure, NYHA III–IV with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) <40% according to the echocardiography results; atrial fibrillation; severe concomitant diseases that negatively affect the prognosis (chronic obstructive pulmonary disease, hepatic and renal failure, oncopathology); combination of CAD with valvular heart disease; Ar at baseline.

In 2014–2018 years, 260 men aged 45–70 years (58.2 ± 6.8 years) with a diagnosis of CAD (stable angina pectoris and silent myocardial ischemia) were examined on the basis of the Cardiac Surgery Department of the Regional Clinical Hospital (Barnaul).

фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40 % по результатам эхокардиографии; наличие фибрилляции предсердий; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на прогноз (хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная и почечная недостаточность, онкопатология); сочетание ИБС с патологией клапанов сердца; исходная Ар.

В 2014–2018 гг. на базе кардиохирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул) обследовано 260 мужчин в возрасте 45–70 лет (58.2 ± 6.8 года) с диагнозом ИБС (стабильная стенокардия и безболевого ишемия миокарда). В данное исследование не были включены женщины в связи с малым количеством пациенток, которым было показано КШ. Стабильная стенокардия II ФК была диагностирована у 66 чел. (25 %), III ФК – у 116 (45 %), IV ФК – у 52 чел. (20 %). Безболевого ишемия миокарда была выявлена у 26 чел. (10 %). При исследовании ФВЛЖ были получены следующие результаты – снижение ФВЛЖ более 50 % выявлена у 50 % больных, ФВЛЖ от 40 до 50 % – у 38 % и ФВЛЖ от 30 до 40 % – у 12 % больных. По данным КАГ 146 пациентов (56 %) имели 2 пораженные артерии, 88 пациентов (34 %) – 3 и более стенозированные коронарные артерии, 26 пациентов (10 %) – 1 пораженную артерию со стенозом более чем 70 % просвета сосуда. Артериальная гипертензия была у 164 пациентов, атеросклероз артерий головного мозга – у 138 чел., атеросклероз артерий нижних конечностей – у 42 чел., ожирение – у 26 чел. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты, статины и АСК. Методом хирургического лечения была реваскуляризация миокарда – КШ в условиях ИК. Мы придерживались принципа достижения максимальной реваскуляризации миокарда и выполняли шунтирование всех стенозированных более чем на 70 % от просвета сосуда и диаметром не менее 1.5 мм коронарных артерий [10]. Длительность окклюзии аорты во время операции зависела от количества выполненных шунтов. При выполнении одного шунта время окклюзии аорты составило в среднем 11.2 ± 2.4 мин, двух шунтов – 26.5 ± 6.5 мин, трех шунтов – 40.3 ± 8.2 мин. Время ИК в группе Ар было 110.1 ± 15.4 мин, в группе аспириночувствительности (Ач) – 71.0 ± 6.8 мин. Среди всех 260 пациентов, подвергнутых КШ, ССО развились у 20.4 %. Этот уровень вероятности развития ССО рассматривали как априорный и в дальнейшем

Women were not included in this study due to the small number of patients who were eligible for CABG. Stable angina pectoris of FC II was diagnosed in 66 people (25%), FC III – in 116 (45%), FC IV – in 52 people (20%). Silent myocardial ischemia was diagnosed in 26 people (10%). While assessing the LVEF, the following results were obtained: LVEF decrease >50% was detected in 50%, from 40 to 50% – in 38%, and from 30 to 40% – in 12% of patients. According to the results of CAG, 146 patients (56%) had two affected arteries, 88 patients (34%) – three or more stenotic coronary arteries, 26 patients (10%) – single affected artery with stenosis >70% of the vessel lumen. Arterial hypertension had 164 patients, cerebral artery atherosclerosis – 138 people, lower extremity atherosclerosis – 42 people, obesity – 26 people. All patients received conventional therapy, including beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, nitrates, statins and ASA. The method of surgical treatment was myocardial revascularization – on-pump CABG. We adhered to the principle of achieving the maximal myocardial revascularization and performed bypass surgery of all coronary arteries with stenosis >70% and with a diameter of at least 1.5 mm [10]. The duration of aortic occlusion during surgery depended on the number of bypass grafts (NBGs). When performing one bypass graft, the aortic occlusion time averaged 11.2 ± 2.4 min, two bypass grafts – 26.5 ± 6.5 min, three bypass grafts – 40.3 ± 8.2 min. Cardiopulmonary bypass time (CBT) in the Ar group was 110.1 ± 15.4 min, in the aspirin sensitivity (As) group – 71.0 ± 6.8 min. Among all 260 patients undergoing CABG, CVC developed in 20.4%. This level of probability of CVC was considered as *a priori* and was later used to calculate the dependence of platelet aggregation activity (PAA) with the risk of CVC by binary logistic regression. The most significant CVC in the long-term postoperative period (1st year after CABG) were: recurrence of angina pectoris – 37 people (14.2%); myocardial infarction (MI) – 7 people (2.7%); decompensation of HF – 4 people (1.5%); sudden cardiac death – 4 people (1.5%). Blood sampling for the assessment of laboratory risk factors (RF) of Ar was carried out at three stages: 1) at the prehospital stage – before CABG; 2) in the early postoperative period – 2 days after CABG; 3) in the long-term period – 1 year after CABG.

To assess systemic inflammatory response in blood serum by the enzyme immunoassay using diagnostic kits from Peninsula Laboratories International, Inc. (USA), the concentrations of interleukin-6 (IL-6), highly sensitive C-reactive protein (HSRP) and endothelin-1 (ET-1) were determined.

использовали при расчете связи агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) с риском развития ССО методом бинарной логистической регрессии. Наиболее значимыми ССО в отдаленном послеоперационном периоде (1-й год после КШ) были: рецидив стенокардии – 37 чел. (14.2 %); инфаркт миокарда (ИМ) – 7 чел. (2.7 %); декомпенсация СН – 4 чел. (1.5 %); внезапная коронарная смерть – 4 чел. (1.5 %). Забор крови для оценки лабораторных факторов риска (ФР) Ар проводился на трех этапах: 1) на догоспитальном этапе – до операции КШ; 2) в раннем послеоперационном периоде – через 2 сут после КШ; 3) в отдаленном периоде – через 1 год после КШ.

Для оценки активации системного воспалительного ответа в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи диагностических наборов фирмы Peninsula Laboratories International, Inc. (США) определяли концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и эндотелина-1 (ЭТ-1).

Исследование ААТ проводили с помощью четырехканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов CHRONO-LOG Aggregometers (США) по стандартной методике, описанной З.С. Баркаганом [11]. В качестве индуктора агрегации использовали раствор адреналина («Технология-Стандарт», Россия) в концентрации 10 мкг/мл, так как адреналин в сравнении с другими индукторами (АДФ и коллагеном) в большей степени отражает ЦОГ-1-зависимый путь активации тромбоцитов, который, как известно, избирательно блокируется препаратами группы АСК [10].

Аспиринчувствительными (АЧ) пациентами мы считали тех лиц, у которых регулярный прием АСК способствовал снижению ААТ на 50 % и более в сравнении с исходными значениями, что свидетельствовало об эффективности дезагрегантной профилактики. К АР пациентам мы относили тех лиц, у которых ААТ на фоне приема АСК не достигала целевых значений и снижалась менее чем на 50 % в сравнении с исходными параметрами. Подобный подход в выявлении Ар описан рядом исследователей [11–13].

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России и соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для оценки связи изучаемых ФР с феноменом Ар по их влиянию на динамику ААТ применяли метод линейного пошагового регрессионного

PAA was determined using a four-channel configuration light transmission CHRONO-LOG aggregometer (USA) according to the conventional procedure described by Barkagan [11]. An epinephrine solution (Technology-Standard LTD, Russia) at a concentration of 10 µg/ml was used as an aggregation inducer, since epinephrine, in comparison with other inducers (ADP and collagen), largely reflects the COX-1-dependent pathway of platelet activation, which, as is known, is selectively blocked by drugs of ASA group [10].

We considered aspirin sensitive (AS) patients to be those individuals in whom regular intake of ASA contributed to a decrease in PAA by 50% or more in comparison with baseline values, which indicated the effectiveness of disaggregant prevention. We identified as AR patients those individuals in whom PAA did not reach the target values while taking ASA and decreased by less than 50% compared to the baseline parameters. A similar approach to the Ar detection has been described by a number of researchers [11–13].

The study was approved by the local Ethical Committee of the Altai State Medical University and complied with the ethical standards of the Helsinki Declaration (2013). All patients signed informed consent to take part in the study.

The linear stepwise regression analysis with inclusions was used to assess the relationship of the studied RFs with the phenomenon of Ar, based on their influence on the dynamics of PAA. To assess the Ar impact on the risk of CVC, binary logistic regression was used; and to assess the relationship of clinical and laboratory predictors with the risk of developing individual types of CVC linear discriminant analysis was used. Data processing and graphic presentation of the results were carried out using Statistica 10 and Excel 2007 programs.

RESULTS

Before surgery, all 260 people (100%) had As (PAA $35.4 \pm 3.3\%$) according to the study design. The levels of IL-6 (2.6 ± 0.3 pg/ml), HSRP (2.5 ± 0.3 mg/l), ET-1 (1.2 ± 0.2 fmol/ml) did not exceed the reference values, and platelet count was 182.9 ± 14.0 thousand/ml, which also corresponded to the reference value.

At the second stage of the study (2nd day after CABG), in 122 people (47%) Ar was detected by changes in the level of PAA level in comparison with the baseline value (PAA 65.6 ± 7.2 vs $35.4 \pm 3.3\%$; $p < 0.001$). This cohort of patients constituted the main group. The comparison group included 138 people (53%) in whom As remained (PAA

анализа с включениями. Для оценки влияния Ар на риск развития ССО использовали метод бинарной логистической регрессии, для оценки связи клинико-лабораторных предикторов с риском развития конкретных видов ССО – линейный дискриминантный анализ. Обработку данных и графическое представление результатов проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10 и Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До оперативного вмешательства у всех 260 чел. (100 %) была исходная АЧ (ААТ 35.4 ± 3.3 %) по условию дизайна исследования. Уровни ИЛ-6 (2.6 ± 0.3 пг/мл), вЧСРБ (2.5 ± 0.3 мг/л), ЭТ-1 (1.2 ± 0.2 фмоль/мл) не выходили за рамки референсных значений, а уровень тромбоцитов составлял 182.9 ± 14.0 тыс./мкл, что тоже соответствовало нормальным показателям.

На втором этапе исследования (2-е сутки после КШ) у 122 чел. (47 %) была выявлена Ар по изменению уровня ААТ в сравнении с исходным значением (ААТ 65.6 ± 7.2 vs 35.4 ± 3.3 %; $p < 0.001$). Эта когорта пациентов была выделена в основную группу. В группу сравнения вошли 138 чел. (53 %), у которых сохранялась АЧ (ААТ 40.6 ± 3.5 vs 35.4 ± 3.3 %; $p > 0.05$). Различия в уровне ААТ между группами Ар и АЧ были статистически значимыми на 2-е сутки после КШ (65.6 ± 7.2 vs 40.6 ± 3.5 % соответственно; $p < 0.001$) (табл. 1).

В обеих исследуемых группах – основной (Ар) и сравнения (АЧ) – отмечен значительный рост концентрации в крови ИЛ-6 на 2-е сутки после операции (23.0 ± 3.6 и 12.1 ± 3.7 vs 2.6 ± 0.3 пг/мл; $p < 0.001$, $p < 0.01$ соответственно). При этом в основной группе среднее значение ИЛ-6 было достоверно выше, чем в группе сравнения (23.0 ± 3.6 vs 12.1 ± 3.7 пг/мл; $p = 0.043$). Также в обеих группах был значительно более высокий уровень вЧСРБ в крови по сравнению с исходным (20.0 ± 3.3 и 11.2 ± 2.7 vs 2.5 ± 0.3 мг/л; $p < 0.001$, $p < 0.01$ соответственно), но в основной группе вЧСРБ существенно превышал таковой в группе сравнения (20.0 ± 3.3 vs 11.2 ± 2.7 ; $p = 0.042$). Сравнительный анализ уровня ЭТ-1 в группах Ар и АЧ на 2-е сутки показал, что в обеих группах он был выше исходного значения (15.8 ± 3.5 и 7.1 ± 2.4 vs 1.2 ± 0.2 фмоль/л; $p < 0.005$, $p < 0.01$ соответственно), и в группе Ар данный показатель был статистически значимо выше, чем в группе АЧ (15.8 ± 3.5 vs 7.1 ± 2.4 фмоль/л; $p = 0.040$). Количество тромбоцитов в циркулирующей крови на 2-е сутки увеличилось за счет

40.6 ± 3.5 vs 35.4 ± 3.3 %; $p > 0.05$). Differences in the level of PAA between the AR and AS groups were statistically significant on the 2nd day after CABG surgery (65.6 ± 7.2 vs 40.6 ± 3.5 %, respectively; $p < 0.001$) (Table 1).

In both groups, the main (AR) and comparison (AS), there was a significant increase in the concentration of IL-6 in the blood on the 2nd day after surgery (23.0 ± 3.6 and 12.1 ± 3.7 vs 2.6 ± 0.3 pg/ml; $p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively). At the same time, in the main group, the average value of IL-6 was significantly higher than in the comparison group (23.0 ± 3.6 vs 12.1 ± 3.7 pg/ml; $p = 0.043$). Also, in both groups, there was a significantly higher level of HSRP in the blood compared to the baseline level (20.0 ± 3.3 and 11.2 ± 2.7 vs 2.5 ± 0.3 mg/l; $p < 0.001$, $p < 0.01$, respectively), but in the main group, HSRP significantly exceeded that in the comparison group (20.0 ± 3.3 vs 11.2 ± 2.7 ; $p = 0.042$). A comparative analysis of the ET-1 level in the AR and AS groups on 2nd day showed that in both groups, it was higher than the baseline level (15.8 ± 3.5 and 7.1 ± 2.4 vs 1.2 ± 0.2 fmol/l; $p < 0.005$, $p < 0.01$, respectively), and in the AR group this indicator was statistically significantly higher than in the AS group (15.8 ± 3.5 vs 7.1 ± 2.4 fmol/l; $p = 0.040$). The platelet count on 2nd day increased due to compensatory thrombocytosis in both groups – in the main group to 445.9 ± 35.0 , and in the comparison group to 472.2 ± 32.1 thousand/ml, which was statistically significantly more than before surgery (182.9 ± 14.0 thousand/ml; $p < 0.005$, $p < 0.01$, respectively). The groups did not differ from each other in this indicator (445.9 ± 35.0 vs 472.2 ± 32.1 , respectively; $p = 0.956$).

At the third stage of the study (1 year after surgery while taking ASA at a dose of 100 mg/day), the proportion of AR patients decreased from 122 to 62 people, amounting to 24% of the AS patients in the preoperative period. In 198 (76%) AS patients, the average values of PAA (34.2 ± 3.2 %) reached the target values and virtually did not differ from the baseline values (35.4 ± 3.3 %) in the preoperative period ($p > 0.05$). In this group, the levels of IL-6, HSRP and ET-1 also decreased to the baseline values and did not differ significantly from them.

On the contrary, in the AR group, the average values of PAA were elevated relative to the preoperative values (64.1 ± 7.0 vs 35.4 ± 3.3 %; $p < 0.01$). The concentration of IL-6, HSRP and ET-1 tended to decrease, but did not reach the baseline values, and was elevated relative to the preoperative level (5.70 ± 0.62 vs 2.6 ± 0.3 pg/ml, $p < 0.05$; 8.10 ± 1.40 vs 2.5 ± 0.3 mg/ml, $p < 0.02$; 9.8 ± 3.2 vs $1.2 \pm$

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных параметров групп АЧ и АР пациентов на этапах исследования**Table 1.** Comparative analysis of clinical and laboratory parameters of AS and AR patients at stages of the study

Параметры Parameters	До операции Before surgery	2-е сутки после операции 2nd day after surgery		p_{2-3}	1 год после операции 1 year after surgery		p_{4-5}
	АЧ / AS $n = 260$	АЧ / AS (группа сравнения / comparison group) $n = 138$	АР / AR (основная группа / main group) $n = 122$		АЧ / AS (группа сравнения / comparison group) $n = 198$	АР / AR (основная группа / main group) $n = 62$	
	1	2	3		4	5	
ААТ / РАА (%)	35.4 ± 3.3	40.6 ± 3.5	65.6 ± 7.2*	<0.001	34.2 ± 3.2	64.1 ± 7.0*	<0.001
ИЛ-6 (пг/мл) IL-6 (pg/ml)	2.6 ± 0.3	12.1 ± 3.7*	23.0 ± 3.6*	0.043	2.90 ± 0.53	5.70 ± 0.62*	0.024
вЧСРБ (мг/л) HSRP (mg/l)	2.5 ± 0.3	11.2 ± 2.7*	20.0 ± 3.3*	0.042	3.20 ± 1.70	8.10 ± 1.40*	0.018
ЭТ-1 (фмоль/мл) ET-1 (fmol/ml)	1.2 ± 0.2	7.1 ± 2.4*	15.8 ± 3.5*	0.040	0.83 ± 0.21	9.8 ± 3.2*	<0.001
Тромбоциты (тыс./мкл) Platelets (thousand/ml)	182.9 ± 14.0	472.2 ± 32.1*	445.9 ± 35.0*	0.956	257.5 ± 22.6*	267.8 ± 28.9*	0.968
Время ИК (мин) CBT (min)	–	71.0 ± 6.8	110.1 ± 15.4	0.001	–	–	–
кКШ / NBGs	–	2.1 ± 0.2	3.2 ± 0.3	0.022	–	–	–

П р и м е ч а н и я : АЧ – аспиринчувствительные пациенты; АР – аспиринрезистентные пациенты; ААТ – агрегационная активность тромбоцитов; ИЛ-6 – интерлейкин-6; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ЭТ-1 – эндотелин-1; ИК – искусственное кровообращение; кКШ – количество коронарных шунтов.

* Разница статистически достоверна по сравнению с исходным значением (группа АЧ до операции).

Н о т е : AS – aspirin sensitive patients; AR – aspirin resistant patients; PAA – platelet aggregation activity; IL-6 – interleukin-6; HSRP – highly sensitive C-reactive protein; ET-1 – endothelin-1; CBT – cardiopulmonary bypass time; NBGs – number of bypass grafts.

* The difference is statistically significant compared to the baseline value (the AS group before the surgery).

компенсаторного тромбоцитоза в обеих группах – в основной до 445.9 ± 35.0, а в группе сравнения до 472.2 ± 32.1 тыс./мкл, что было статистически значимо больше, чем до операции (182.9 ± 14.0 тыс./мкл; $p < 0.005$, $p < 0.01$ соответственно). Между собой по данному показателю группы не различались (445.9 ± 35.0 vs 472.2 ± 32.1 соответственно; $p = 0.956$).

На третьем этапе исследования (спустя 1 год после оперативного вмешательства на фоне приема АСК в дозе 100 мг/сут) доля АР пациентов уменьшилась с 122 до 62 чел., составив 24 % от исходных АЧ пациентов в дооперационном периоде. У 198 (76 %) АЧ пациентов средние значения ААТ (34.2 ± 3.2 %) приблизились к целевым значениям и практически не отличались от исходных показателей ААТ (35.4 ± 3.3 %) предоперационного периода ($p > 0.05$). В данной группе уровни ИЛ-6, вЧСРБ и ЭТ-1 также снижались до исходных значений и статистически достоверно не отличались от них.

± 0.2 fmol/ml, $p < 0.01$, respectively). Statistically significant differences in PAA, IL-6, HSRP and ET-1 between groups of AR and AS patients remained one year after surgery (64.1 ± 7.0 vs 34.2 ± 3.2, $p < 0.001$; 5.70 ± 0.62 vs 2.90 ± 0.53, $p = 0.024$; 8.10 ± 1.40 vs 3.20 ± 1.7, $p = 0.018$; 9.8 ± 3.2 vs 0.83 ± 0.21, $p < 0.001$, respectively). Consequently, 1 year after surgery in the AR group, it was possible to state the persistence of systemic inflammatory response and associated endotheliopathy. Platelet count decreased in both groups – AR and AS to the reference range, but remained at a higher level relative to the baseline values (267.8 ± 28.9 vs 182.9 ± 14.0, $p < 0.05$; 257.5 ± 22.6 vs 182.9 ± 14.0, $p < 0.05$, respectively).

Thus, during the analysis of clinical and laboratory parameters in the main and comparison groups, the following patterns were revealed at various stages of the study. By the end of the second day after on-pump CABG, signs of systemic inflammatory response and endotheliopathy were revealed in both groups as an increase in the concentration of IL-6,

Напротив, в группе АР пациентов средние значения ААТ оставались повышенными относительно предоперационного значения (64.1 ± 7.0 % vs 35.4 ± 3.3 %; $p < 0.01$). Содержание в крови ИЛ-6, вЧСРБ и ЭТ-1 имело тенденцию к снижению, однако не достигало исходных значений и сохранялось повышенным относительно предоперационного уровня (5.70 ± 0.62 vs 2.6 ± 0.3 пг/мл, $p < 0.05$; 8.10 ± 1.40 vs 2.5 ± 0.3 мг/мл, $p < 0.02$; 9.8 ± 3.2 vs 1.2 ± 0.2 фмоль/мл, $p < 0.01$ соответственно). Статистически значимые различия по ААТ, ИЛ-6, вЧСРБ и ЭТ-1 между группами АР и АЧ пациентов сохранялись через год после операции (64.1 ± 7.0 vs 34.2 ± 3.2 , $p < 0.001$; 5.70 ± 0.62 vs 2.90 ± 0.53 , $p = 0.024$; 8.10 ± 1.40 vs 3.20 ± 1.7 , $p = 0.018$; 9.8 ± 3.2 vs 0.83 ± 0.21 , $p < 0.001$; соответственно). Следовательно, спустя 1 год после оперативного вмешательства в группе АР пациентов можно было констатировать персистенцию системного воспалительного ответа и сопряженной с ним эндотелиопатии. Количество тромбоцитов снизилось в обеих группах – АР и АЧ – до референсного интервала, но относительно исходного значения сохранялось на более высоком уровне (267.8 ± 28.9 vs 182.9 ± 14.0 , $p < 0.05$; 257.5 ± 22.6 vs 182.9 ± 14.0 , $p < 0.05$ соответственно).

Таким образом, в процессе анализа клинико-лабораторных показателей в группах АР (основная группа) и АЧ (группа сравнения) на различных этапах исследования были выявлены следующие закономерности. К исходу 2 сут после КИШ в условиях ИК выявлены признаки системного воспалительного ответа и эндотелиопатии в обеих группах наблюдения в виде повышения концентрации в крови ИЛ-6, вЧСРБ и ЭТ-1. Однако выраженность этих процессов была существенно выше в группе АР пациентов, и это было сопряжено с повышением агрегационной активности тромбоцитов несмотря на прием аспирина. В конце первого года после операции у части пациентов сохранялись признаки системного воспалительного ответа, эндотелиопатии, а также, на их фоне, повышенной агрегационной активности тромбоцитов, что свидетельствовало о наличии у них Ар. Количество коронарных шунтов (кКИШ) и время длительности ИК было больше в группе АР, чем в группе АЧ (3.2 ± 0.3 vs 2.1 ± 0.2 , $p = 0.02$; 110.1 ± 15.4 vs 71.0 ± 6.8 мин, $p = 0.001$ соответственно). Возможно, это послужило причиной более серьезных сдвигов в изучаемых параметрах в группе АР пациентов.

В результате регрессионного анализа получен ряд предикторов, показавших свою связь с ААТ

HSRP and ET-1 in the blood. However, the severity of these processes was significantly higher in the group of AR patients, and this was associated with an increase in platelet aggregation activity despite taking aspirin. At the end of the first year after surgery, some patients showed signs of systemic inflammatory response, endotheliopathy, as well as, in the setting of the abovementioned, increased platelet aggregation activity, which indicated the presence of Ar in them. NBGs and CBT parameters were higher in the AR group than in the AS group (3.2 ± 0.3 vs 2.1 ± 0.2 , $p = 0.02$; 110.1 ± 15.4 vs 71.0 ± 6.8 min, $p = 0.001$, respectively). This may have caused more serious shifts in the studied parameters in the AR group.

As a result of the regression analysis, a number of predictors were obtained that showed their association with PAA (Table 2). Age, LVEF, severity of coronary artery (CA) stenosis, platelet count were excluded from the model, since their relationship with PAA did not show statistical significance ($p > 0.05$).

As a result, we got a set of five risk factors significantly associated with PAA: ET-1, IL-6, HSRP, CBT, NBGs (highlighted in bold in Table 2). The results of the analysis showed that in total, the predictors we obtained, got have a statistically significant effect ($F = 12.2$; $p < 0.012$) on the value of PAA.

IL-6 (standardized regression coefficient beta (SRC beta) is 0.453) affects the PAA level more than other factors. Further, the predictors were arranged in descending order of significance of the association with PAA: ET-1 (SRC = 0.390), CBT (SRC = 0.175), HSRP (SRC = 0.152), NBGs (SRC = 0.118).

The regression equation, which allows predicting the value of PAA, was taken the form

$$PAA = 34.40 + 0.45 \cdot IL-6 + 0.92 \cdot ET-1 + 0.25 \cdot CBT + 0.73 \cdot HSRP + 0.13 \cdot NBGs,$$

where 34.40 is the absolute term of the equation.

Considering the signs of coefficient B, it can be observed that all predictors have a positive effect on the response values (PAA).

To assess the relationship of induced Ar (based on the PAA level) with the risk of CVC in patients after on-pump CABG, we used binary logistic regression.

The results of the analysis showed that PAA is a statistically significant prognostic factor for CVC ($\chi^2 = 21.0$; $p = 0.013$):

$$p = 1/(1 + e^{-y}),$$

where p is probability of CVC, %;

$$y = -3.734 + 0.109PAA.$$

If probability we calculated exceeded the value of the prior probability of CVC, then the patient was

(табл. 2). Возраст, ФВЛЖ, уровень стеноза коронарных артерий (КА), количество тромбоцитов были исключены из модели, так как их связь с ААТ не показала статистической значимости ($p > 0.05$).

В итоге нами была получена совокупность из пяти факторов риска, статистически значимо связанных с ААТ: ЭТ-1, ИЛ-6, вчСРБ, время ИК, кКШ (выделены в табл. 2 полужирным). Результаты анализа показали, что в совокупности полученные нами предикторы оказывают статистически значимое влияние ($F = 12.2$; $p < 0.012$) на величину ААТ.

Более других факторов влияет на уровень ААТ показатель ИЛ-6 (стандартизованный коэффициент регрессии (СКР) бета равен 0.453). Далее предикторы расположились по убыванию по значимости связи с ААТ: ЭТ-1 (СКР = 0.390), время ИК (СКР = 0.175), вчСРБ (СКР = 0.152), кКШ (СКР = 0.118).

Уравнение регрессии, позволяющее спрогнозировать значение ААТ, имело вид

$$\text{ААТ} = 34.40 + 0.45 \cdot \text{ИЛ-6} + 0.92 \cdot \text{ЭТ-1} + 0.25 \cdot \text{Время ИК} + 0.73 \cdot \text{вчСРБ} + 0.13 \cdot \text{кКШ},$$

где 34.40 – свободный член уравнения.

assigned to a group with a high risk of CVC. The prior probability of CVC corresponding to the proportion of patients with CVC (20.4%) was calculated by the formula: $53 / 260 \cdot 100 = 20.4\%$, where 53 is the number of cases of all CVC, 260 is the total number of the study participants.

When analyzing the adequacy of the regression model, it was revealed that the sensitivity of the model was 92.5%, the specificity was 65.2%, which indicates a good predictive capability of this model. The significant predictive accuracy is also indicated by the high value of the lower limit of the confidence interval of the odds ratio of 8.0–66.2 (Table 3).

Discriminant analysis was used to decide, which variables distinguish (discriminate) patients with four types of CVC (recurrence of angina pectoris, MI, decompensation of HF, sudden cardiac death) and with the absence of these complications.

The main idea of discriminant analysis is to determine whether classes of objects differ in some combinations of variables (predictors), and then use these variables to predict affiliation of new objects with a particular class. It is important to emphasize that discriminant analysis takes into account not only the isolated influence of a factor on the classification result, but also the effects of the mutual influ-

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа для оценки связи предикторов аспиринорезистентности с уровнем ААТ ($n = 260$)

Table 2. Results of regression analysis to assess the relationship of aspirin resistance predictors with the PAA level ($n = 260$)

Параметры Parameters	Итоги регрессии для зависимой переменной: ААТ R = 0.84, R ² = 0.75, скорректированный R ² = 0.72 F(9.250) = 12.20, $p = 0.012$, стандартная ошибка оценки: 3.10 Regression results for the dependent variable: PAA R = 0.84, R ² = 0.75, adjusted R ² = 0.72 F(9.250) = 12.20, $p = 0.012$, standard estimation error: 3.10					
	БЕТА BETA	Стд. ош. БЕТА Standard error BETA	B	Стд. ош. B Standard error B	t(150)	p
Свободный член Absolute term	–	–	34.395	7.552	4.55	<0.001
ИЛ-6 / IL-6	0.453	0.063	0.451	0.063	7.15	<0.001
ЭТ-1 / ET-1	0.390	0.069	0.918	0.163	5.63	<0.001
Время ИК / CBT	0.175	0.062	0.253	0.089	2.84	0.005
вчСРБ / HSRP	0.152	0.058	0.734	0.283	2.60	0.010
кКШ / NBGs	0.118	0.065	0.125	0.069	2.11	0.041
ФВЛЖ / LVEF	0.117	0.065	0.125	0.069	1.83	0.148
Стеноз КА / CA stenosis	0.117	0.063	0.173	0.094	1.85	0.149
Тромбоциты Platelet count	0.105	0.060	0.194	0.111	1.75	0.252
Возраст / Age	–0.113	0.065	–0.136	0.078	–1.74	0.320

П р и м е ч а н и е : ААТ – агрегационная активность тромбоцитов; Стд. ош. – стандартная ошибка; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЭТ-1 – эндотелин-1; ИК – искусственное кровообращение; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; кКШ – количество коронарных шунтов; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КА – коронарная артерия.

N o t e : PAA – platelet aggregation activity; IL-6 – interleukin-6; ET-1 – endothelin-1; CBT – cardiopulmonary bypass time; HSRP – highly sensitive C-reactive protein; NBGs – number of bypass grafts; LVEF – left ventricular ejection fraction; CA – coronary artery.

Учитывая знаки коэффициентов В, видно, что все предикторы оказывают положительное влияние на значения отклика (ААТ).

Для оценки связи индуцированной Ар (по уровню ААТ) с риском развития ССО у пациентов после КШ в условиях ИК нами использовался метод бинарной логистической регрессии.

Результаты анализа показали, что ААТ является статистически значимым прогностическим фактором для ССО ($\chi^2 = 21.0$; $p = 0.013$):

$$p = 1/(1 + e^{-y}),$$

где p – вероятность возникновения ССО, %;

$$y = -3.734 + 0.109\text{ААТ}.$$

Если рассчитанная вероятность превышала значение априорной вероятности ССО, то пациента относили к группе с высоким риском ССО. Априорная вероятность ССО, соответствующая доле пациентов с ССО (20.4 %), была рассчитана по формуле: $53 / 260 \cdot 100 = 20.4\%$, где 53 – число случаев всех ССО, 260 – общее число участвующих в исследовании пациентов.

При анализе адекватности полученной регрессионной модели было выявлено, что чувствительность модели составила 92.5 %, специфичность – 65.2 %, что свидетельствует о хорошей прогностической способности данной модели. На значительную точность прогноза указывает и высокое значение нижней границы доверительного интервала отношения шансов 8.0–66.2 (табл. 3).

Для принятия решения о том, какие переменные различают (дискриминируют) пациентов с четырьмя типами ССО (рецидив стенокардии, ИМ, декомпенсация СН, внезапная коронарная смерть) и с отсутствием этих осложнений, использовался дискриминантный анализ.

Основная идея дискриминантного анализа заключается в том, чтобы определить, отличаются ли классы объектов по каким-либо комбинациям переменных (предикторов), и затем использовать эти переменные, чтобы предсказать для новых объектов принадлежность к тому или иному

энце of factors (diagnostic signs) on each other. As a result of the stepwise analysis, significant predictors were identified that make the maximal contribution to discrimination. Their coefficients, which differ from zero, are highlighted in Table 4 in bold. The rest diagnostic variables were excluded from the analysis, since their influence was statistically insignificant (Table 4).

According to Table 3, using the obtained values of the coefficients, a linear model containing the equations of discriminating functions was constructed:

$$1) \text{ Without CVC} = -27.6 + 1.90 \cdot \text{PAA} - 0.39 \times \text{CBT} + 0.33 \cdot \text{HSRP} + 0.34 \cdot \text{IL-6} + 0.06 \cdot \text{ET-1};$$

$$2) \text{ Recurrence of angina pectoris} = -22.8 + 1.21 \times \text{PAA} + 0.47 \cdot \text{IL-6} + 0.25 \cdot \text{HSRP} + 0.09 \cdot \text{CBT} + 0.05 \cdot \text{ET-1};$$

$$3) \text{ MI} = -33.4 + 1.32 \cdot \text{CBT} + 1.21 \cdot \text{PAA} + 0.41 \times \text{IL-6} + 0.32 \cdot \text{HSRP} + 0.13 \cdot \text{ET-1};$$

$$4) \text{ Decompensation of HF} = -39.05 + 1.19 \cdot \text{PAA} + 0.68 \cdot \text{IL-6} + 0.59 \cdot \text{HSRP} + 0.31 \cdot \text{CBT} + 0.05 \times \text{ET-1};$$

$$5) \text{ Sudden coronary death} = -102.9 + 2.00 \times \text{CBT} + 1.54 \cdot \text{PAA} + 1.22 \cdot \text{IL-6} + 0.63 \cdot \text{HSRP} + 0.05 \cdot \text{ET-1}.$$

The significance of the contribution to the classification of each term corresponding to the diagnostic sign is determined by its location in the equation. If it is necessary to predict the class of complications for new patients, all five equations are calculated, while a particular patient will belong to the class of complications corresponding to the maximal value of the function with a probability of 87%.

Table 5 shows the proportions of correct cases of classification of patient that characterize the classification accuracy of the discriminant model. Thus, the classification was carried out correctly for 92% of patients without CVC, 73% with recurrence of angina, 57% with MI, 60% with decompensation of HF and for 75% with sudden cardiac death. 33 errors were made in 260 cases. The overall classification accuracy was 87% (Table 5). In columns under the group names, prior probabilities (p) are given – the observed proportions of patients in each group.

Таблица 3. Результаты анализа качества регрессионной модели
Table 3. Results of the regression model quality analysis

Наблюдаемые результаты Results	Предсказанные результаты Predicted results		Доля верных прогнозов Proportion of true prognoses (%)	Общая доля верных прогнозов Total share of true prognoses (%)	Отношение шансов (ДИ 95%) Odds ratio (CI 95%)
	ССО / CVC	Нет ССО / No CVC			
ССО / CVC	49	4	92.5	70.8	23.0
Нет ССО / No CVC	72	135	65.2		(8.0-66.2)

П р и м е ч а н и е . ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ДИ – доверительный интервал.
N o t e : CVC – cardiovascular complications; CI – confidence interval.

классу. Важно подчеркнуть, что в дискриминантном анализе учитывается не только изолированное влияние фактора на результат классификации, но и эффекты взаимного влияния факторов (диагностических признаков) друг на друга.

В результате пошагового анализа были выделены значимые предикторы, вносящие максимальный вклад в дискриминацию. Их коэффициенты, отличающиеся от нуля, выделены в табл. 4 полужирным. Остальные диагностические признаки были исключены из анализа, так как их влияние оказалось статистически незначимым (см. табл. 4).

По данным табл. 3, используя полученные значения коэффициентов, построили линейную модель, содержащую уравнения дискриминирующих функций:

1) Без ССО = $-27.6 + 1.90 \cdot \text{ААТ} - 0.39 \cdot \text{Время ИК} + 0.33 \cdot \text{вчСРБ} + 0.34 \cdot \text{ИЛ-6} + 0.06 \cdot \text{ЭТ-1}$;

2) Рецидив стенокардии = $-22.8 + 1.21 \cdot \text{ААТ} + 0.47 \cdot \text{ИЛ-6} + 0.25 \cdot \text{вчСРБ} + 0.09 \cdot \text{Время ИК} + 0.05 \cdot \text{ЭТ-1}$;

3) ИМ = $-33.4 + 1.32 \cdot \text{Время ИК} + 1.21 \cdot \text{ААТ} + 0.41 \cdot \text{ИЛ-6} + 0.32 \cdot \text{вчСРБ} + 0.13 \cdot \text{ЭТ-1}$;

4) Декомпенсация СН = $-39.05 + 1.19 \cdot \text{ААТ} + 0.68 \cdot \text{ИЛ-6} + 0.59 \cdot \text{вчСРБ} + 0.31 \cdot \text{Время ИК} + 0.05 \cdot \text{ЭТ-1}$;

Table 6 shows the values characterizing the degree of discernibility of the groups – the Mahalanobis distance. The most clearly distinct groups have large squares of the Mahalanobis distances. The maximal difference is observed between the groups “Without CVC” and “Sudden cardiac death” (103.3), and the minimal degree of difference between the groups “MI” and “Recurrence of angina pectoris” (5.9) (Table 6).

Thus, we have developed a four-dimensional mathematical model based on discriminant analysis, which allows us to predict the risks of four types of CVC in patients after on-pump CABG surgery with high accuracy. The most important prognostic signs of CVC are identified.

DISCUSSION

The present study showed a high frequency (46.9%) of the development of induced Ar on the 2nd day after on-pump CABG. But an even more important fact was that Ar persisted by the end of the 1st year after surgery in 24% of patients. Several studies indicate Ar develops in the early postoperative period. Thus, in an observational prospective bicentric cohort study conducted in clinics in Germany (400 patients), Ar was detected in 51.5% of patients on the 3rd day after CABG with an increase in their

Таблица 4. Значимые предикторы модели
Table 4. Significant predictors of the model

Параметры Parameters	Функции классификации для линейных уравнений Classification functions for linear equations				
	Без ССО Without CVC 79.6 %	Стенокардия Angina pectoris 14.2 %	ИМ MI 2.7 %	Декомпенсация СН Decompensation of HF 1.9 %	Внезапная коронарная смерть Sudden cardiac death 1.5 %
Свободный член / Absolute term	-27.63	-22.82	-33.39	-39.05	-102.86
ЭТ-1 / ET-1	0.058	0.047	0.128	0.052	0.052
ИЛ-6 / IL-6	0.340	0.473	0.413	0.679	1.222
вчСРБ / HSRP	0.325	0.251	0.321	0.587	0.627
ААТ / PAA	1.899	1.209	1.206	1.193	1.542
Время ИК / CBT	-0.390	0.089	1.323	0.311	2.004
Тромбоциты / Platelet count	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
кКШ / NBGs	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ФВЛЖ / LVEF	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Стеноз КА / CA stenosis	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Возраст / Age	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

П р и м е ч а н и е . ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ЭТ-1 – эндотелин-1; ИЛ-6 – интерлейкин-6; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ААТ – агрегационная активность тромбоцитов; ИК – искусственное кровообращение; кКШ – количество коронарных шунтов; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КА – коронарная артерия.

N o t e : CVC – cardiovascular complications; MI – myocardial infarction; HF – heart failure; ET-1 – endothelin-1; IL-6 – interleukin-6; HSRP – highly sensitive C-reactive protein; PAA – platelet aggregation activity; CBT – cardiopulmonary bypass time; NBGs – number of bypass grafts; LVEF – left ventricular ejection fraction; CA – coronary artery.

5) Внезапная коронарная смерть = $-102.9 + 2.00 \cdot \text{Время ИК} + 1.54 \cdot \text{ААТ} + 1.22 \cdot \text{ИЛ-6} + 0.63 \cdot \text{вЧСРБ} + 0.05 \cdot \text{ЭТ-1}$.

Значимость вклада в классификацию каждого слагаемого, соответствующего диагностическому признаку, определяется его расположением в уравнении. Если необходимо спрогнозировать класс осложнений для новых пациентов, рассчитывают все пять уравнений, при этом конкретный пациент будет относиться к классу осложнений, соответствующему максимальному значению функции с вероятностью 87 %.

В табл. 5 показаны доли верных случаев классификации пациентов, характеризующих точность классификации дискриминантной модели. Таким образом, классификация проведена правильно для 92 % пациентов без ССО, 73 % с рецидивом стенокардии, 57 % с ИМ, 60 % с декомпенсацией СН и для 75 % с внезапной коронарной смертью. Допущено 33 ошибки в 260 случаях. Общая точность классификации составила 87 % (см. табл. 5). В полях столбцов под названиями групп указаны априорные вероятности (p) – наблюдаемые доли пациентов каждой группы.

В табл. 6 показаны величины, характеризующие степень различимости групп – расстояния Махаланобиса. Наиболее четко отличающиеся группы имеют большие квадраты расстояний Махаланобиса. Максимальное различие наблюдается между классификационными группами «Без ССО» и «Внезапная коронарная смерть» (значение 103.3), а минимальная степень разли-

proportion to 71.3% by the 5th postoperative day [3]. Özkan et al. studied data from 80 patients who underwent CABG. In the preoperative period, Ar was detected in 23 patients (28.75%), 7 days after CABG – in 31 (38.75%) (out of 31 people, only 8 did not have Ar at baseline), after 15 days – in 25 (31.25%) [13]. The authors reported a decrease in the frequency of Ar by the 15th day after CABG virtually to the baseline values (23 vs 25 people) and conclude that the Ar is transient in nature, with its rapid reverse development. Our data contradict the results obtained by Özkan et al., since Ar in some patients that underwent CABG persisted by the end of the 1st year. These circumstances need further study.

Thrombocytosis and platelet activation in response to CABG are often cited as the cause of postoperative Ar. This leads to an increase in the production of thromboxane, which the standard dose of ASA needs more time to block [11, 12]. In our work, we also found thrombocytosis on the 2nd day after CABG in both study groups ($p < 0.05$). Thus, the platelet count increased by about 2.5 times compared to the baseline level. At the same time, there were no differences in the platelet count between the AR and AS groups by the 2nd day. Also, by the 1st year end, the platelet count in the blood in both groups decreased simultaneously to reference values without a significant difference between AR and AS patients. However, a significant difference from the baseline values of the preoperative period remained in both groups. We did not notice significant differences in the dynamics of platelet count in the AR and AS groups at different stages of the study, and there-

Таблица 5. Матрица результатов классификации ССО с помощью дискриминантного анализа
Table 5. Matrix of the results of CVC classification using discriminant analysis

Группа Group ($n = 260$)	Доля правильных прогнозов, % Proportion of cases of accurate prediction %	Без ССО Without CVC 79.6 %	Рецидив стенокардии Recurrence of angina pectoris 14.2 %	ИМ MI 2.7 %	Внезапная коронарная смерть Sudden cardiac death 1.5 %	Декомпен- сация СН Decompen- sation of HF 1.9 %
Без ССО / Without CVC	92	190	10	5	0	2
Рецидив стенокардии Recurrence of angina pectoris	73	2	27	5	1	2
ИМ / MI	57	0	1	4	1	1
Декомпенсация СН Decompensation of HF	60	0	1	1	0	3
Внезапная коронарная смерть Sudden cardiac death	75	0	0	1	3	0
Всего / Total	87	192	39	16	5	8

П р и м е ч а н и е . ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность. Строки – наблюдаемые случаи; колонки – прогнозируемые случаи.

N o t e : CVC – cardiovascular complications; MI – myocardial infarction; HF – heart failure. Lines – observed cases; columns – predicted cases.

Таблица 6. Характеристика степени различимости групп
Table 6. Characteristics of the degree of discernibility of groups

Группа Group	Квадраты расстояний Махаланобиса Squares of the Mahalanobis distances			
	Рецидив стенокардии Recurrence of angina pectoris	ИМ MI	Внезапная коронарная смерть Sudden cardiac death	Декомпенсация СН Decompensation of HF
Без ССО / Without CVC	22.6	17.9	103.3	8.3
Рецидив стенокардии Recurrence of angina pectoris	–	5.9	69.8	12.4
ИМ / MI	–	–	18.1	80.5
Внезапная коронарная смерть Sudden cardiac death	–	–	–	82.3

П р и м е ч а н и е . ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность.
 N o t e : CVC – cardiovascular complications; MI – myocardial infarction; HF – heart failure.

чия – между группами «ИМ» и «Рецидив стенокардии» (значение 5.9) (табл. 6).

Таким образом, нами была разработана четырехмерная математическая модель, основанная на методе дискриминантного анализа, позволяющая прогнозировать риски четырех видов ССО у пациентов после КШ в условиях ИК с высокой точностью. Выделены наиболее важные прогностические признаки ССО.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании продемонстрирована высокая частота (46.9 %) развития индуцированной Ар на 2-е сутки после операции КШ в условиях ИК. Но еще более важным фактом явилось то, что Ар персистировала к исходу 1-го года после оперативного вмешательства у 24 % прооперированных пациентов. В ряде работ указывается, что Ар развивается в раннем послеоперационном периоде. Так, в обсервационном проспективном двуцентровом когортном исследовании, проведенном в клиниках Германии (400 пациентов), Ар была обнаружена у 51.5 % пациентов на 3-и сутки после КШ с увеличением их доли до 71.3 % к 5-му послеоперационному дню [3]. Н. Özkan et al. изучали данные 80 пациентов, которым проведено КШ. В предоперационном периоде Ар была выявлена у 23 пациентов (28.75 %), после КШ через 7 сут – у 31 (38.75 %) (из 31 чел. только у 8 не было исходной Ар), через 15 дней – у 25 (31.25 %) [13]. Авторы констатируют снижение частоты Ар к 15-му дню после КШ практически до исходной (23 vs 25 чел.) и делают вывод о скоротечном характере Ар, с ее быстрым обратным развитием. Наши данные вступают в противоречие с результатами, полученными Н. Özkan et al., поскольку Ар у части проопериро-

fore could not associate postoperative thrombocytosis with the development of Ar. Also, thrombocytosis, as a predictor, was excluded from the regression analysis model, since its association with PAA did not show statistical significance.

It is recognized that systemic inflammatory response syndrome develops in the setting of on-pump CABG because of surgical trauma, activation of blood components in the cardiopulmonary circuit, ischemic/reperfusion injury, aortic cross-clamping, hypothermia and release of endotoxins [14, 15]. In many studies devoted to this problem, tumor necrosis factor alpha, IL-1, IL-6, IL-8, CRP are tested as markers of inflammatory response [16, 17]. Simultaneously with the inflammatory reaction, develops endotheliopathy and activation of platelet vascular and coagulation components of platelet takes place [15]. An important consequence of such processes is the development of graft stenosis by the 1st year end after surgery in 10–25% of cases [1]. In our work, we used IL-6, HSRP and ET-1 as indicators reflecting integratively the associated processes of inflammation and endotheliopathy. Expectedly, by the end of the 2nd day after surgery, a significant increase in IL-6, HSRP, ET-1 was recorded in the AS and AR groups. However, in the AR group, the levels of markers were statistically significantly higher (1.9, 1.8, 2.2 times, respectively) than in the AS group. A year after the CABG surgery, in the group of AR patients, the levels of IL-6, HSRP, ET-1 remained elevated relative to the baseline, while in AS patients these indicators decreased to reference values. This circumstance allowed us to bind these two facts together – Ar and high values of markers of systemic inflammatory response and endotheliopathy.

As a risk factor for postoperative Ar, CBT is considered [3, 13]. We have also identified such associa-

ванных больных персистировала к исходу 1-го года. Данные обстоятельства нуждаются в дальнейшем изучении.

В качестве причины постоперационной Ар часто называют тромбоцитоз и активацию кровяных пластинок в ответ на КШ. Это приводит к росту продукции тромбоксана, который не успевает блокировать стандартная доза АСК [11,12]. В нашей работе мы также выявили тромбоцитоз на 2-е сутки после КШ в обеих исследуемых группах ($p < 0.05$). Так, количество тромбоцитов увеличилось примерно в 2.5 раза по сравнению с исходным уровнем. При этом различий по количеству тромбоцитов между группами АР и АЧ ко 2-м суткам выявлено не было. Также к исходу 1-го года количество тромбоцитов в крови в обеих группах снижалось синхронно до референсных значений без достоверной разницы между АР и АЧ пациентами, однако статистически значимое отличие от исходных значений дооперационного периода сохранялось в обеих группах. Мы не отметили существенных различий в динамике количества тромбоцитов в группах АР и АЧ пациентов на разных этапах исследования и поэтому не смогли связать постоперационный тромбоцитоз с развитием Ар. Также тромбоцитоз, как предиктор, был исключен из модели регрессионного анализа, так как его связь с ААТ не показала статистической значимости.

Общепризнанным является факт, что при КШ в условиях ИК развивается синдром системного воспалительного ответа как следствие хирургической травмы, активации компонентов крови в контуре аппарата ИК, ишемического/реперфузионного повреждения, пережатия аорты, гипотермии и выделения эндотоксинов [14, 15]. Во многих исследованиях, посвященных этой проблеме, в качестве маркеров воспалительного ответа тестируют фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ [16, 17]. Одновременно с воспалительной реакцией развивается эндотелиопатия и активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев тромбообразования [15]. Важным следствием таких процессов является развитие стеноза шунта к исходу 1-го года после оперативного вмешательства в 10–25 % случаев [1]. В своей работе мы использовали ИЛ-6, вЧСРБ и ЭТ-1 в качестве показателей, интегративно отражающих сопряженные процессы воспаления и эндотелиопатии. Закономерно к исходу 2-х суток после оперативного вмешательства в группах АЧ и АР пациентов был зарегистрирован существенный рост ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1. Однако в группе АР пациентов уровни маркеров

tion. A similar dependance was typical for NBGs. It was found that the AR group had a higher NBGs, consequently therefore, a longer CBT (3.2 ± 0.3 vs 2.1 ± 0.2 , $p = 0.02$; 110.1 ± 15.4 vs 71.0 ± 6.8 min, $p = 0.001$, respectively). Probably, not only an increase in the duration's of patient's contact blood with the cardiopulmonary circuit played a role here, but also the volume of surgical trauma. Wand et al., using multiple linear logistic regression analysis, got the following independent predictors of Ar – the area under the curve of platelet aggregation in the TRAPtest ($p < 0.0001$), the platelet count on 5th postoperative day ($p = 0.009$) and CBT ($p = 0.01$) [3].

Regression analysis revealed the important role of markers of systemic inflammatory response and endotheliopathy (IL-6, HSRP, ET-1) in the development of the phenomenon of Ar in patients after on-pump CABG surgery. Using binary logistic regression analysis, it was found that the value of PAA determines the degree of risk of developing CVC during the year after surgery.

Several studies indicate the frequency of the most common CVC after on-pump CABG during the 1st postoperative year: sudden cardiac death – 2.5%, non-fatal MI – 3.7%, repeat revascularization – 3.2% [18]. For a 5 year postoperative follow-up, such CVC as sudden cardiac death – 3.0%, MI – 1.5%, repeat revascularization – 3% are indicated [19]. These data are consistent with the frequency of CVC after surgery in our study: recurrence of angina – 14.2%; MI – 2.7%; sudden cardiac death – 1.5%; decompensation of HF – 1.5%. To assess the relationship of the clinical and laboratory predictors with the risk of developing a certain type of CVC, we used linear discriminant analysis. The equations obtained make it possible to predict the risks of four types of CVC in patients after on-pump CABG with high accuracy.

CONCLUSION

Despite the publication of a significant number of papers, the causes and mechanisms of induced Ar associated with on-pump CABG remain not fully understood. In our study, we have demonstrated the relationship between the development of the phenomenon of the induced Ar with an increase in the levels of markers of systemic inflammatory response and endotheliopathy (IL-6, HSRP, ET-1), as well as CBT and NBGs. Identification of the Ar predictors is an important direction among measures aimed at preventing this phenomenon, which will reduce the risk of complications after CABG and improve the prognosis after surgery.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

были статистически значимо выше (в 1.9, 1.8, 2.2 раза соответственно), чем в группе АЧ. Через год после КШ отмечено, что в группе АР пациентов сохранялись повышенными уровни ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1 относительно исходных значений, в то время как у АЧ пациентов данные показатели снижались до нормальных значений. Данное обстоятельство позволило нам связать два факта воедино – АР и высокие показатели маркеров системного воспалительного ответа и эндотелиопатии.

Как фактор риска постоперационной АР рассматривается длительность нахождения оперируемого на аппарате ИК [3, 13]. Мы также выявили такую ассоциацию. Подобная зависимость была характерна и для кКШ. Было установлено, что в группе АР было большее количество шунтов и, следовательно, большая длительность пребывания в условиях ИК (3.2 ± 0.3 vs 2.1 ± 0.2 , $p = 0.02$; 110.1 ± 15.4 vs 71.0 ± 6.8 мин, $p = 0.001$ соответственно). Вероятно, здесь сыграли свою роль не только увеличение длительности времени контакта крови пациента с контуром ИК, но и объем операционной травмы. S. Wand et al., используя метод множественной линейной логистической регрессии, получили следующие независимые предикторы АР – площадь под кривой агрегации тромбоцитов в TRAP тесте ($p < 0.0001$), количество тромбоцитов на 5-й послеоперационный день ($p = 0.009$) и время ИК ($p = 0.01$) [3].

С помощью регрессионного анализа была выявлена важная роль маркеров системного воспаления и эндотелиопатии (ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1) в развитии феномена АР у пациентов, перенесших операцию КШ в условиях ИК. С помощью метода бинарной логистической регрессии было установлено, что величина ААТ определяет степень риска развития ССО в течение года после оперативного вмешательства.

В ряде работ упоминается частота наиболее часто встречающихся ССО после КШ в условиях ИК при наблюдении в течение 1-го года: внезапная коронарная смерть – 2.5 %, нефатальный ИМ – 3.7 %, повторная реваскуляризация – 3.2 % [18]. При 5-летнем сроке наблюдения указываются такие ССО, как внезапная коронарная смерть – 3.0 %, ИМ – 1.5 %, повторная реваскуляризация – 3 % [19]. Эти данные согласуются с частотой ССО, развившихся после оперативного вмешательства в нашем наблюдении: рецидив стенокардии – 14.2 %; ИМ – 2.7 %; внезапная коронарная смерть – 1.5 %; декомпенсация СН – 1.5 %. Для оценки связи изучаемых клинико-лабораторных предикторов с риском развития определенного вида ССО мы использовали линейный дискриминантный анализ. Полученные уравнения позволяют прогнозировать риски четырех видов ССО у пациентов после КШ в условиях ИК с высокой точностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на публикацию значительного количества работ, причины и механизмы индуцированной АР, ассоциированной с КШ в условиях ИК, остаются до конца не изученными. Мы в своей работе продемонстрировали связь развития феномена индуцированной АР с повышением уровней маркеров системного воспалительного ответа и эндотелиопатии (ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1), а также временем ИК и кКШ. Выявление предикторов АР является важным направлением в рамках мероприятий, направленных на профилактику этого феномена, что позволит снизить риск осложнений после КШ и улучшить прогноз после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gurbel P.A., Navarese E.P., Tantry U.S. The optimal antithrombotic regimen to prevent post-CABG adverse events: an ongoing controversy // *Eur. Heart J.* 2019;40(29):2441-2443. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz263.
2. Łabuz-Roszak B., Horyniecki M., Łacka-Gaździk B. Acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of cardiovascular diseases // *Wiad Lek.* 2018;71(8):1608-1614.
3. Wand S., Adam E.H., Wetz A.J. et al. The prevalence and clinical relevance of ASA nonresponse after cardiac surgery: A prospective bicentric study // *Clin. Appl. Thromb Hemost.* 2018;24(1):179-185. DOI: 10.1177/1076029617693939.

REFERENCES

1. Gurbel P.A., Navarese E.P., Tantry U.S. The optimal antithrombotic regimen to prevent post-CABG adverse events: an ongoing controversy. *Eur. Heart J.* 2019;40(29):2441-2443. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz263.
2. Łabuz-Roszak B., Horyniecki M., Łacka-Gaździk B. Acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Wiad Lek.* 2018;71(8):1608-1614.
3. Wand S., Adam E.H., Wetz A.J. et al. The prevalence and clinical relevance of ASA nonresponse after cardiac surgery: A prospective bicentric study. *Clin. Appl. Thromb Hemost.* 2018;24(1):179-185. DOI: 10.1177/1076029617693939.

4. Karim M.N., Reid C.M., Huq M. et al. Predicting long-term survival after coronary artery bypass graft surgery // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018;26(2):257-263. DOI: 10.1093/icvts/ivx330.
5. Mohamed M.O., Hirji S., Mohamed W. et al. Incidence and predictors of postoperative ischemic stroke after coronary artery bypass grafting // *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75(5):e14067. DOI: 10.1111/ijcp.14067.
6. Malmberg M., Gunn J., Rautava P. et al. Outcome of acute myocardial infarction versus stable coronary artery disease patients treated with coronary bypass surgery // *Ann. Med.* 2021;53(1):70-77. DOI: 10.1080/07853890.2020.1818118.
7. Barstow C., McDivitt J.D., Essent F.P. Cardiovascular disease update: Care of patients after coronary artery bypass graft // *FP Essent.* 2017;454:29-33.
8. Eikelboom R., Muller Moran H.R., Lodewyckx C. et al. The COMPASS trial: practical considerations for application after coronary artery bypass surgery // *Curr. Opin. Cardiol.* 2020;35(5):583-588. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000766.
9. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Прогрессирование прецеребрального атеросклероза и предикторы ишемических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова.* 2020;(7):31-38. DOI: 10.17116/hirurgia202007131.
10. Gong X., Wang X., Xu Z. et al. Over-expression of cyclooxygenase-2 in increased reticulated platelets leads to aspirin resistance after elective off-pump coronary artery bypass surgery // *Thromb. Res.* 2017;160:114-118. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.11.003.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
12. Leviner D.B., Zafir B., Jaffe R. et al. Impact of modifiable risk factors on long-term outcomes after coronary artery bypass surgery // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021;69(7):592-598. DOI: 10.1055/s-0040-1719154.
13. Özkan H., Kiriş İ., Gülmen Ş. et al. Frequency of development of aspirin resistance in the early postoperative period and inadequate inhibition of thromboxane A2 production after coronary artery bypass surgery // *Türk Gogus Kalp Dama.* 2018;26(4):536-543. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15489.
14. Sugita J., Fujiu K. Systemic inflammatory stress response during cardiac surgery // *Int. Heart J.* 2018;59(3):457-459. DOI: 10.1536/ihj.18-210.
15. Hatami S., Hefler J., Freed D.H. Inflammation and oxidative stress in the context of extracorporeal cardiac and pulmonary support // *Front. Immunol.* 2022;13:831930. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831930.
16. Jouybar R., Setoodeh M., Saravi Z.F. et al. The effect of melatonin on the serum level of interleukin 6 and interleukin 9 in coronary artery bypass grafting surgery // *Asian J. Anesthesiol.* 2020;58(1):35-44. DOI: 10.6859/aja.202003_58(1).0005.
17. Ohata T., Mitsuno M., Yamamura M. et al. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting // *J. Artif. Organs.* 2007;10(2):92-95. DOI: 10.1007/s10047-007-0377-0.
4. Karim M.N., Reid C.M., Huq M. et al. Predicting long-term survival after coronary artery bypass graft surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018;26(2):257-263. DOI: 10.1093/icvts/ivx330.
5. Mohamed M.O., Hirji S., Mohamed W. et al. Incidence and predictors of postoperative ischemic stroke after coronary artery bypass grafting. *Int. J. Clin. Pract.* 2021;75(5):e14067. DOI: 10.1111/ijcp.14067.
6. Malmberg M., Gunn J., Rautava P. et al. Outcome of acute myocardial infarction versus stable coronary artery disease patients treated with coronary bypass surgery. *Ann. Med.* 2021;53(1):70-77. DOI: 10.1080/07853890.2020.1818118.
7. Barstow C., McDivitt J.D., Essent F.P. Cardiovascular disease update: Care of patients after coronary artery bypass graft. *FP Essent.* 2017;454:29-33.
8. Eikelboom R., Muller Moran H.R., Lodewyckx C. et al. The COMPASS trial: practical considerations for application after coronary artery bypass surgery. *Curr. Opin. Cardiol.* 2020;35(5):583-588. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000766.
9. Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Burkov N.N. et al. Progression of precerebral atherosclerosis and predictors of ischemic complications in cardiac patients. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(7):31-38. DOI: 10.17116/hirurgia202007131. (In Russ.)
10. Gong X., Wang X., Xu Z. et al. Over-expression of cyclooxygenase-2 in increased reticulated platelets leads to aspirin resistance after elective off-pump coronary artery bypass surgery. *Thromb. Res.* 2017;160:114-118. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.11.003.
11. Barkagan Z.S., Momot A.P. (2001). *Diagnosis and Controlled Therapy of Hemostatic Disorders.* Moscow: Newdiamed. 296 p. (In Russ.)
12. Leviner D.B., Zafir B., Jaffe R. et al. Impact of modifiable risk factors on long-term outcomes after coronary artery bypass surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021;69(7):592-598. DOI: 10.1055/s-0040-1719154.
13. Özkan H., Kiriş İ., Gülmen Ş. et al. Frequency of development of aspirin resistance in the early postoperative period and inadequate inhibition of thromboxane A2 production after coronary artery bypass surgery. *Türk Gogus Kalp Dama.* 2018;26(4):536-543. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15489.
14. Sugita J., Fujiu K. Systemic inflammatory stress response during cardiac surgery. *Int. Heart J.* 2018;59(3):457-459. DOI: 10.1536/ihj.18-210.
15. Hatami S., Hefler J., Freed D.H. Inflammation and oxidative stress in the context of extracorporeal cardiac and pulmonary support. *Front. Immunol.* 2022;13:831930. DOI: 10.3389/fimmu.2022.831930.
16. Jouybar R., Setoodeh M., Saravi Z.F. et al. The effect of melatonin on the serum level of interleukin 6 and interleukin 9 in coronary artery bypass grafting surgery. *Asian J. Anesthesiol.* 2020;58(1):35-44. DOI: 10.6859/aja.202003_58(1).0005.
17. Ohata T., Mitsuno M., Yamamura M. et al. Minimal cardiopulmonary bypass attenuates neutrophil activation and cytokine release in coronary artery bypass grafting. *J. Artif. Organs.* 2007;10(2):92-95. DOI: 10.1007/s10047-007-0377-0.
18. Koo C.Y., Aung A.T., Chen Z. et al. Sleep apnoea and cardiovascular outcomes after coronary artery bypass

18. Koo C.Y., Aung A.T., Chen Z. et al. Sleep apnoea and cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting // *Heart*. 2020;106(19):1495-1502. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316118.
19. Lin S., Guan C., Wu F. et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion and multivessel disease // *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2022;15(2):e011312. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011312.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ананьев Дмитрий Александрович – заведующий кардиохирургическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия.

Костюченко Геннадий Иванович – д-р мед. наук, заведующий лабораторным отделом КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

Затеев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-5886-0535.

Грибова Галина Викторовна – канд. пед. наук, доцент, заведующий кафедрой физики и информатики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0001-7993-5260.

Лескова Светлана Сергеевна – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры физики и информатики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-6476-2691.

Субботин Евгений Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры физики и информатики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0001-5850-0233.

grafting. *Heart*. 2020;106(19):1495-1502. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316118.

19. Lin S., Guan C., Wu F. et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion and multivessel disease. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2022;15(2):e011312. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011312.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Ananiev – Head, Cardiology Department, Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia.

Gennadiy I. Kostyuchenko – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Laboratory Diagnostics, Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia.

Andrey V. Zateev – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice with a Course of Advanced Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-5886-0535.

Galina V. Gribova – Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Head, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0001-7993-5260.

Svetlana S. Leskova – Cand. Sci. (Phys. and Math.), Associate Professor, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, ORCID: 0000-0002-6476-2691.

Evgeniy A. Subbotin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, ORCID: 0000-0001-5850-0233.