

## ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС И РАННИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА В КАРДИОХИРУРГИИ

Ж. С. ФИЛИППОВСКАЯ<sup>1</sup>, О. Н. ГЕРАСИМЕНКО<sup>1</sup>, О. А. ГРЕБЕНЧИКОВ<sup>1</sup>, Р. А. ЗИНОВКИН<sup>2</sup>, Р. Н. ЛАРЬКОВ<sup>1</sup>, О. Н. УЛИТКИНА<sup>1</sup>, Ю. В. СКРИПКИН<sup>1</sup>, В. В. ЛИХВАНЦЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва

Операции на сердце сопровождаются оксидативным стрессом (о чем свидетельствует и повышение уровня карбонилированных белков в плазме крови), однако связь этих изменений с послеоперационными осложнениями и неблагоприятными исходами остается неисследованной и, соответственно, недоказанной. Данное обстоятельство и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

**Цель работы:** изучить влияние окислительного стресса, оцениваемого по уровню карбонилированных белков в плазме крови, на возникновение синдрома системной воспалительной реакции (СВР), сердечной (ОСН) и острой почечной недостаточности (ОПН) в кардиохирургии.

**Методы.** Проведено проспективное обсервационное когортное исследование взаимосвязи выраженности оксидативного стресса, оцениваемого по уровню карбонилированных пептидов в плазме крови, и развития ОСН, ОПН, СВР у кардиохирургических больных. Обследованы 67 взрослых пациентов, госпитализированных в отделение кардиохирургической реанимации ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» г. Москвы.

**Результаты.** Установлена значимая положительная корреляция выраженности оксидативного стресса, оцениваемого по уровню карбонилированных пептидов в плазме крови, и комбинированной частоте развития послеоперационных осложнений (СВР, ОПН и ОСН) в кардиохирургии (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) = 0,6;  $p < 0,0001$ ). Установлено, что площадь под ROC-кривой для риска развития острого почечного повреждения и сердечной недостаточности составляет 0,81 и 0,83 соответственно ( $p < 0,01$  в обоих случаях), что дает возможность оценить изученную модель как «модель очень хорошего качества».

**Заключение.** Подтверждена важная роль оксидативного стресса в развитии СВР, ОПН и ОСН в клинике. Не выявлено преимуществ методики off pump при выполнении аортокоронарного шунтирования. Можно рекомендовать определение карбонилированных пептидов в плазме крови в первые часы после кардиохирургических операций с целью прогнозирования риска развития СВР, ОПН и ОСН.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, аортокоронарное шунтирование, карбонилированные белки, послеоперационные осложнения.

## OXIDATIVE STRESS AND EARLY POST-OPERATIVE COMPLICATIONS IN CARDIAC SURGERY

ZH. S. FILIPPOVSKAYA<sup>1</sup>, O. N. GERASIMENKO<sup>1</sup>, O. A. GREBENCHIKOV<sup>1</sup>, R. A. ZINOVKIN<sup>2</sup>, R. N. LARKOV<sup>1</sup>, O. N. ULITKINA<sup>1</sup>, YU. V. SKRIPKIN<sup>1</sup>, V. V. LIKHVANTSEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup>A. N. Belozersky Institute Of Physico-Chemical Biology, Moscow, Russia

Cardiac surgery is often complicated by oxidative stress (the evidence of this is the increase of carbonyl proteins in blood plasma), however the relation between these changes and post-operative complications and unfavorable outcomes stills remains uninvestigated and lacks the relevant proof. The above facts served as a basis for this research.

**Goal of the article:** to investigate the impact of oxidative stress assessed as per the level of carbonyl proteins in blood plasma on systemic inflammation response syndrome (SIRS), acute heart (AHF) and renal failure (ARF) in cardiac surgery.

**Methods.** Prospective observational cohort study was conducted in order to investigate the relation of oxidative stress intensity, assessed as per the level of carbonyl peptides in blood plasma, and development of SIRS, AHF, ARF in the patients undergoing cardiac surgery. 67 adults patients admitted to Cardiac Intensive Care Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, were examined.

**Results.** The significant positive correlation has been found between intensity of oxidative stress assessed as per the level of carbonyl peptides in blood plasma, and composite frequency of post-operative complications (SIRS, AHF and ARF) in cardiac surgery (Spearman rank correlation ( $r$ ) = 0.6;  $p < 0.0001$ ). It was found out that the area under ROC-curve made 0.81 and 0.83 for the risk of developing acute renal lesions and heart failure respectively ( $p < 0.01$  in both cases) thus the investigated model can be evaluated as "a model of very good quality".

**Conclusion.** The important role of oxidative stress in the development of SIRS, AHF and ARF has been confirmed. No advantages of off pump technique when performing coronary artery bypass grafting have been detected. Testing carbonyl peptides in blood plasma during first hours after surgery can be recommended in order to predict the risk of developing SIRS, AHF and ARF.

**Key words:** oxidative stress, coronary artery bypass graft, carbonyl proteins, post-operative complications.

Анестезия и интенсивная терапия пациентов, оперируемых на сердце и коронарных артериях, все еще представляет известные трудности для профильных специалистов. Тяжелый исходный физический статус, комплексное воздействие периоперационных факторов [операционный стресс + повреждающие факторы искусственного кровообращения (ИК)] и высокая частота развития осложнений определяют относительно высокую летальность в кардиохирургии [3]. И хотя совершенствование

хирургической техники привело к значимому снижению количества периоперационных осложнений и летальности за последние 15 лет [14], они все еще остаются существенно выше, чем в других областях хирургии [17].

Среди прочих осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы ожидаемо занимают лидирующие позиции: частота развития острой сердечной недостаточности (ОСН), острого инфаркта миокарда и жизнеугрожающих аритмий составляет

около 20% [21], 2–10% [22] и 10–50% [15, 19] соответственно. Острое почечное повреждение (ОПП) приводит к увеличению сроков госпитализации, а в ряде случаев и к инвалидизации пациентов; встречается в 2–40% случаев [3]. Системная воспалительная реакция (СВР), в том числе как следствие развития сепсиса, является еще одним грозным осложнением раннего послеоперационного периода и регистрируется у 2,5–20% больных [3]. Предупреждение, лечение и минимизация последствий перечисленных осложнений являются основными задачами анестезиологов-реаниматологов.

Считается, что ведущую роль в патогенезе послеоперационных осложнений и неблагоприятных исходов в кардиохирургии играет оксидативный стресс – токсическое действие активных форм кислорода, которые в избытке продуцируются митохондриями при ишемии/реперфузии [1]. Однако доказать наличие взаимосвязи степени выраженности оксидативного стресса и частоты развития послеоперационных осложнений в клинике пока не удавалось.

Известно, что белки одними из первых подвергаются повреждению в результате свободнорадикального окисления. Их аминокислотные остатки карбонилируются, т. е. в них появляются альдегидные или кетонные группы [9]. Данный процесс приводит к необратимому функциональному и структурному повреждению, причем умеренно карбонилированные белки еще могут подвергаться биодеградации протеазами, тогда как значительно карбонилированные – образуют нерастворимые агрегаты, разрушающие клетки и ткани [12]. Таким образом, определение уровня карбонилированных пептидов в плазме крови может дать представление о выраженности оксидативного стресса (ОС) [7, 11].

На сегодняшний день известно, что операции на сердце повышают уровень карбонилированных белков [4, 18], однако связь этих изменений с послеоперационными осложнениями и неблагоприятными исходами остается неисследованной и, соответственно, недоказанной [10, 16].

Все вышеизложенное и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель работы: изучить влияние оксидативного стресса, оцениваемого по уровню карбонилированных белков в плазме крови, на возникновение синдрома системного воспалительного ответа, сердечной и острой почечной недостаточности в кардиохирургии.

#### **Общая характеристика больных и методы исследования**

Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование взаимосвязи выраженности оксидативного стресса, оцениваемого по уровню карбонилированных пептидов в плазме крови, и развития ОСН, ОПП, СВР у кардиохирургических больных.

Обследовано 67 взрослых пациентов, госпитализированных в отделение кардиохирургической реанимации ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» г. Москвы (табл. 1), в период с сентября 2015 г. по март 2016 г. Всем пациентам, соответствующим критериям включения/исключения и подписавшим информированное согласие, присваивали порядковый номер, и они автоматически включались в исследование.

**Таблица 1. Некоторые демографические показатели, выполненные операции и уровень карбониллов в исследованной когорте**

*Table 1. Certain demographic rates, performed surgeries and level of carbonyls in the investigated cohort*

Показатель	Значение
Число пациентов	67
Возраст, лет	60 ± 9
ФВ, %	60 ± 10
Пол, м/ж	58/9
Операция на клапанах	17
АКШ с ИК	29
АКШ без ИК	21
Время ИК (клапаны), мин	139 ± 33
Время ИК (АКШ), мин	141 ± 38
Карбонилы после индукции, нмоль/мл	0,69 [0,52; 0,77]
Карбонилы после операции, нмоль/мл	0,87 [0,71; 0,98]
Карбонилы через 24 ч, нмоль/мл	0,81 [0,68; 0,93]
Карбонилы через 72 ч, нмоль/мл	0,76 [0,62; 0,88]

*Примечание:* данные представлены как средние значения ± стандартное отклонение и медианой с [межквартильным интервалом].

Критерии включения:

1. Возраст 45–65 лет.
2. Наличие добровольного информированного согласия.
3. Виды оперативных вмешательств: протезирование клапанов сердца; аортокоронарное шунтирование (АКШ) с ИК; АКШ без ИК.
4. Отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествующий операции.

Критерии исключения:

1. Морбидное ожирение с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.
2. Инфаркт или инсульт в предшествующие 6 мес.
3. Почечная недостаточность.
4. Фракция изгнания левого желудочка менее 30%.

#### **Анестезия и интенсивная терапия**

Все пациенты проходили плановое обследование и подготовку к операции. Накануне операции

больные прекращали прием гипотензивных и кардиотропных препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов, за исключением бета-блокаторов и аспирина. Премедикация состояла из внутримышечного введения диазепама в дозе 10 мг.

Индукцию осуществляли последовательным введением пропофола в дозе  $2,2 \pm 0,9$  мг/кг и фентанила 4 мкг/кг. Поддержание ингаляционной анестезии в период до и после ИК осуществляли севофлураном в дозе около 1 МАК, контролируя BIS на уровне 40–55, а также введением фентанила в дозе  $3,4 \pm 1,0$  мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>, поддерживая АД<sub>ср</sub> в пределах 80–120% от исходного. В период проведения ИК осуществлялась инфузия пропофола в дозе  $4,5 \pm 0,5$  мг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>, а фентанила – 10 мкг · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup>.

Всем больным проводили мониторинг следующих параметров:

1. ЭКГ в 5 отведениях с подсчетом ЧСС, анализом характера ритма, аритмий и девиаций сегмента ST аппаратом IntelliVue MP 60 (Philips, Нидерланды).
2. Артериальное давление неинвазивным и инвазивным методом аппаратом IntelliVue MP 60 через катетер, установленный в лучевой артерии.
3. Центральное венозное давление, давление в легочной артерии, давление заклинивания легочных капилляров, сердечный выброс с использованием катетера Свана – Ганца.
4. Плетизмография с пульсоксиметрией аппаратом IntelliVue MP 60.
5. Показатели внешнего дыхания и легочной механики (ДО, P<sub>шк</sub>, P<sub>ср</sub>, МОД, комплаенс) аппаратом Dräger Primus (Dräger Medical AG & Co. KG, Германия).
6. Состав газонаркотической смеси (FiO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, Etanesth) анализирующим блоком аппарата ИВЛ Dräger Primus.
7. Биспектральный индекс аппаратом BIS Vista (Aspect Medical Systems, США).
8. Термометрия (назофарингеальная и аксиллярная).
9. Церебральная оксиметрия аппаратом Invos Oximeter (Somanetics, США).
10. Время активированного свертывания каждые 30 мин аппаратом Mini II (Helena Laboratories, США).
11. Общий анализ крови аппаратом Advia 60 (Siemens, США) и газовый состав артериальной и венозной крови аппаратом ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания) каждые 30 мин.

ИК осуществляли аппаратом Jostra HL20 с мембранным оксигенатором в режиме умеренной гипотермии (32°C) и расчетной скоростью перфузии 2,4–2,6 л/мин. Для кардиopleгии использовали растворы Consol или Custodiол. Среднее артериальное давление на протяжении перфузии поддерживалось в пределах 70–90 мм рт. ст., при необходимости за счет постоянной инфузии норадреналина, доза которого значимо между группами не различалась.

Алгоритм назначения добутамина: добутамин в стартовой дозе 5 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> назначали в случае снижения сердечного индекса (СИ) менее

2,4 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup> на фоне адекватной анестезии и отрицательном результате пробы с нагрузкой объемом. В зависимости от реакции СИ увеличивали или уменьшали дозу добутамина с шагом мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> каждые 15 мин до достижения СИ в пределах 2,5–3,0 л · мин<sup>-1</sup> · м<sup>2</sup>.

Алгоритм назначения норадреналина: при снижении АД<sub>ср</sub> до 65 мм рт. ст. и ниже на фоне нормоволемии и адекватной инотропной поддержки (или нормальном значении СИ) начинали инфузию норадреналина в стартовой дозе с 0,02 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> и шагом 0,02 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> каждые 15 мин до достижения заданного уровня АД<sub>ср</sub>.

После окончания операций пациентов переводили в палату интенсивной терапии, где продолжали мониторинжное наблюдение и коррекцию жизненно важных параметров, сохраняя тот же алгоритм назначения добутамина и норадреналина.

### *Диагностика исследуемых осложнений*

СВР определена как наличие 2 критериев и более, предложенных American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference [2]: температура > 38 или < 36°C; ЧСС > 90 уд./мин; ЧДД > 20/мин или PСO<sub>2</sub> < 32 мм рт. ст.; лейкоцитоз > 12 000 или лейкопения < 4 000.

ОСН определена как потребность в инфузии инотропных препаратов (адреналин, добутамин) в дозе, эквивалентной 5 мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup> добутинами или более, на протяжении не менее 6 ч после операции.

Шкала вазопрессорно-инотропной поддержки – считали по формуле IS: добутамин (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) + допамин (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>) + 100 · адреналин (мкг · кг<sup>-1</sup> · мин<sup>-1</sup>).

ОПП по критериям RIFLE [5] определено как увеличение сывороточного содержания креатинина в 1,5 раза и более, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25% и более, или снижение темпа мочевыделения менее 0,5 мл · кг<sup>-1</sup> · ч<sup>-1</sup> в течение 6 ч и более.

Уровень карбонилированных белков определяли на следующих этапах:

- 1) карбонилы I – уровень карбонилированных белков после индукции анестезии,
- 2) карбонилы II – уровень карбонилированных белков после окончания операции,
- 3) карбонилы III – уровень карбонилированных белков через 24 ч после окончания операции,
- 4) карбонилы IV – уровень карбонилированных белков через 72 ч после окончания операции.

Кровь была получена путем пункции локтевой вены и помещена в пробирки, содержащие ЭДТА. Непосредственно после перемещения в пробирки пробы центрифугировали со скоростью 1500g в течение 20 мин. Плазму сохраняли при температуре -20°C до проведения анализа.

## Определение уровня карбонилированных белков

Уровень карбонилированных белков в плазме крови был измерен с помощью метода спектрофотометрии. После осаждения белков плазмы с равным объемом 1%-ной трихлоруксусной кислоты осадок ресуспендировали в 10 мМ ДНФГ (динитрофенил-гидразин) в 2N HCl или с помощью 2N HCl в качестве контрольной заготовки. Гранулы промывали три раза смесью 1 : 1 этанол/этилацетат и конечный осадок растворяли в 6 M гидрохлорида гуанидина. Содержание карбонильной группы определяли по оптической плотности при длине волны 370 нм с коэффициентом экстинкции  $22\,000\text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . Общую концентрацию белка определяли по поглощению при 280 нм, используя стандартные кривые для бычьего сывороточного альбумина. Результаты выражали в виде нмоль карбонильных групп на миллиграмм белка плазмы [20].

Анализ взаимосвязи оксидативного стресса и частоты развития СВР, ОПП и ОСН проводили в исследуемой когорте и трех группах, выделенных ретроспективно: 1) оперированных на клапанах сердца в условиях ИК ( $n = 17$ ); 2) пациенты, которым выполнено АКШ в условиях off pump ( $n = 21$ ), 3) пациенты, которым АКШ проведено в условиях ИК ( $n = 29$ ).

### Статистический анализ

Количественные параметры предварительно анализировали на нормальность распределения с помощью тестов Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применяли U-критерий Манна – Уитни.

Для оценки качества предикторов клинических исходов операции использовали логистическую регрессию и ROC-анализ. В логистической регрессии применяли статистику хи-квадрат (разность между функциями правдоподобия нулевой и полной моделей, свидетельствующая о том, насколько значимо независимые переменные модели влияют на зависимую). При ROC-анализе оценивали параметр AUC и определяли точку отсечения по соотношению чувствительности и специфичности критериев:

- требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели (индекс Юдена), т. е.  $\text{Cut off} = \max(\text{Se} + \text{Sp})$ ;

- требование баланса между чувствительностью и специфичностью, т. е. когда  $\text{Se} \sim \text{Sp}$ :  $\text{Cut off} = \min|\text{Se} - \text{Sp}|$  (где  $\text{Cut off}$  – пороговое значение,  $\text{Se}$  – чувствительность,  $\text{Sp}$  – специфичность).

Предпочтение отдавали второму из приведенных критериев.

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применяли ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным

анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона.

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), а ненормально распределенных – медианой с межквартильным интервалом ( $Me [25\%–75\%]$ ).

Различия принимали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

### Результаты исследования

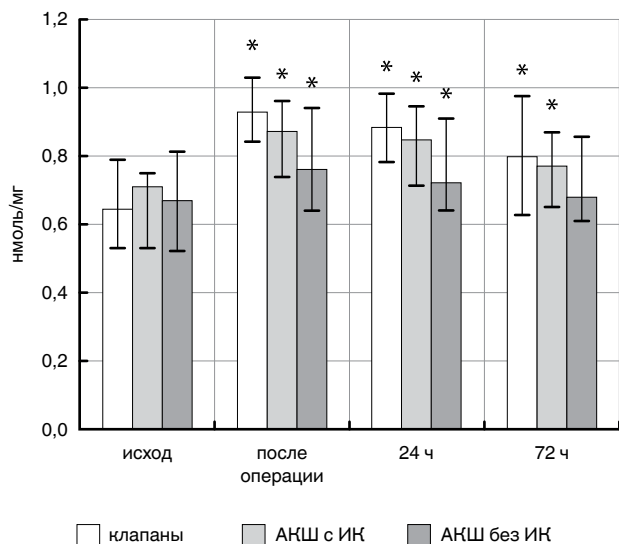
СВР в раннем послеоперационном периоде развилась у 71% пациентов после операций на клапанах сердца, у 48% пациентов после АКШ без ИК, и у 45% пациентов после АКШ с ИК разница статистически не значима ( $p > 0,1$ ). Средняя частота развития СВР в когорте – 52%.

ОПП развилось у 47% пациентов после операций на клапанах сердца, у 24% – после АКШ без ИК, у 32% – после АКШ с ИК, разница не значима ( $p > 0,1$ ). Средняя частота развития ОПП в когорте – 33%.

И, наконец, ОСН обнаружена у 65; 24; 52% пациентов соответственно ( $p = 0,08$ ). Средняя частота развития СН в когорте – 46%.

Операции на сердце и коронарных сосудах, как с ИК, так и без него, сопровождаются выраженным окислительным стрессом (рис. 1). Наиболее выражен оксидативный стресс при операциях на клапанах сердца: уровень карбониллов в плазме на момент окончания операции составил 0,93 [0,83; 1,03] нмоль/мг белка, что на 45% ( $p < 0,01$ ) превышает исходный (0,64 [0,53; 0,79] нмоль/мг белка) уровень. Тенденция к снижению обсуждаемого показателя наметилась уже к концу первых суток после операции (уровень карбониллов составил 0,88 [0,78; 0,98] нмоль/мг ( $p < 0,01$  по отношению к исходу), однако даже через 72 ч после операции он все еще оставался выше исходного уровня (0,8 [0,63; 0,97] нмоль/мг ( $p = 0,014$ )). Более высокий уровень карбонилированных пептидов в обсуждаемой группе в сравнении с остальными нельзя объяснить более длительным ИК: период ИК –  $139 \pm 33$  мин в группе больных с протезированием клапанов сердца,  $141 \pm 38$  мин в группе «АКШ с ИК» ( $p > 0,05$ ).

Исходный уровень карбониллов в группе «АКШ с ИК» составил 0,71 [0,53; 0,75] нмоль/мг (рис. 1). На момент окончания операции обсуждаемый показатель увеличился до 0,87 [0,74; 0,96] нмоль/мг белка ( $p = 0,25$  по отношению к группе больных с протезированием клапанов сердца и  $p < 0,01$  по отношению к исходу в собственной группе). В отличие от последних, в данном случае нормализация уровня карбониллов происходила к окончанию 3-х сут послеоперационного периода – 0,77 [0,65; 0,87] нмоль/мг.



**Рис. 1.** Изменения уровней карбонилированных пептидов (нмоль/мг) на этапах исследования в плазме крови пациентов, оперированных на сердце и коронарных сосудах.

Примечание. Карбонилы I – уровень карбонилированных белков после индукции анестезии. Карбонилы II – уровень карбонилированных белков после окончания операции. Карбонилы III – уровень карбонилированных белков через 24 ч после окончания операции. Карбонилы IV – уровень карбонилированных белков через 72 ч после окончания операции.

\* обозначены значимые различия по отношению к исходу; I – межквартильный интервал

**Fig. 1.** Changes in the level of carbonyl peptides (nmol/mg) in blood plasma of the patients after cardiac and coronary vascular surgery during various stages of the study.

Note. Carbonyls I – level of carbonyl proteins after anesthetic induction. Carbonyls II – level of carbonyl proteins upon surgery completion. Carbonyls III – level of carbonyl proteins in 24 hours after surgery completion. Carbonyls IV – level of carbonyl proteins in 72 hours after surgery completion.

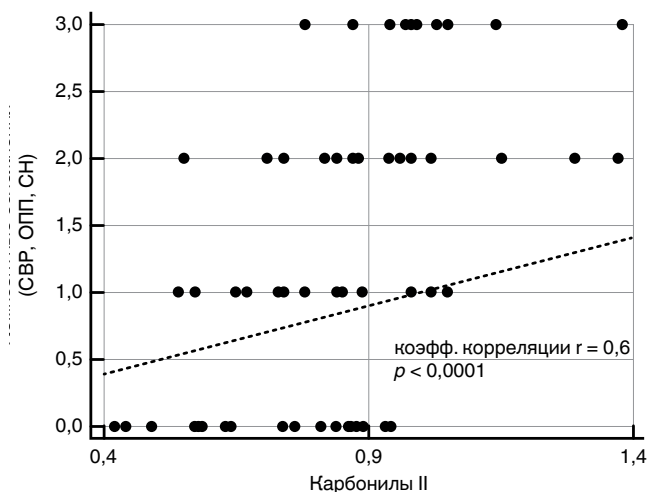
\* differences significant in respect of the outcome; I – interquartile interval

На первый взгляд представляется, что операции АКШ без ИК сопровождаются наименее выраженным оксидативным стрессом среди изученных операций: сразу после операции уровень карбониллов составляет 0,76 [0,64; 0,94] нмоль/мг белка, однако статистический анализ этого не подтверждает ( $p = 0,04$  по отношению к группе больных с протезированием клапанов сердца;  $p = 0,3$  по отношению к группе больных с АКШ с ИК и  $p < 0,01$  по отношению к исходу в собственной группе (0,67 [0,52; 0,81] нмоль/мг белка). Нормализация уровня карбониллов также происходит к окончанию 3-х сут послеоперационного периода (0,68 [0,61; 0,85] нмоль/мг белка;  $p > 0,05$ ).

Предпринята попытка проследить влияние выраженности ОС на частоту развития некоторых осложнений раннего послеоперационного периода

у кардиохирургических больных. Отмечена положительная корреляция уровня карбонилированных пептидов, измеренного сразу после окончания операции, с композитным исходом хирургического лечения (СВР + СН + ОПП): коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r = 0,6; p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Кроме того, по результатам ROC-анализа уровень карбониллов на этом этапе (карбонилы II) является наиболее значимым предиктором развития



**Рис. 2.** Графическое представление корреляционной зависимости композитного исхода оперативного лечения в кардиохирургии от степени выраженности оксидативного стресса (пояснения в тексте)

**Fig. 2.** Graphic presentation of correlation between the composite outcome of cardiac surgical interventions and intensity of oxidative stress (comments in the text)

какого-либо из описанных осложнений в целом и каждого по отдельности (разница AUC не значима,  $p < 0,1$ ) (табл. 2). Установлено, что площадь под ROC-кривой для риска развития ОПП и СН составляет 0,81 и 0,83 соответственно (в обоих случаях  $p < 0,01$ ), что дает возможность оценить изученную модель как «модель очень хорошего качества». А площадь под ROC-кривой для риска развития СВР составляет 0,68 ( $p < 0,01$ ), что оценивает предложенную модель как «модель среднего качества».

Точка cut off для послеоперационных осложнений (СВР, ОПП и СН) определена по балансу между чувствительностью и специфичностью, т. е. когда они приблизительно равны (около 61%), что составило 0,85–0,87 нмоль/мг белка (табл. 3).

### Обсуждение результатов

Итак, в процессе проведения настоящего исследования установлена значимая корреляция выраженности оксидативного стресса, оцениваемого по уровню карбонилированных пептидов в плазме крови, и композитной частоте развития послеоперационных осложнений (СВР, ОПП и ОЧН) в кардиохирургии. Таким образом, можно предполо-

**Таблица 2.** Площадь под ROC-кривыми карбониллов для оценки риска развития ряда осложнений послеоперационного периода

**Table 2.** Area under ROC curves of carbonyls for evaluation of risk of developing certain post-operative complications

Этапы	AUC		
	СВР	ОПП	СН
Карбонилы I	0,591	0,519	0,549
Карбонилы II	0,682	0,810	0,826
Карбонилы III	0,655	0,791	0,775
Карбонилы IV	0,612	0,745	0,706

жить, что оксидативный стресс является одним из механизмов, ответственных за развитие изучаемых осложнений.

Известно, что операции на сердце повышают уровень карбонилированных белков в крови пациентов [4, 18]. Однако в доступной литературе отсутствовали доказательства взаимосвязи описанного процесса с развитием осложнений и ростом неблагоприятных исходов в кардиохирургии. Данное (об отсутствии взаимосвязи) утверждение справедливо и для других известных маркеров оксидативного стресса, таких как малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты и нитротирозин. Исследования в этом направлении проводились, однако отсутствие реального результата, возможно, объясняется малой выборкой (10–20 человек) включенных в исследование [10, 16].

Нами установлено, что наиболее информативен показатель уровня карбониллов, измеренный сразу после окончания операции. Таким образом, в результате проведенного исследования впервые подтверждена важная роль оксидативного стресса в развитии СВР, ОПП и ОСН в клинике.

Ранее S. Du et al. (2015) [8] предприняли попытку проследить возможную взаимосвязь оксидативного стресса и ОПП. О степени выраженности оксидативного стресса авторы судили по динамике т. н. «концентрации конечных продуктов окисления белков» (advanced oxidation protein products – АОРР). Исследование было проведено у 162 пациентов после кардиохирургических операций с ИК. Показано, что уровень АОРР 69,9 ммоль/л, измеренный через 1 ч после операции, предсказывает вероятность развития ОПП с чувствительностью 74% и специфичностью 63%. В нашем исследовании АUC для ОПП составил  $0,77 \pm 0,06$ , что несколько лучше результата, полученного для АОРР в цитируемом исследовании.

**Таблица 3.** Некоторые статистические показатели связи ОС и частоты развития послеоперационных осложнений

**Table 3.** Certain statistic rates of correlation between OS and frequency of post-operative complications

Осложнение	AUC $\pm$ SE	Точка Cut Off, нмоль/мг белка	Чувствительность, %	Специфичность, %
СВР	$0,69 \pm 0,07$	> 0,85	60	59
ОПП	$0,77 \pm 0,06$	> 0,86	64	72
СН	$0,79 \pm 0,06$	> 0,87	66	69
Любое осложнение	$0,75 \pm 0,06$	> 0,85	61	62

Следует отметить, что, строго говоря, АОРР и белковые карбонилы – неидентичные понятия [6]. Последние (белковые карбонилы) могут образовываться как в результате непосредственного окисления аминокислот, так и в результате множественных непрямых реакций с другими окисленными биомолекулами. Таким образом, белковые карбонилы могут оказаться более перспективными маркерами-предикторами ОПП. Кроме того, цитируемые авторы ограничились изучением роли оксидативного стресса в развитии ОПП, не предполагая универсальный характер влияния оксидативного стресса на частоту развития послеоперационных осложнений в кардиохирургии.

В результате исследования не выявлено преимуществ методики off pump при выполнении АКШ. Выраженность оксидативного стресса оказалась сопоставимой в обеих изучаемых группах, с и без применения аппарата ИК. Не различались методики и по частоте развития изучаемых осложнений. Данное наблюдение подтверждает ранее неоднократно высказываемое мнение об отсутствии преимуществ методики «АКШ без ИК» [13]. Возможно, переоценена и роль ИК (по крайней мере, в исследованном временном диапазоне) в развитии оксидативного стресса.

В то же время выраженность оксидативного стресса оказалась значимо выше у пациентов с протезированием клапанов сердца (т. е. при кардиотомии), чем у пациентов с изолированным вмешательством на венечных артериях. Статистический анализ не подтверждает различий в продолжительности ИК между сравниваемыми группами, таким образом, отпадает первое из приходивших на ум объяснений. Других у авторов настоящей работы нет.

И, наконец, проведенное исследование имеет прямое практическое применение: определение уровня карбониллов в плазме крови в первый час после операций на сердце является хорошим предиктором развития СВР, ОПП и ОСН. Полученные данные позволяют рекомендовать определение карбонилированных пептидов сразу после окончания операции с целью прогнозирования возможных осложнений раннего послеоперационного периода.

### Заключение

Итак, в результате проведения работы удалось установить прямую корреляционную связь между степенью выраженности оксидативного стресса и частотой развития некоторых осложнений раннего послеоперационного периода в кардиохирургии, что, в

свою очередь, позволило предположить важную роль оксидативного стресса в патогенезе СВР, ОПП и ОСН.

Не выявлено преимуществ методики «АКШ без ИК» в сравнении с методикой on pump по критериям частоты развития послеоперационных осложнений и степени выраженности оксидативного стресса, что позволяет высказать два предположения:

1. По-видимому, переоценена роль ИК в генезе оксидативного стресса.

2. Вероятно, выбор методики «АКШ без ИК» должен быть мотивирован иными соображениями, чем желанием избежать развития ОС и снизить риск развития СВР, ОПП и ОСН.

Можно рекомендовать определение карбонилированных пептидов в плазме крови в первые часы после кардиохирургических операций с целью прогнозирования риска развития СВР, ОПП и ОСН.

### Ограничения исследования

Мощность исследования оказалась достаточной для подтверждения важной роли оксидативного

стресса в генезе послеоперационных осложнений в кардиохирургии. Однако наличие корреляционной связи средней степени между выраженностью оксидативного стресса и частотой развития СВР, ОПП и ОСН может свидетельствовать о том, что ОСН является важным, но не единственным механизмом, приводящим к развитию осложнений в раннем послеоперационном периоде в кардиохирургии.

Кроме того, вывод об отсутствии различий в степени выраженности оксидативного стресса и частоте развития СВР, ОПП и ОСН у пациентов с двумя сравниваемыми методиками АКШ нуждается в оговорке: работа выполнена в ограниченном временном диапазоне ИК, возможно, при увеличении продолжительности ИК могут быть получены иные результаты.

### Конфликт интересов

У авторов отсутствует конфликт интересов в отношении проведенного исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенчиков О. А., Лихванцев В. В., Плотноков Е. Ю. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2014. – № 3. – С. 59–67.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. Care Med.* – Vol. 992, № 20. – P. 864–874.
3. Ball L., Costantino F., Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 4, № 22. – P. 386–392.
4. Bayram H., Erer D., Iriz E. et al. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the respiratory system and serum carbonyl // *Perfusion.* – 2012. – Vol. 27. – P. 378–380.
5. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al. Acute Dialysis Quality Initiative. (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – P. 204–212.
6. Capeillère-Blandin C., Gausson V., Descamps-Latscha B. et al. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1689. – P. 91–102.
7. Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M. et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression // *J. Cell. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 10. – P. 389–406.
8. Du S., Zeng X., Tian J. et al. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery // *Biomarkers.* – Vol. 20, № 3. – P. 206–211.
9. Esterbauer H., Schaur R., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes // *Free Radic. Biol. Med.* – 1991. – Vol. 11. – P. 81–128.
10. Gerritsen W., van Boven W., Driessen A. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 20. – P. 923–929.
11. Gonenc A., Hacisevki A., Griffiths H. et al. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass // *Biochemistry (Mosc.)* – 2011. – Vol. 76. – P. 677–685.
12. Hawkins C., Davies M. Generation and propagation of radical reactions on proteins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1504. – P. 196–219.
13. Lamy A., Devereaux P., Prabhakaran D. et al. CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 16. – P. 1489–1497.

### REFERENCES

1. Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu. et al. Molecular mechanisms of development and targeted therapy of ischemia and reperfusion syndrome. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2014. no. 3, pp. 59-67. (In Russ.)
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, vol. 992, no. 20, pp. 864-874.
3. Ball L., Costantino F., Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Curr. Opin. Crit. Care.*, 2016, vol. 4, no. 22, pp. 386-392.
4. Bayram H., Erer D., Iriz E. et al. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the respiratory system and serum carbonyl. *Perfusion*, 2012, vol. 27, pp. 378-380.
5. Bellomo R., Ronco C., Kellum J. et al. Acute Dialysis Quality Initiative. (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care.* 2004, vol. 8, pp. 204-212.
6. Capeillère-Blandin C., Gausson V., Descamps-Latscha B. et al. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2004, vol. 1689, pp. 91-102.
7. Dalle-Donne I., Aldini G., Carini M. et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *J. Cell. Mol. Med.*, 2006, vol. 10, pp. 389-406.
8. Du S., Zeng X., Tian J. et al. Advanced oxidation protein products in predicting acute kidney injury following cardiac surgery. *Biomarkers*, vol. 20, no. 3, pp. 206-211.
9. Esterbauer H., Schaur R., Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic. Biol. Med.*, 1991, vol. 11, pp. 81-128.
10. Gerritsen W., van Boven W., Driessen A. et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, vol. 20, pp. 923-929.
11. Gonenc A., Hacisevki A., Griffiths H. et al. Free radical reaction products and antioxidant capacity in beating heart coronary artery surgery compared to conventional bypass. *Biochemistry (Mosc.)*, 2011, vol. 76, pp. 677-685.
12. Hawkins C., Davies M. Generation and propagation of radical reactions on proteins. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2001, vol. 1504, pp. 196-219.
13. Lamy A., Devereaux P., Prabhakaran D. et al. CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N. Engl. J. Med.*, 2013, vol. 368, no. 16, pp. 1489-1497.

14. Landoni G., Augoustides J., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the First International Consensus Conference // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2011. – Vol. 55. – P. 259–266.
15. Lomivorotov V., Efremov S., Pokushalov E. et al. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2016. – Vol. 30. – P. 200–216.
16. Matata B., Sosnowski A., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 785–791.
17. Nashef S., Roques F., Sharples L. et al. EuroSCORE II // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41. – P. 734–745.
18. Pantke U., Volk T., Schmutzler M. et al. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1080–1086.
19. Premaratne S., Premaratne I., Fernando N. et al. Atrial fibrillation and flutter following coronary artery bypass graft surgery: a retrospective study and review // *JRSM Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 5. – P. 204–218.
20. Reznick A., Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay // *Methods Enzymol.* – 2004. – Vol. 233. – P. 357–363.
21. Siribaddana S. Cardiac dysfunction in the CABG patient // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 166–171.
22. Thygesen K., Alpert J., White H. et al. Universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2525–2538.
14. Landoni G., Augoustides J., Guarracino F. et al. Mortality reduction in cardiac anesthesia and intensive care: results of the First International Consensus Conference. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2011, vol. 55, pp. 259–266.
15. Lomivorotov V., Efremov S., Pokushalov E. et al. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2016, vol. 30, pp. 200–216.
16. Matata B., Sosnowski A., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2000, vol. 69, pp. 785–791.
17. Nashef S., Roques F., Sharples L. et al. EuroSCORE II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2012, vol. 41, pp. 734–745.
18. Pantke U., Volk T., Schmutzler M. et al. Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery. *Free Radic. Biol. Med.*, 1999, vol. 27, pp. 1080–1086.
19. Premaratne S., Premaratne I., Fernando N. et al. Atrial fibrillation and flutter following coronary artery bypass graft surgery: a retrospective study and review. *JRSM Cardiovasc. Dis.*, 2016, vol. 5, pp. 204–218.
20. Reznick A., Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol.*, 2004, vol. 233, pp. 357–363.
21. Siribaddana S. Cardiac dysfunction in the CABG patient. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2012, vol. 12, pp. 166–171.
22. Thygesen K., Alpert J., White H. et al. Universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 2007, vol. 28, pp. 2525–2538.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

ГБУЗ МО «Московский областной  
научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского»,  
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

**Филипповская Жанна Станиславовна**  
заведующая отделением кардиореанимации.  
E-mail: zhanna.philippovskaya@gmail.com

**Герасименко Олег Николаевич**  
врач анестезиолог-реаниматолог отделения  
анестезиологии.

**Гребенчиков Олег Александрович**  
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник  
отделения реаниматологии.  
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Скрипкин Юрий Вольдемарович**  
заведующий отделением реанимации и интенсивной  
терапии № 1.  
E-mail: skripkin62@gmail.ru

**Лихванцев Валерий Владимирович**  
доктор медицинских наук, профессор, руководитель  
отделения реаниматологии.  
Тел.: 8 (495) 681–52–92.  
E-mail: lik0704@gmail.com

**Улиткина Ольга Николаевна**  
врач отделения кардиореанимации.  
E-mail: Ulitkinaon@gmail.com

**Ларьков Роман Николаевич**  
доктор медицинских наук, руководитель отделения  
сосудистой хирургии.  
E-mail: romanlar@rambler.ru

**FOR CORRESPONDENCE:**

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional  
Research Clinical Institute,  
61/2, Schepkina St.,  
Moscow, 129110.*

**Zhanna S. Filippovskaya**  
Head of Cardiac Intensive Care Department  
E-mail: zhanna.philippovskaya@gmail.com

**Oleg N. Gerasimenko**  
Anesthesiologist and Intensive Care Physician of Anesthesiology  
Department.

**Oleg A. Grebenchikov**  
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Intensive  
Care Department.  
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

**Yury V. Skripkin**  
Head of Intensive  
Care Department no.1.  
E-mail: skripkin62@gmail.ru

**Valery V. Likhvantsev**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Intensive Care Department.  
Phone: +7 (495) 681-52-92.  
E-mail: lik0704@gmail.com

**Olga N. Ulitkina**  
Doctor of Cardiac Intensive Care Department.  
E-mail: Ulitkinaon@gmail.com

**Roman N. Larkov**  
Doctor of Medical Sciences,  
Head of Vascular Surgery Department.  
E-mail: romanlar@rambler.ru



***Зиновкин Роман Алексеевич***

*Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры вирусологии биологического факультета.*

*119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40.*

*E-mail: roman.zinovkin@gmail.com*

***R.A. Zinovkin***

*A.N. Belozersky Institute  
Of Physico-Chemical Biology,  
Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher of Virology Department  
by Biological Faculty.*

*1, Bd. 40, Leninskiye Gory, Moscow, 119992.*

*E-mail: roman.zinovkin@gmail.com*