

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПОГЛОЩЕНИЯ КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

Бондаренко Е.Т.<sup>1</sup>, Староверов И.Н.<sup>1</sup>, Зотов А.С.<sup>3</sup>, Майков В.О.<sup>2</sup>, Ильин М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия

Ишемическая болезнь сердца сопровождается изменением показателей поглощения кислорода и параметров периферической крови. Целью исследования было выявление взаимосвязи между показателями общего анализа крови и поглощения кислорода у больных ИБС до и после операции реvascularизации миокарда. Обследованы 19 больных ИБС, в том числе 8 больных острым коронарным синдромом (ОКС) и 11 больных хронической ИБС (ХИБС). Группу контроля составили 10 относительно здоровых доноров. Выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателями поглощения кислорода крови и тромбоцитами у больных ОКС, а также количеством нейтрофилов у больных ХИБС при поступлении в стационар. Установлена сильная взаимосвязь между показателями поглощения кислорода крови и количеством лейкоцитов у больных ХИБС при выписке из стационара. Обнаружена сильная положительная корреляционная связь между показателями поглощения кислорода крови и тромбоцитами, и отрицательная – с количеством лимфоцитов – у больных ХИБС через 6 месяцев после операции.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, реvascularизация миокарда, общий анализ крови, поглощение кислорода крови.

## **THE CORRELATION BETWEEN PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD AND OXYGEN ABSORPTION AFTER REVASCLARIZATION FOR CORONARY ARTERY DISEASE**

Bondarenko E.T., Staroverov I.N., Zotov A.S., Maikov V.O., Ilyin M.V.

Patients with coronary artery disease (CAD) are characterized by changes in the oxygen uptake and indices of peripheral blood. The aim of the study was to identify the relationship between the parameters of blood oxygen uptake and blood test in patients with CAD following coronary artery bypass graft surgery. We examined 8 patients with acute coronary syndrome (ACS) and 11 patients with chronic CAD (cCAD) at days of admission to hospital, discharge and 6 months after a CABG procedure. 10 healthy donors were included to the control group. We conducted a comparative analysis of the parameters of peripheral blood and blood oxygen uptake. We revealed a negative correlation between parameters of oxygen uptake and the platelets in patients with ACS and blood count of neutrophils in patients with cCAD on the admission to hospital. Also we established a strong relationship between blood oxygen uptake and white blood cells count in patients with cCAD at the discharge from hospital. We found a strong positive correlation between blood oxygen absorption and platelets and a negative correlation with count of lymphocytes in patients with cCAD 6 months after surgery.

*Key words:* coronary artery disease, myocardial revascularization, blood test, blood oxygen uptake.

## Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы относятся к свободнорадикальной патологии, в развитии которой патофизиологическую роль отводят активным формам кислорода, вызывающим повреждение клеточных и внеклеточных структур [5]. Главным источником образования активных форм кислорода в сосудистом русле служат полиморфноядерные лейкоциты, активация окислительного метаболизма которых является одним из ключевых механизмов, приводящих к дисфункции эндотелия [4]. При гипоксии возрастает уровень и скорость окисления жирных кислот [2]. В одной из работ показано, что свободные жирные кислоты вызывают повышенную продукцию ангиотензина II в нейтрофилах, что ведёт к их активации [11]. Кроме того, лейкоциты, активированные арахидоновой кислотой, способны вызывать *in vitro* аденозиндифосфат-стимулированную агрегацию тромбоцитов [9]. У пациентов с острым инфарктом миокарда повышается ответ тромбоцитов на добавление аденозиндифосфата, ангиотензина II, а в итоге, отмечается значимое усиление агрегации тромбоцитов в ответ на системные и паракринные регуляторы [1].

Эффективным методом лечения различных форм ИБС, в том числе, стабильной стенокардии, является хирургическая реваскуляризация миокарда [8]. Показатели поглощения кислорода и параметры периферической крови различны у больных ОКС и у больных ХИБС при проведении реваскуляризации, поэтому существует потребность в их сравнении.

Целью данного исследования стал поиск корреляций между данными общего анализа крови и показателями поглощения кислорода у больных ИБС после операции реваскуляризации миокарда.

## Материалы и методы

Проведено открытое проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 19 больных ИБС, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования и/или маммарокоронарного шунтирования, в условиях стандартного, параллельного искусственного кровообращения (ИК) и на работающем сердце в отделении кардиохирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» в период с февраля 2012 по сентябрь 2013 года. Пациенты были разделены на группы: группа I – 8 больных с острым коронарным синдромом в возрасте  $57,7 \pm 4,6$  лет; группа II – 11 больных с хронической ИБС в возрасте  $58,8 \pm 8,9$  лет. Боль-

ные обследовались при поступлении в стационар, при выписке и через шесть месяцев после оперативного вмешательства. Группа контроля в количестве 10 относительно здоровых доноров в возрасте  $51,2 \pm 8,7$  года была обследована однократно.

Проанализированы данные анамнеза, результаты инструментального исследования, параметры анализа периферической крови, выполнявшегося на гематологическом анализаторе МЕК-6400 («Nihon Kohden», Япония), и показатели поглощения кислорода крови с использованием биологического кислородного монитора YSI 5300A («YSI Incorporated», США).

Показатели поглощения кислорода определяли в плазме венозной крови. Перед исследованием в плазму вносили индуктор образования свободных радикалов – 2,2-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид (AAPH) в фосфатном буфере, pH=7,4, в соотношении: 0,6 мл плазмы и 2,4 мл AAPH. Пробы помещали в биологический кислородный монитор на магнитную мешалку при  $37^\circ\text{C}$  [19]. С началом эксперимента AAPH термически разлагался, образуя свободные углеродные радикалы, быстро реагировавшие с кислородом пробы. В ходе реакции генерировались пероксильные радикалы, окислявшие липиды крови. Процесс инициированного свободнорадикального окисления отслеживали в течение 40 минут. Графически регистрировали уменьшение количества растворённого в плазме кислорода (в %). По наклону кривой концентрации кислорода определяли скорость окисления крови (Rox); процент поглощения кислорода за 1 минуту (C1); с 20 по 30 минуту (C30); с 30 по 40 минуту (C40); и время полупоглощения кислорода в образце (T1/2) [10].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc). Осуществляли проверку нормальности распределения количественных признаков. Производили вычисление медиан и интерквартильных интервалов (Me (25%; 75%)). Для изучения взаимосвязи двух признаков использовали корреляционный анализ по Спирмену. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.

## Результаты и обсуждение

Известно, что одним из факторов развития ОКС является усиление активности тромбоцитов, проявляющееся в повышении их агрегационной способности в ответ на различные стимулы [6]. Рост активности тромбоцитов сопровождается увеличением их среднего объёма.

Гиперлипидемия способствует образованию больших тромбоцитов, которые более активны, чем мелкие. Для острого инфаркта миокарда характерно увеличение количества больших гиперактивных тромбоцитов [6]. В нашем исследовании выявлена отрицательная взаимосвязь между тромбоцитами и скоростью окисления крови ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ ), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ( $r = -0,81$ ,  $p < 0,05$ ), на 30 минуте ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,05$ ), на 40 минуте ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ), а также сильная прямая связь между тромбоцитами и периодом полупоглощения кислорода ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,05$ ) у больных ОКС при поступлении в стационар (Табл. 1). Обнаруженные феномены могут быть связаны с усилением поглощения кислорода, направленным на окисление повышенных концентраций свободных жирных кислот в плазме крови, которое наблюдается у пациентов с сер-

дечной недостаточностью; увеличением продукции активных форм кислорода и образованием продуктов перекисного окисления липидов [15]. После проведения операции шунтирования коронарных артерий данный феномен не прослеживается (Табл. 2).

В отличие от пациентов с острым коронарным синдромом у больных хронической ИБС при поступлении в стационар наблюдалась сильная отрицательная корреляционная связь между количеством нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, скоростью окисления крови ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,05$ ), на 30 минуте ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), на 40 минуте ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ), а также сильная положительная корреляция между нейтрофилами и периодом полупоглощения кислорода ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,05$ ) (Табл. 3).

Таблица 1

**Взаимосвязь показателей поглощения кислорода и количества тромбоцитов у больных ОКС при поступлении в стационар**

Показатель	Тромбоциты, тыс. в 1 мкл
Скорость окисления крови ( $R_{ox}$ ), $10^{-5}$ ммоль/л·с	-0,76*
Поглощение кислорода крови за 1 мин ( $C_1$ ), %	-0,81*
Поглощение кислорода крови на 30 минуте ( $C_{30}$ ), %	-0,86*
Поглощение кислорода крови на 40 минуте ( $C_{40}$ ), %	-0,78*
Период полупоглощения кислорода крови ( $T_{1/2}$ ), мин	0,81*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Таблица 2

**Взаимосвязь показателей поглощения кислорода и количества тромбоцитов у больных ОКС при выписке из стационара**

Показатель	Тромбоциты, тыс. в 1 мкл
Скорость окисления крови ( $R_{ox}$ ), $10^{-5}$ ммоль/л·с	-0,64
Поглощение кислорода крови за 1 мин ( $C_1$ ), %	-0,68
Поглощение кислорода крови на 30 минуте ( $C_{30}$ ), %	-0,65
Поглощение кислорода крови на 40 минуте ( $C_{40}$ ), %	-0,63
Период полупоглощения кислорода крови ( $T_{1/2}$ ), мин	0,68

Таблица 3

**Взаимосвязь показателей поглощения кислорода и количества нейтрофилов периферической крови у больных ХИБС при поступлении в стационар**

Показатель	Нейтрофилы, %
Скорость окисления крови ( $R_{ox}$ ), $10^{-5}$ ммоль/л·с	-0,65*
Поглощение кислорода крови за 1 мин ( $C_1$ ), %	-0,65*
Поглощение кислорода крови на 30 минуте ( $C_{30}$ ), %	-0,66*
Поглощение кислорода крови на 40 минуте ( $C_{40}$ ), %	-0,64*
Период полупоглощения кислорода крови ( $T_{1/2}$ ), мин	0,65*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Развитие сердечной недостаточности у больных хронической ИБС сопровождается стимуляцией симпатoadренальной системы. Под влиянием катехоламинов увеличивается количество циркулирующих нейтрофилов за счёт клеток маргинального пула [7]. Стрессорные гормоны оказывают стимулирующее действие на адипоциты жировой ткани, вызывая усиление липолиза и повышение содержания свободных жирных кислот в крови [2]. Повышенный уровень свободных жирных кислот способствует ангиотензин II-зависимой активации и адгезии лейкоцитов к эндотелию [11]. Наиболее интенсивно процесс адгезии происходит в посткапиллярных венах, где напряжение сдвига меньше [3]. Вероятно, отрицательная корреляция между показателями поглощения кислорода крови и количеством нейтрофилов, а также положительная корреляция между количеством нейтрофилов и периодом полупоглощения кислорода могут быть ассоциированы со значительным повышением индекса массы тела у больных ХИБС.

После проведения операции реваскуляризации миокарда в группе больных ХИБС произошла инверсия взаимосвязи показателей поглощения кислорода крови и количества лейкоцитов. При этом отмечено появление сильной положительной корреляции между показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ), на 30 минуте ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ) и лейкоцитозом, а также сильная отрицательная

корреляционная связь между периодом полупоглощения кислорода крови ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) и количеством лейкоцитов (Табл. 4). Наличие прямой корреляции между поглощением кислорода и лейкоцитозом у больных ХИБС свидетельствует об интенсификации свободнорадикальных процессов и снижении активности антиоксидантной защиты в раннем послеоперационном периоде.

Установлено, что количество лейкоцитов у больных ХИБС может служить независимым предиктором неблагоприятного исхода после хирургической реваскуляризации миокарда [14]. Данный показатель связан с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий у больных ИБС, оперированных на рабочем сердце, а его предоперационный уровень может предсказать частоту и продолжительность нарушения ритма сердца [13, 16]. В то же время для больных, оперированных в условиях ИК или параллельного ИК в раннем послеоперационном периоде, характерно ишемическое/реперфузионное повреждение и значительная выраженность системного воспалительного ответа с нарушением баланса между про- и противовоспалительными медиаторами при сравнении с больными, оперированными на работающем сердце [19]. Системный воспалительный ответ приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции со вторичным отёком и/или гипоперфузией тканей [18].

Таблица 4

**Взаимосвязь показателей поглощения кислорода и количества лейкоцитов периферической крови у больных ХИБС при выписке из стационара**

Показатель	Лейкоциты, тыс. в 1 мкл
Поглощение кислорода крови за 1 мин ( $C_1$ ), %	<b>0,66*</b>
Поглощение кислорода крови на 30 минуте ( $C_{30}$ ), %	<b>0,68*</b>
Период полупоглощения кислорода крови ( $T_{1/2}$ ), мин	<b>-0,66*</b>

Примечание: \* –  $p<0,05$

Таблица 5

**Взаимосвязь показателей поглощения кислорода, количества лимфоцитов и тромбоцитов у больных ХИБС через 6 месяцев после операции**

Показатель	Лимфоциты, %	Тромбоциты, тыс. в 1 мкл
Скорость окисления крови ( $R_{ox}$ ), $10^{-5}$ ммоль/л·с	<b>-0,69*</b>	<b>0,70*</b>
Поглощение кислорода крови за 1 мин ( $C_1$ ), %	<b>-0,69*</b>	<b>0,70*</b>
Поглощение кислорода крови на 30 минуте ( $C_{30}$ ), %	<b>-0,64*</b>	0,70
Поглощение кислорода крови на 40 минуте ( $C_{40}$ ), %	<b>-0,76*</b>	<b>0,70*</b>
Период полупоглощения кислорода крови ( $T_{1/2}$ ), мин	<b>0,70*</b>	<b>-0,70*</b>

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Нейтрофилы, являющиеся основной популяцией лейкоцитов, в наибольшей степени несут ответственность за развитие послеоперационных осложнений. Количество нейтрофилов и коэффициент нейтрофилы/лимфоциты предлагается использовать для прогнозирования развития стенозов аутовенозных шунтов [12]. Была продемонстрирована роль лимфоцитов в послеоперационном периоде, постольку они также представляют значимый интерес для исследования. У больных ХИБС через 6 месяцев после операции обнаружена отрицательная корреляция между скоростью окисления крови ( $r=-0,69$ ,  $p<0,05$ ), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ( $r=-0,69$ ,  $p<0,05$ ), на 30 минуте ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$ ), на 40 минуте ( $r=-0,76$ ,  $p<0,05$ ) и количеством лимфоцитов крови, а также сильная корреляция между количеством лимфоцитов и периодом полупоглощения кислорода ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ).

В то же время, в группе данных больных, обследованных через 6 месяцев после операции выявлена сильная взаимосвязь между скоростью окисления крови ( $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ( $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ), на 40 минуте ( $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ) и тромбоцитами; сильная отрицательная корреляция между периодом полупоглощения кислорода ( $r=-0,70$ ,  $p<0,05$ ) и тромбоцитами через 6 месяцев после операции (Табл. 5).

#### Литература:

1. Баринов Э.Ф. Сулаева О.Н. Киреева М.А. Динамика агрегации тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне патогенетической терапии // Вісник проблем біології і медицини. 2012. Вып. № 2. Т.1(92). С. 29-31.
2. Егорова М.В. Роль жирных кислот в адаптивных реакциях кардиомиоцитов при метаболической ишемии. Дис. ... докт. биол. наук. Томск 2014.
3. Козловский В. И., Акулёнок А. В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. Вестник ВГМУ. 2005. №2 С.5-13.
4. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва, 2006. 556 с.
5. Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Гридасова Р.А., Швецов А.А., Дементьева И.Ю., Коваленко Т.Д. Интенсивность перекисного окисления и состояние антиоксидантного статуса у пациентов с разными формами кардиоваскулярной патологии // Медицин-

Подобная взаимосвязь демонстрирует способность тромбоцитов переносить внеклеточные жирные кислоты для использования в качестве энергетических субстратов, что является важной составляющей их окислительного метаболизма, ввиду того, что жирные кислоты поддерживают окислительное фосфорилирование в митохондриях тромбоцитов [17].

#### Заключение

Результаты данного исследования демонстрируют наличие взаимозависимости между интенсивностью поглощения кислорода, количественными и качественными изменениями клеток крови. При поступлении больных в стационар для проведения хирургической реваскуляризации миокарда наблюдается гетерогенность изучаемых показателей в зависимости от нозологии. Так, при остром коронарном синдроме актуализируется участие тромбоцитов в процессах поглощения кислорода крови. После проведения операции шунтирования коронарных артерий данный феномен не прослеживается. В то же время, наблюдаемая у больных хронической ИБС отрицательная взаимосвязь между кинетикой кислородзависимых реакций и количеством нейтрофильных гранулоцитов при поступлении в стационар, подвергается инверсии в ближайшем послеоперационном периоде, а через 6 месяцев после операции в процесс взаимодействия вовлекаются тромбоциты и лимфоциты.

ский вестник Юга России. 2011. №3. С.33-37.

6. Никонов В. В. и др. Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции Т.2. Донецк: 2007. 408 с.

7. Петрова Н.П., Кратнов А.Е., Степанов И.О. Инфаркт миокарда и инсульт у пожилых больных: кислородзависимый метаболизм нейтрофилов и антиоксидантная защита // Клиническая геронтология. Т.14. №3. 2008. С. 63-66.

8. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). М.: НИССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. 162 с.

9. Ральченко И.В., Зарубина И.А. Изменение метаболизма арахидоновой кислоты в клетках и их влияние на активность тромбоцитов // Успехи современного естествознания. 2008. № 6. С. 60.

10. Aldini G, Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI. Free Radic Biol Med. A method to measure the oxidizability of both the aqueous and lipid compartments of plasma. 2001 Nov 1; 31(9):1043-50.

11. Azekoshi Y, Yasu T, Watanabe S, Tagawa T, Abe

S, Yamakawa K, Uehara Y, Momomura S, et al Free Fatty Acid Causes Leukocyte Activation and Resultant Endothelial Dysfunction Through Enhanced Angiotensin II Production in Mononuclear and Poly-morphonuclear Cells. *Hypertension*. 2010;56:136-142.

12. Do an M, Akyel A, Cimen T, Öksüz F, Celik IE, Aytürk M, Murat SN, Yeter E. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and saphenous vein graft disease in patients with coronary bypass. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015 Jan;21(1):25-9.

13. Fontes ML, Amar D, Kulak A, Koval K, Zhang H, Shi W, Thaler H. Increased preoperative white blood cell count predicts postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. 2009 Aug;23(4):484-7.

14. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularization. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost*. 2011 Oct;106(4):591-9.

15. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010 Jan; 90(1): 207-58.

16. Mirhosseini SJ, Ali-Hassan-Sayegh S, Forou-zannia SK. What is the exact predictive role of preoperative white blood cell count for new-onset atrial fibrillation following open heart surgery? *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2013;7(1):40-42.

17. Ravi S, Chacko B, Sawada H, et al. Metabolic Plasticity in Resting and Thrombin Activated Platelets. Tan M, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123597.

18. Samarska IV, Bouma HR, Buikema H, Mungroop HE, Houwertjes MC, Absalom AR, Epema AH, Henning RH. S1P1 receptor modulation preserves vascular function in mesenteric and coronary arteries after CPB in the rat independent of depletion of lymphocytes. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e97196.

19. Tang M, Gu YJ, Wang WJ, Xu YP, Chen CZ. Effect of cardiopulmonary bypass on leukocyte activation: changes in membrane-bound elastase on neutrophils. *Perfusion*. 2004 Mar;19(2):93-9.

20. Yoshida Y, Itoh N, Saito Y, Hayakawa M, Niki E. Application of water-soluble radical initiator, 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane] dihydrochloride, to a study of oxidative stress. *Free Radic Res*. 2004 Apr; 38(4): 375-84.

*Информация об авторах:*

*Бондаренко Елена Тимофеевна, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»*

*Староверов Иван Николаевич, заведующий отделением кардиохирургии, ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»*

*Зотов Александр Сергеевич, заведующий отделением хирургического лечения заболеваний сердца, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»*

*Майков Владислав Олегович, студент ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России*

*Ильин Михаил Витальевич, заведующий кафедрой терапии ИГДО, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России*