

## ПОКАЗАТЕЛИ ИНДУЦИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ КРОВИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

М.В. Шерешнева<sup>1</sup>, М.В. Ильин<sup>1</sup>, А.В. Сандугей<sup>1</sup>, А.С. Зотов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Применение искусственного кровообращения при проведении хирургической реваскуляризации миокарда является одним из ключевых патогенетических факторов в развитии окислительного стресса и системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде.

**Цель исследования** — изучение динамики показателей индуцированного окисления крови при шунтировании коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. **Методы.** В исследование включены 64 пациента, которым было выполнено коронарное шунтирование, из них 31 (48,4%) прооперирован в условиях искусственного кровообращения (on-pump), 33 (51,6%) — с вмешательством на работающем сердце (off-pump). Моделирование окислительного стресса проводилось в условиях *in vitro*. Показатели индуцированного окисления крови изучались с помощью биологического кислородного монитора. **Результаты.** У больных ишемической болезнью сердца вне зависимости от выбора методики реваскуляризации (on-pump / off-pump) наблюдались статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высокие, чем у здоровых добровольцев, показатели инициальной и максимальной скорости окисления крови, коэффициент окислительной активности и более короткий период инициации. При проведении межгруппового сравнительного анализа значимых различий не наблюдалось как через 10 сут, так и через 6 мес после операции. **Заключение.** Показатели индуцированного окисления крови не зависят от метода реваскуляризации — коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. Изменения показателей, свидетельствующие об активации окислительной и антиоксидантной систем крови, могут носить транзиторный характер и возникать в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** атеросклероз; окислительный стресс; ишемическая болезнь сердца; реваскуляризация.

**Для цитирования:** Шерешнева М.В., Ильин М.В., Сандугей А.В., Зотов А.С. Показатели индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда. *Клиническая практика*. 2022;13(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107847>

Поступила 16.05.2022

Принята 07.06.2022

Опубликована 21.06.2022

### ОБОСНОВАНИЕ

Реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования является одной из возможных стратегий лечения ишемической болезни сердца. Принято выделять два основных вида вмешательства: в условиях искусственного кровообращения (on-pump, ONCAB) и на работающем сердце (off-pump, OPCAB) [1]. Длительное время on-pump-реваскуляризация оставалась золотым стандартом оперативного лечения ишемической болезни сердца [2]. При этом искусственное кровообращение является одним из ключевых патогенетических факторов развития окислительного стресса и системного воспалительного ответа, преимущественно иницирующихся за счет контак-

та гепаринизированной крови и контура аппарата искусственного кровообращения.

Феномен ишемии-реперфузии, наблюдаемый после прекращения кардиоплегии, при проведении чрескожного коронарного вмешательства, тромболитика и протезирования клапанов [3] вносит дополнительный вклад в повреждение миокарда за счет высвобождения активных форм кислорода [4] и провоспалительных цитокинов [5–7]. Сразу после прекращения искусственного кровообращения в миокарде наблюдаются процессы апоптоза и аутофагии, активируемые медиаторами воспаления. Тяжесть реперфузионного повреждения в основном зависит от времени ишемии миокарда и эндогенной защиты организма [7].

## INDUCED BLOOD OXIDATION IN MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

M.V. Shereshneva<sup>1</sup>, M.V. Ilyin<sup>1</sup>, A.V. Sandugei<sup>1</sup>, A.S. Zotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Background:** The use of artificial circulation in surgical myocardial revascularization is one of the key pathogenetic factors in the development of oxidative stress and systemic inflammatory response in the postoperative period. **Aims:** the purpose of the study is to study the dynamics of induced blood oxidation parameters during coronary artery bypass surgery in the conditions of artificial circulation and on the working heart. **Methods:** The study included 64 patients who underwent coronary bypass surgery, including 31 (48.4%) on-pump patients and 33 (51.6%) off-pump patients. Oxidative stress simulations were conducted under in vitro conditions. Blood oxidation induced values were studied using a biological oxygen monitor. **Results:** In patients with coronary heart disease, regardless of the choice of the revascularization method (on-pump / off-pump), statistically significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in healthy volunteers, initial and maximum blood oxidation rates, an oxidative activity factor and a shorter initiation period were observed. No significant differences were observed in the inter-group comparison analysis at both 10 days and 6 months post-surgery. **Conclusion:** The indicators of induced blood oxidation do not depend on the method of revascularization: coronary bypass grafting in artificial circulation or on a working heart. Changes in parameters indicating the activation of the oxidative and antioxidant blood systems may be transient in nature and occur in the early postoperative period.

**Keywords:** atherosclerosis; oxidative stress; coronary heart disease; revascularization.

**For citation:** Shereshneva MV, Ilyin MV, Sandugei AV, Zotov AS. Induced Blood Oxidation in Myocardial Revascularization. *Journal of Clinical Practice*. 2022;13(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract107847>

Submitted 16.05.2022

Revised 07.06.2022

Published 21.06.2022

В феномене ишемии-реперфузии можно условно выделить две фазы. Ишемическая фаза характеризуется преобладанием анаэробного метаболизма, ацидозом, истощением пула аденозинтрифосфата (АТФ) и накоплением восстановленных кофакторов в электронно-транспортной цепи митохондрий. Дефицит АТФ приводит к снижению функции ионных насосов клеточных мембран, что обуславливает перегрузку клеток кальцием и их гибель. Фаза реперфузии характеризуется как «окислительный взрыв»: происходит высвобождение АТФ, накопленных продуктов окисления и воспалительных цитокинов, обуславливающих дальнейшее распространение тканевого повреждения [8].

Высвобождающийся из клеток АТФ связывается с P2X-рецепторами, что сопровождается выделением медиаторов воспаления и активацией Toll-подобных рецепторов. Действуя на пуриnergические рецепторы P2X7, АТФ способствует формированию инфламмосомы — многобелково-

го олигомерного комплекса. Инфламмосома активирует каспазу-1, катализирующую трансформацию про-ИЛ-1 $\beta$  в активную форму, которая рекрутирует нейтрофилы, направляя их в очаг повреждения [9]. Вмешательство в условиях работающего сердца лишено недостатков, связанных с использованием аппарата искусственного кровообращения, но при этом не позволяет полностью избежать окислительного стресса, вызванного реваскуляризацией [4].

**Цель исследования** — сравнительная оценка динамики показателей индуцированного окисления крови при проведении хирургической реваскуляризации миокарда на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования

Проведено открытое одноцентровое наблюдательное нерандомизированное проспективное исследование в параллельных группах.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* возраст от 35 до 80 лет; наличие информированного согласия пациента на проведение исследования; наличие по крайней мере двух из учитываемых факторов риска (возраст, курение, семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой патологии, избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия); наличие клинически выраженного атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного результатами коронароангиографии.

*Критерии исключения:* наличие острого инфекционного заболевания; острый коронарный синдром; обострение хронического заболевания; наличие онкологического процесса; злоупотребление алкоголем; заболевание почек и/или печени в терминальной стадии.

### Условия проведения

Работа включена в программу научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и проведена на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль). Исследование состояло из стационарного и амбулаторного этапов.

Исследование выполнено на кафедре терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова (заведующий кафедрой — доктор медицинских наук, доцент М.В. Ильин) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России при консультативной поддержке ФНКЦ ФМБА России (заведующий отделением кардиохирургии — кандидат медицинских наук А.С. Зотов), на базе отделения кардиохирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» г. Ярославля (заведующий отделением — И.Н. Староверов).

Достижение конечных точек исследования оценивалось путем телефонного опроса пациентов.

### Продолжительность исследования

Период наблюдения составил 12 мес. Анализ показателей индуцированного окисления крови осуществлялся трехкратно: при поступлении в стационар, через 10 сут после оперативного вмешательства и спустя 6 мес.

### Описание медицинского вмешательства

Для изучения показателей индуцированного окисления крови использовался биологический кислородный монитор YSI 5300A Biological Oxygen Monitor (YSI, США). Взятие крови для про-

ведения исследования осуществляли при поступлении (Визит 1, В1), через 10 сут после операции (Визит 2, В2) и через 6 мес после хирургического вмешательства (Визит 3, В3). Моделирование окислительного стресса осуществлялось в условиях *in vitro*. Свободнорадикальное окисление компонентов крови инициировалось водорастворимым индуктором ААРН (2,2'-азобис (2-амидино-пропан) дигидрохлорид).

Взятие крови для исследования проводилось после 12-часового голодания: 9,0 мл венозной крови вносили в стеклянную вакуумную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в концентрации 1 мг/мл. Плазму получали путем центрифугирования в течение 15 мин при 1500 г и использовали для исследования в течение суток.

Для приготовления водного раствора инициатора окисления ААРН использовалась сухая навеска 10 мМ ААРН, которую растворяли в готовом фосфатном буферном растворе (рН 7,4), состоящем из 50 мМ растворов дигидрофосфата натрия ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) и гидрофосфата натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ). Для проведения исследования плазма смешивалась с забуференным азоинициатором в соотношении 1:5 и помещалась в кюветы прибора. Общий объем раствора пробы составлял 3 мл. Инкубация проб крови проводилась в течение 40 мин в условиях, близким к физиологической температуре тела (37,0°C), при постоянном перемешивании на магнитной мешалке.

Пробы помещались в биологический кислородный монитор. Под напряжением сети происходили поляризация катода и диффузия молекулярного кислорода из плазмы в проводящий раствор электролита через полупроницаемую мембрану. На катоде кислород восстанавливался, а величина возникшего диффузного тока зависела от концентрации кислорода в пробе. Индуктор ААРН распадался на молекулярный азот и два углерод-центрированных радикала, вступающих в реакцию с кислородом плазмы с формированием пероксильного и алкоксильного радикалов [10].

Экспериментально было установлено, что процесс поглощения кислорода происходит нелинейно. Инициальная скорость окисления ( $V_{\text{init}}$ ) определялась по наклону кривой поглощения кислорода после завершения периода инициации ( $T_{\text{init}}$ ) — времени с момента внесения индуктора до начала диффузии кислорода через полупроницаемую мембрану; конечная скорость окисления ( $V_{\text{term}}$ ) оценивалась на

40-й минуте исследования; максимальная скорость окисления крови ( $V_{max}$ ) определялась как наибольшее значение скорости поглощения кислорода с момента начала исследования; скорость окисления крови ( $V_{ox}$ ) определялась как аппроксимированное значение скоростных характеристик индуцированного окисления крови. Коэффициент окислительной активности ( $K_A$ ) отражает общую тенденцию к развитию проокислительного состояния крови и представлен отношением:  $(V_{init} - V_{40}) / V_{init} \times 100\%$ .

Проводилось шунтирование коронарных артерий (аортокоронарное и/или маммарокоронарное) в условиях искусственного кровообращения с применением кристаллоидной/кровяной кардиоплегии или на работающем сердце с использованием стабилизатора тканей миокарда Octopus (Medtronic, США). Показания к реваскуляризации миокарда определялись при наличии у пациентов стенокардии III–IV функционального класса или стенокардии, рефрактерной к медикаментозной терапии (стеноз ствола левой коронарной артерии >50,0%; любое проксимальное поражение передней межжелудочковой артерии; многососудистое поражение с нарушением функции левого желудочка; стеноз >50,0% просвета единственного функционирующего сосуда; доказанная обширная область ишемии миокарда).

### Исходы исследования

*Первичная конечная точка:* общая летальность, смертность от сердечно-сосудистых причин, повторная госпитализация в срок менее 12 мес после выписки из стационара.

### Методы регистрации исходов

На каждом из этапов проводилось обследование: анализ крови клинический, анализ крови биохимический, электрокардиография, эхокардиоскопия, исследование показателей индуцированного окисления крови. Полученные результаты регистрировались в индивидуальной карте, фиксировалось достижение конечных точек исследования.

### Этическая экспертиза

Исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России на заседании от 22 октября 2020 г., протокол № 41. До проведения исследования пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Ввиду логнормального распределения признаков приводимые данные имеют представление в виде медианы и процентилей (25,0% и 75,0%). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли U-критерий Манна–Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0%.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### Объекты (участники) исследования

Группу наблюдения составили 64 пациента, которым выполнено коронарное шунтирование: 31 (48,4%) больной был прооперирован в условиях искусственного кровообращения, 33 (51,6%) — на работающем сердце. Группа контроля — 24 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения.

Коронарное шунтирование с использованием аппарата искусственного кровообращения выполнено 31 пациенту, в том числе 27 мужчинам в возрасте  $57,8 \pm 8,0$  лет и 4 женщинам в возрасте  $62,3 \pm 10,2$  лет. Операция на работающем сердце проведена 33 больным, в том числе 24 мужчинам в возрасте  $56,1 \pm 8,8$  лет и 9 женщинам в возрасте  $67,2 \pm 5,9$  лет.

#### Основные результаты исследования

В обеих группах (on-pump и off-pump) наблюдались статистически значимо ( $p < 0,05$ ) более высокие, чем у здоровых добровольцев, показатели инициальной ( $V_{init}$ ) и максимальной ( $V_{max}$ ) скорости окисления крови; более высокий коэффициент окислительной активности ( $K_A$ ) и более короткий период инициации (Т).

У пациентов, хирургическое вмешательство которым было выполнено в условиях искусственного кровообращения, спустя 6 мес наблюдалось увеличение времени инициации ( $p=0,008$ ) и уменьшение максимальной скорости окисления ( $p=0,048$ ). В группе off-pump спустя 10 сут после операции (В2) наблюдались уменьшение времени периода инициации ( $p=0,007$ ), повышение  $V_{init}$  ( $p=0,001$ ),  $V_{max}$  ( $p=0,002$ ) и  $K_A$  ( $p=0,007$ ). Через 6 мес (В3) по сравнению с точкой В2 наблюдались более высо-

кие показатели  $T$  ( $p=0,04$ ), снижение  $V_{init}$  ( $p=0,029$ ),  $V_{max}$  ( $p=0,02$ ) и  $K_A$  ( $p=0,02$ ). Указанные показатели были сопоставимы с таковыми до операции (B1).

Проведен сравнительный анализ показателей индуцированного окисления крови до оперативно-го вмешательства и в послеоперационном периоде.

На момент поступления статистически значимые различия между группами наблюдались в отношении времени периода инициации  $T$  ( $p=0,02$ ); по остальным показателям группы не различались. При проведении статистического анализа с использованием  $U$ -критерия Манна–Уитни значимых различий в группах не наблюдалось ни через 10 сут после операции (B2), ни через 6 мес (B3) (табл. 1).

На основании полученных данных можно предположить, что значимые изменения показателей индуцированного окисления крови при реваскуляризации на работающем сердце носят кратковременный транзиторный характер, а показатели индуцированного окисления крови не ассоциированы с выбором методики реваскуляризации (on-pump или off-pump).

#### Нежелательные явления

В группе пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, был зарегистрирован 21 (67,7%) случай послеоперационных осложнений: у 21 (67,7%) больного был зафиксирован гидроторакс, неврологические нарушения (делирий, энцефалопатия) наблюдались у 2 (6,4%),

гнойные осложнения — у 2 (6,4%), наджелудочковая экстрасистолия — у 15 (48,4%), желудочковая — у 20 (64,5%), фибрилляция предсердий — у 10 (32,3%). Острый инфаркт миокарда развился у 1 (3,2%) пациента; летальный исход наступил в 3 (9,7%) случаях. В повторной госпитализации в течение 12 мес нуждалось 12 (38,7%) больных. В группе больных, оперированных на работающем сердце, послеоперационные осложнения зафиксированы в 21 случае. У 23 (69,7%) пациентов отмечен гидроторакс, наджелудочковая экстрасистолия — у 24 (72,7%), желудочковая экстрасистолия — у 22 (66,7%), фибрилляция предсердий — у 5 (15,2%). Зафиксирован 1 (3,0%) случай летального исхода. Повторно госпитализированы в срок менее 12 мес с момента выписки 6 (18,2%) пациентов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

В результате проведенного исследования в параллельных группах с оценкой конечных точек через 12 мес не обнаружено статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) в показателях индуцированного окисления крови при применении методов шунтирования коронарных артерий в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. В группе on-pump спустя 6 мес после операции наблюдалось увеличение времени инициации и уменьшение максимальной скорости окисления.

Таблица 1 / Table 1

**Динамика показателей индуцированного окисления крови при проведении хирургической реваскуляризации миокарда / Dynamics of indicators of induced blood oxidation during surgical myocardial revascularization**

Показатель	Контроль ( $n=24$ )	On-pump ( $n=31$ )			Off-pump ( $n=33$ )		
		B1	B2	B3	B1	B2	B3
$T$ , мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,83 <sup>1*</sup> (0,63; 1,04)	1,04 (0,67; 1,5)	1,17 <sup>2</sup> (0,9; 1,7)	1,14 <sup>1</sup> (0,79; 1,38)	0,75 <sup>3</sup> (0,57; 1,16)	1,17 <sup>4</sup> (0,99; 1,44)
$V_{init}$ , $10^{-8}$ моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,73 <sup>1</sup> (3,07; 4,5)	3,5 (2,3; 4,46)	3,08 (2,16; 3,56)	2,9 <sup>1</sup> (2,3; 4,06)	3,93 <sup>3</sup> (2,8; 5,49)	2,91 <sup>4</sup> (2,41; 3,46)
$V_{term}$ , $10^{-8}$ моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	1,9 (1,6; 2,23)	2,03 (1,76; 2,36)	1,99 (1,76; 2,35)	2,01 (1,76; 2,43)	1,96 (1,76; 2,16)	1,85 (1,76; 2,21)
$V_{max}$ , $10^{-8}$ моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,8 <sup>1</sup> (3,1; 4,5)	3,73 (2,63; 5,03)	3,1 <sup>2</sup> (2,3; 3,56)	3,03 <sup>1</sup> (2,68; 4,28)	4,13 <sup>3</sup> (3,03; 5,49)	2,96 <sup>4</sup> (2,6; 3,53)
$K_A$ , %	5,89 (-11,0; 22,7)	46,15 <sup>1</sup> (21,8; 56,8)	39,4 (17,2; 61,95)	28,72 (9,24; 45,7)	27,6 <sup>1</sup> (9,26; 48,72)	38,68 <sup>3</sup> (32,14; 68,0)	30,98 <sup>4</sup> (20,23; 36,56)
$V_{ox}$ , $10^{-8}$ моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	1,87 (1,73; 2,2)	1,97 (1,8; 2,2)	2,03 (1,79; 2,3)	1,93 (1,77; 2,3)	1,97 (1,17; 2,17)	1,97 (1,77; 2,37)

**Примечание.** <sup>1</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля; <sup>2</sup> on-pump B1–B3:  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> off-pump B1–B2:  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> off-pump B2–B3:  $p < 0,05$ ; \* on-pump и off-pump:  $p < 0,05$ .

**Note:** <sup>1</sup>  $p < 0,05$  compared to group control; <sup>2</sup> on-pump B1–B3:  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> off-pump B1–B2:  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> off-pump B2–B3:  $p < 0,05$ ; \* on-off and off-pump:  $p < 0,05$ .

В группе off-pump спустя 10 сут после операции наблюдалось уменьшение времени периода инициации, повышение инициальной и максимальной скорости окисления крови и коэффициента окислительной активности. В динамике через 6 мес (B3) по сравнению с точкой B2 наблюдались более высокие показатели времени периода инициации, снижение инициальной и максимальной скорости окисления крови, а также коэффициента окислительной активности, сопоставимые с таковыми до операции. Вероятно, изменения оксидативного статуса у пациентов при хирургической реваскуляризации миокарда носят транзиторный характер.

### Обсуждение основного результата исследования

Результаты клинических исследований и метаанализов демонстрируют некоторое преимущество OPCAB в отношении раннего прогноза и равноценность методик в контексте выживаемости и сердечно-сосудистых событий у пациентов в долгосрочной перспективе. Согласно исследованию P. Magro и соавт. [11], различий в отношении смертности и частоты инсультов в группах пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце, не наблюдалось. У пациентов, прооперированных по методике OPCAB, фиксировались более низкие концентрации маркеров некроза миокарда в послеоперационном периоде, и им реже требовались повторные вмешательства по поводу кровотечения или использование внутриаортальной баллонной контрпульсации.

По результатам исследования MASS III [12], 10-летняя выживаемость при проведении OPCAB или ONCAB не зависит от вида операции. Различий в отношении послеоперационных осложнений и сердечно-сосудистых событий авторами также не отмечено, однако частота развития фибрилляции предсердий в группе OPCAB была выше. Иные результаты наблюдались в исследовании B. Kirmani и соавт. [13], где OPCAB продемонстрировала лучшую 10-летнюю выживаемость. Согласно M.A. Deutsch и соавт. [14], достоверных различий в отношении риска смерти, повторной реваскуляризации или инфаркта миокарда в долгосрочном прогнозе между методиками ONCAB и OPCAB нет. OPCAB ассоциировано с более низким риском инсульта и смерти в течение первого года после операции.

В метаанализе J. Van den Eynde и соавт. [15] при проведении OPCAB наблюдалась тенденция к снижению ранней смертности и инсультов, однако раз-

личия не достигали статистической значимости. Проведенный сетевой метаанализ продемонстрировал снижение риска раннего инфаркта миокарда у пациентов, оперированных на работающем сердце. При этом после моделирования Байесовской сети было обнаружено, что именно ONCAB ассоциировано с более низкой вероятностью поздней смертности. Согласно результатам исследования, проведенного в Японии, внутрибольничная летальность и частота ранних инсультов были ниже при проведении OPCAB. Статистически значимых различий в отношении 7-летней общей выживаемости между группами не наблюдалось. Однако в группе пациентов старше 75 лет OPCAB ассоциировалось с более неблагоприятным долгосрочным прогнозом [16].

По данным метаанализа R. Machado и соавт. [17], реваскуляризация по методу OPCAB ассоциировалась с большей частотой ранней повторной реваскуляризации в популяции пациентов старше 65 лет. Значимых различий в отношении 30-дневной летальности, частоты инфаркта миокарда, инсультов и острого повреждения почек между ONCAB и OPCAB не наблюдалось. Метаанализ исследований, проведенных у пациентов с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, продемонстрировал ассоциацию реваскуляризации методом OPCAB с более низкой ранней летальностью, частотой гемотрансфузий, длительной искусственной вентиляции легких, меньшим риском развития фибрилляции предсердий, инсульта, пневмонии и более коротким пребыванием в стационаре по сравнению с ONCAB. Долгосрочная выживаемость и частота инфаркта миокарда в группах были сопоставимы [18].

Подобные результаты были получены R.V. Rocha и соавт. [19]. У пациентов с СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, оперированных на работающем сердце, наблюдалась меньшая частота инсультов и острого почечного повреждения с необходимостью проведения заместительной почечной терапии в рамках госпитализации. Различий в отношении периоперационной смертности между группами не было. Восемилетняя вероятность выживания в группах, как и частота перехода на программный гемодиализ, не различались. Реваскуляризация в условиях искусственного кровообращения продемонстрировала меньшую частоту серьезных осложнений в течение 30 дней у пациентов, которым требовалось наложение ≥4 сосудистых анастомозов, согласно исследованию A. Zubarevich и соавт. [20]. Метаанализ исследований, прове-

денных у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса  $\leq 40\%$ ), продемонстрировал преимущество OPCAB в отношении 30-дневной выживаемости и частоты послеоперационных осложнений [21].

Окислительный стресс, являющийся одним из ключевых звеньев патогенеза сердечно-сосудистых событий, представляет научный интерес в кардиохирургической практике. По данным D. Plisner и соавт. [22], у пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдается повышение сывороточных концентраций маркеров окислительного стресса (8-изо-простагладина F2 $\alpha$  и асимметричного диметиларгинина) с постепенным (в течение 5–7 дней) снижением этих показателей после вмешательства независимо от того, проводилось шунтирование в условиях аппарата искусственного кровообращения или на работающем сердце. M. Yamamoto и соавт. [23] оценили содержание биопиррина (продукт метаболизма билирубина и маркер окислительного стресса [24]) в моче пациентов в течение 2 сут при проведении коронарного шунтирования на работающем сердце. Наблюдаемая концентрация биопиррина носила двухфазный характер с кратковременным повышением до максимальных значений через 4–12 ч после операции и через 24–32 ч после нее и снижением к первоначальным значениям через 48 ч после вмешательства.

Согласно исследованию P. Vukicevic и соавт. [25], пациенты, вмешательство которым проводилось в условиях искусственного кровообращения, демонстрировали более высокие показатели малонового диальдегида через 96 ч после операции, более низкие показатели антиоксидантного статуса (TAS) сразу после вмешательства и через 6 ч, а также более низкую активность супероксиддисмутазы в раннем послеоперационном периоде. Окислительная активность (TOS) была выше в группе OPCAB в течение первых 2 сут и сопоставимой с таковой в группе искусственного кровообращения через 96 ч. Авторы также исследовали показатели параоксаназы-1 при проведении коронарного шунтирования. Сывороточная параоксаназа 1 (PON1) является кальцийзависимым белком, связанным с аполипопротеинами Апо-AI и Апо-J липопротеидов высокой плотности и обеспечивающим их антиоксидантную способность. Ее активность существенно снижена при воспалительных заболеваниях, в том числе при атеросклеротическом поражении [26]. Более низкая активность PON1

после операции наблюдалась в группе пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения [4].

H. Gorki и соавт. [27] сопоставили три хирургических методики — коронарное шунтирование в условиях минимизированного экстракорпорального контура (MECC), OPCAB и ONCAB — с целью проследить их взаимосвязь с воспалительными маркерами и параметрами коагулограммы в пери- и послеоперационном периодах. В течение первых 12 ч после операции в группе ONCAB наблюдалась более выраженная активация свертывающей системы крови и концентрация фактора некроза опухоли альфа, в динамике различий между группами не отмечалось. Достоверных различий между группами в частоте развития сердечно-сосудистых событий после операции также не выявлено. Результаты исследования параметров свертывания крови авторы объясняют тем, что происходит активация внешнего пути свертывания, что характерно только для технологии ONCAB [27].

В нашем исследовании регистрация показателей индуцированного окисления крови осуществлялась перед хирургическим вмешательством, через 10 сут и спустя 6 мес после операции. Предположительно, значимые изменения оксидативного статуса могут носить транзиторный характер и, возникая под действием стрессового фактора, возвращаться к первоначальным значениям в течение непродолжительного времени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сравнительном аспекте показатели индуцированного окисления крови, вероятно, не зависят от выбора метода реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце. Тем не менее методика off-pump, по данным метаанализов, ассоциирована с меньшей частотой послеоперационных осложнений и сердечно-сосудистых событий. Изменения показателей, свидетельствующие об активации окислительной и антиоксидантной систем крови, могут носить транзиторный характер и возникать в раннем послеоперационном периоде, что требует дальнейших исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** М.В. Шерешнева — участие в разработке концепции и дизайна, получение, обработка данных, написание рукописи статьи; М.В. Ильин — участие в разработке концепции и ди-

зайна, анализ и интерпретация данных; А.В. Сандугей — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; А.С. Зотов — обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contribution.** M.V. Shereshneva — participation in the development of the concept and design, obtaining, processing data, writing the manuscript of the article; M.V. Ilyin — participation in concept and design development, analysis and interpretation of data; A.V. Sandugey — search and analytical work, discussion of the results of the study, writing the text of the article; A.S. Zotov — justification of the manuscript and validation of critical intellectual content, final approval of the manuscript for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Funding source.** The study had no sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am College Cardiol.* 2017;24(5):1759–1792. doi: 10.1007/s12350-017-0917-9
- Pillai JB, Suri RM. Coronary artery surgery and extracorporeal circulation: the search for a new standard. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(4):594–610. doi: 10.1053/j.jvca.2008.02.004
- Zhu H, Xu X, Ding Y, et al. Effects of prostaglandin E1 on reperfusion injury patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2017;96(15):e6591. doi: 10.1097/MD.00000000000006591
- Vukicevic P, Klisic A, Kotur-Stevuljevic J, et al. Paraoxonase 1 low activity and SYNTAX score may predict postoperative complications after coronary artery surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1511–1521. doi: 10.26355/eurrev\_202102\_24858
- Alam SR, Stirrat C, Spath N, et al. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):115. doi: 10.1186/s13019-017-0681-6
- Shafiei E, Bahtoei M, Raj P, et al. Effects of N-acetyl cysteine and melatonin on early reperfusion injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized, open-labeled, placebo-controlled trial. *Medicine.* 2018;97(30):e11383. doi: 10.1097/MD.00000000000011383
- Papadakis E, Kanakis M, Katakaki A, Spandidos DA. The spectrum of myocardial homeostasis mechanisms in the settings of cardiac surgery procedures (review). *Mol Med Reports.* 2018; 17(2):2089–2099. doi: 10.3892/mmr.2017.8174
- Stevens JL, Feelisch M, Perioperative DS. Oxidative stress: the unseen enemy. *Anesthesia Analgesia.* 2019;129(6):1749–1760. doi: 10.1213/ANE.0000000000004455
- Zhao H, Kilgas S, Alam A, et al. The role of extracellular adenosine triphosphate in ischemic organ injury. *Critical Care Med.* 2016;44(5):1000–1012. doi: 10.1097/CCM.0000000000001603
- Werber J, Wang YJ, Milligan M, et al. Analysis of 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride degradation and hydrolysis in aqueous solutions. *J Pharm Sci.* 2011;100(8):3307–3315. doi: 10.1002/jps.22578
- Magro P, Boshoff S, Calquinha J, et al. CABG: to CBP or not to CBP — a propensity score matched survival. *Rev Port Cir Cardiothorac Vasc.* 2017;24(3-4):102.
- Hueb W, Rezende PC, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass grafting: MASS III. *Angiology.* 2019;70(4):337–344. doi: 10.1177/0003319718804402
- Kirmani BH, Guo H, Ahmadyur O, Bittar MN. Long-term survival following on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1147–1153. doi: 10.1093/ejcts/ezz250
- Deutsch MA, Zittermann A, Renner A, et al. Risk-adjusted analysis of long-term outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2021;33(6):857–865. doi: 10.1093/icvts/ivab179
- Van den Eynde J, Bomhals K, Noé D, et al. Revascularization strategies in patients with multivessel coronary artery disease: a Bayesian network meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;34(6):947–957. doi: 10.1093/icvts/ivab376
- Numata S, Kumamaru H, Miyata H, et al. Comparison of long-term outcomes between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting using Japanese nationwide cardiovascular surgery database. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;70(6):531–540. doi: 10.1007/s11748-021-01731-0
- Machado RJ, Saraiva FA, Mancio J, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2022;63(1):60–68. doi: 10.23736/S0021-9509.21.12012-9
- Wang Y, Zhu S, Gao P, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):99–109. doi: 10.1007/s10157-017-1432-7
- Rocha RV, Yanagawa B, Hussain MA, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in moderate renal failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;159(4):1297–1304.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.03.142
- Zubarevich A, Kadyraliev B, Arutyunyan V, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery for multi-

- vessel coronary revascularization. *Journal of thoracic disease*. 2020;12(10):5639–5646. doi: 10.21037/jtd-20-1284
21. Guan Z, Guan X, Gu K, et al. Short-term outcomes of on- vs off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):84. doi: 10.1186/s13019-020-01115-0
  22. Plicner D, Stoliński J, Wałowicz M, et al. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass. *Indian Heart J*. 2016;68:S10–S15. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.002
  23. Yamamoto M, Nishimori H, Fukutomi T, et al. Dynamics of oxidative stress evoked by myocardial ischemia reperfusion after off-pump coronary artery bypass grafting elucidated by bilirubin oxidation. *Circ J*. 2017;81(11):1678–1685. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1116
  24. Останко В.Л., Калачева Т.П., Калюжина Е.В., и др. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. № 4. С. 264–280. [Ostanko VL, Kalacheva TP, Kalyuzhina EV, et al. Biological markers in the stratification of the risk of development and progression of cardiovascular pathology: present and future. *Bulletin Siberian Med*. 2018;(4):264–280. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280
  25. Vukicevic P, Klisic A, Neskovic V, et al. Oxidative stress in patients before and after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: relationship with syntax score. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3315951. doi: 10.1155/2021/3315951
  26. Wysocka A, Cybulski M, Berbeć H, et al. Dynamic changes of paraoxonase 1 activity towards paroxon and phenyl acetate during coronary artery surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):92. doi: 10.1186/s12872-017-0528-z
  27. Gorki H, Hoenicka M, Rupp P, et al. Similarity of coagulation and inflammation despite different surgical revascularization strategies — a prospective randomized trial. *Perfusion*. 2016; 31(8):640–647. doi: 10.1177/0267659116649426

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Шерешнева Марина Владимировна;**

адрес: Россия, 150000, Ярославль,

ул. Революционная, д. 5;

e-mail: m.shereshneva@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 3521-7810;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5362-8702>

Соавторы:

**Ильин Михаил Витальевич**, д.м.н., доцент;

e-mail: dekanat-2011@mail.ru; eLibrary SPIN: 2936-4312;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

**Сандугей Анна Владимировна**, к.м.н., ассистент;

e-mail: sandugey1@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3806-1033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-2145>

**Зотов Александр Сергеевич**, к.м.н.;

e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7456>

**AUTHORS' INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Marina V. Shereshneva;**

address: 5, Revolutionsnaya street,

Yaroslavl, 150000, Russia;

e-mail: m.shereshneva@yandex.ru;

eLibrary SPIN: 3521-7810;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5362-8702>

Co-authors:

**Mikhail V. Ilyin**, MD, PhD, Associate Professor;

e-mail: dekanat-2011@mail.ru; eLibrary SPIN: 2936-4312;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

**Anna V. Sandugey**, MD, PhD, Assistens;

e-mail: sandugey1@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3806-1033;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-2145>

**Alexander S. Zotov**, MD, PhD;

e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7456>