

Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтированияРубаненко О. А.¹, Рубаненко А. О.¹, Щукин Ю. В.¹, Лимарева Л. В.¹, Богущ В. В.¹, Милякова М. Н.²

Цель. Оценить взаимосвязь клинических, эхокардиографических показателей и маркеров окислительного стресса с развитием послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся коронарному шунтированию (КШ).

Материал и методы. В рамках исследования "случай-контроль" обследовано 158 пациентов с ИБС, поступивших для проведения КШ. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа — без ПОФП (111 больных, 82,0% мужчин, медиана возраста 62,0 [56,0;66,0] года), 2-я группа с ПОФП (47 больных, 84,4% мужчин, медиана возраста 65,0 [61,0;70,0] лет). Медиана развития ПОФП составила 5,2 [2,0;7,0] сут. после КШ. Проводилось исследование содержания супероксиддисмутазы в плазме и в эритроцитах, миелопероксидазы в плазме, каталазы, малонового диальдегида, восстановленного глутатиона (ВГ), глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах, оксида азота (NO) в плазме, продукты окисления белков. Исследование показателей осуществлялось в предоперационном периоде и в среднем на 3-4 сут. после КШ. Всем пациентам также проводилась эхокардиография.

Результаты. После выполнения многофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ПОФП выявлено для следующих показателей: диаметра левого предсердия >41 мм — 4,1 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,7-8,9, $p=0,001$), уровня супероксиддисмутазы в плазме после операции >1100,5 Ед/г — 3,0 (95% ДИ, 1,3-9,7, $p=0,04$), ВГ после операции $\leq 0,194$ мкмоль/г гемоглобина — 1,6 (95% ДИ, 1,1-6,8, $p=0,002$), ГПО после операции $\leq 17,36$ мкмоль/г гемоглобина — 1,9 (95% ДИ, 1,1-7,8, $p=0,0005$), ГР после операции $\leq 2,99$ мкмоль/г гемоглобина — 2,1 (95% ДИ, 1,1-5,9, $p=0,004$), малонового диальдегида после операции >1,25 мкмоль/г гемоглобина — 1,9 (95% ДИ, 1,1-7,2, $p<0,0001$), NO в плазме после операции >36,4 мкмоль/л — 1,4 (95% ДИ, 1,03-4,8, $p=0,001$). Для остальных данных значение p было незначительным.

Заключение. В нашем исследовании продемонстрирована достоверная ассоциация увеличенного диаметра левого предсердия, повышенной активности окислительного стресса, проявляющейся в увеличении концентрации малонового диальдегида, а также низкой активности антиоксидантной защиты с развитием ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся операции КШ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, окислительный стресс, прогнозирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО "СамГМУ" Минздрава России, Самара; ²Медицинский университет "Реавиз", Самара, Россия.

Рубаненко О. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, ResearcherID: I-8490-2015, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Лимарева Л. В. — д.б.н., директор Института экспериментальной медицины и биотехнологий, ORCID: 0000-0003-4529-5896, Богущ В. В. — н.с., зав. отделом иммунологии и молекулярной генетики Института экспериментальной медицины и биотехнологий, ORCID: 0000-0001-7597-449X, Милякова М. Н. — м.н.с. НИИ атеросклероза и дислипидемий, ORCID: 0000-0001-9665-3388.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): olesya.rubanenko@gmail.com

AOPP — продукты окисления белков, АФК — активные формы кислорода, ВГ — восстановленный глутатион, ГПО — глутатионпероксидаза, ГР — глутатионредуктаза, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАТ — каталаза, КШ — коронарное шунтирование, МДА — малоновый диальдегид, МПО — миелопероксидаза, ЛП — левое предсердие, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СОД — супероксиддисмутатаза, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота, Se — чувствительность, Sp — специфичность, ROC — receiver operating characteristic, +LR — положительное отношение правдоподобия, -LR — отрицательное отношение правдоподобия, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 12.05.2020

Рецензия получена 29.06.2020

Принята к публикации 07.07.2020



Для цитирования: Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Богущ В. В., Милякова М. Н. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3896. doi:10.15829/1560-4071-2020-3896

Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgeryRubanenko O. A.¹, Rubanenko A. O.¹, Shchukin Yu. V.¹, Limareva L. V.¹, Bogush V. V.¹, Milyakova M. N.²

Aim. To estimate the association of clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress with postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. This case-control study included 158 patients with CAD who were scheduled for CABG surgery. Patients were divided into two groups:

group 1 ($n=111$) — patients without POAF (men — 82%, median age — 62,0 [56,0;66,0] years); group 2 ($n=47$) — patients with POAF (men — 84,4%, median age — 65,0 [61,0;70,0] years). The median of POAF development was 5,2 [2,0;7,0] days after CABG. We studied plasma and erythrocyte superoxide dismutase (SOD) levels, plasma nitrogen oxide and myeloperoxidase levels, erythrocyte levels of catalase, malondialdehyde, reduced glutathione, glutathione reductase and gluta-

thione peroxidase, and advanced oxidation protein products. The determination was carried out before and on average 3-4 days after CABG. All the patients also underwent echocardiography.

Results. Multivariate regression revealed following parameters associated with POAF: left atrial diameter >41 mm (odds ratio (OR) 4,1, 95% confidence interval (CI) 1,7-8,9, $p=0,001$), postoperative plasma levels of SOD >1100,5 U/g (OR 3,0, 95% CI 1,3-9,7, $p=0,04$), postoperative levels of reduced glutathione $\leq 0,194$ $\mu\text{mol/g}$ Hb (OR 1,6, 95% CI 1,1-6,8, $p=0,002$), postoperative levels of glutathione peroxidase $\leq 17,36$ mmol/g Hb (OR 1,9, 95% CI 1,1-7,8, $p=0,0005$), postoperative levels of glutathione reductase $\leq 2,99$ mmol/g Hb (OR 2,1, 95% CI, 1,1-5,9, $p=0,004$), postoperative levels of malondialdehyde >1,25 $\mu\text{mol/g}$ Hb (OR 1,9, 95% CI 1,1-7,2, $p<0,0001$), postoperative plasma levels of nitrogen oxide >36,4 $\mu\text{mol/l}$ (OR 1,4, 95% CI 1,03-4,8, $p=0,001$).

Conclusion. Our study showed significant association of increased left atrial diameter, high activity of oxidative stress and low activity of antioxidant system with POAF in patients with CAD undergoing CABG surgery.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery bypass graft surgery, oxidative stress, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²REAVIZ Medical University, Samara, Russia.

Rubanenko O.A.* ORCID: 0000-0001-9351-6177, ResearcherID: I-8490-2015, Rubanenko A.O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896, Bogush V.V. ORCID: 0000-0001-7597-449X, Milyakova M.N. ORCID: 0000-0001-9665-3388.

*Corresponding author: olesya.rubanenko@gmail.com

Received: 12.05.2020 **Revision Received:** 29.06.2020 **Accepted:** 07.07.2020

For citation: Rubanenko O.A., Rubanenko A.O., Shchukin Yu. V., Limareva L.V., Bogush V.V., Milyakova M.N. Clinical, echocardiographic parameters and markers of oxidative stress associated with atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3896. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3896

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее распространенной аритмией, связанной с коронарным шунтированием (КШ), при этом увеличивая риск неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде. Несмотря на многофакторность возникновения ПОФП, в литературе подчеркивается важная роль воспаления и окислительного стресса в развитии данной аритмии за счет ишемии-реперфузии в ходе кардиохирургического вмешательства [1]. Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота способствуют активации воспалительных маркеров и стимуляции профибротических агентов [2]. Ферментативные пути, включая миелопероксидазу (МПО), никотинамид-аденозин-динуклеотид-фосфат оксидазу и синтазу оксида азота (NO), участвуют в регуляции продукции АФК, определяя структурное и функциональное ремоделирование предсердий при фибрилляции предсердий (ФП). У пациентов с ПОФП наблюдается повышение уровня МПО сыворотки и окисленных белков миокарда предсердий. В связи с вышеизложенным, модуляция окислительного стресса является перспективной и потенциальной терапевтической стратегией [3]. В литературе активно изучается роль различных лабораторных и инструментальных показателей, в т.ч. маркеров окислительного стресса в развитии ПОФП. Однако имеющиеся данные показывают разноречивые результаты влияния параметров оксидативного стресса на риск возникновения указанной аритмии [4].

Цель исследования — оценить взаимосвязь клинических, эхокардиографических показателей и маркеров окислительного стресса с развитием ПОФП у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергающихся КШ.

Материал и методы

Работа выполнена в Самарском государственном медицинском университете и на базе Самарского

областного клинического кардиологического диспансера им. В.П. Полякова. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Критерии включения: стабильные формы ИБС (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда), подписанное информированное согласие. Критерии невключения: возраст старше 80 лет, острые формы ИБС, ФП в анамнезе, врожденные и приобретенные пороки сердца, атриовентрикулярные блокады II-III степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ и III стадии, IV функционального класса (ФК) по NYHA, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатия.

В рамках исследования “случай-контроль” обследовано 158 больных ИБС, последовательно поступивших для проведения операции КШ в период с 2016 по 2018гг. Пациенты разделены на две группы в зависимости от возникновения ФП после КШ: 1-я группа — без ПОФП (111 больных, 82,0% мужчин, медиана возраста 62,0 [56,0;66,0] года), 2-я группа — с ПОФП (47 больных, 84,4% мужчин, медиана возраста 65,0 [61,0;70,0] лет). Медиана развития ПОФП составила 5,2 [2,0;7,0] сут. после КШ. Нами проводилось исследование содержания супероксиддисмутазы (СОД) в плазме и в эритроцитах, активности миелопероксидазы (МПО) в плазме, активности каталазы (КАТ) и содержания малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах, содержания восстановленного глутатиона (ВГ) и активности ферментов глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах, а также концентрации оксида азота в плазме крови. Активность ферментов и содержание метаболитов определяли на спектрофотометре ЛОМО

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов без ПОФП и с ПОФП

Параметр	1 группа (n=111)	2 группа (n=47)
Мужчины, n (%)	91 (82,0)	40 (84,4)
Возраст, лет	62,0 [56,0; 66,0]	65,0 [61,0; 70,0]*
Курение, n (%)	75 (67,6)	33 (70,2)
Индекс массы тела >30 кг/м ² , n (%)	53 (47,7)	21 (44,7)
Функциональный класс стенокардии, n (%)	0 (0)	0 (0)
	32 (28,8)	7 (14,9)*
	61 (55,0)	37 (78,7)*
	4 (3,6)	0 (0)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	71 (64,0)	30 (63,8)
Давность ИБС, мес.	15,5 [8,0; 72,0]	60,0 [13,5; 138,0]*
Артериальная гипертензия, n (%)	110 (99,1)	47 (100,0)
Функциональный класс ХСН по NYHA	I ФК, n (%)	0 (0)
	II ФК, n (%)	101 (91,0)
	III ФК, n (%)	10 (9,0)
	IV ФК, n (%)	0 (0)
Сахарный диабет, n (%)	17 (15,3)	10 (21,3)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	9 (8,1)	4 (8,5)
Атеросклероз артерий БЦС, n (%)	110 (99,0)	46 (98,0)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	86 (77,5)	39 (83,0)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	14 (12,6)	5 (10,6)
Медикаментозная терапия до операции		
Бета-адреноблокаторы, n (%)	89 (80,2)	38 (81,3)
иАПФ/БРА, n (%)	78 (70,3)	34 (72,3)
Антагонисты кальция, n (%)	33 (29,7)	15 (31,9)
Пролонгированные нитраты, n (%)	49 (44,1)	25 (53,2)
Аторвастатин, n (%)	63 (56,8)	19 (40,4)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	92 (83,0)	34 (72,3)
Клопидогрел, n (%)	47 (42,3)	16 (34,0)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, БЦС — брахиоцефальный ствол, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

СФ-56 (ОКБ Спектр, г. Санкт-Петербург). Стабильный конечный продукт (суммарный показатель нитрита и нитрата) NO определялся спектрофотометрически с использованием реактива Грисса на мультимодальном ридере TECAN Infinity 200 Pro (TECAN GROUP LTD, Швейцария). Продукты окисления белков (AOPP) рассчитывались колориметрическим методом в образцах этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в плазме с помощью тест-системы AOPP Kit (ImmunoDiagnostik, Германия). Исследование показателей осуществлялось в предоперационном периоде и в среднем на 3-4 сут. после КШ.

Эхокардиографию проводили на аппаратах Logiq — 5; 7 (GE, США) в M-, B-, D- режимах.

Оценка клиничко-анамнестических и эхокардиографических показателей проводилась у всех пациентов, включенных в исследование (158 человек), оценка показателей окислительного стресса — у 96 человек.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета приклад-

ных программ Statistica 7.0. Оценка полученных данных произведена методами непараметрической статистики ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Количественные переменные представлялись в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей [Q_{25} ; Q_{75}], качественные показатели — в виде абсолютного числа больных (n) и процентов (%). Среди методов непараметрической статистики для несвязанных совокупностей использовался критерий U Манна-Уитни, для связанных переменных — критерий Вилкоксона. Для расчетов чувствительности и специфичности показателей проведен ROC-анализ с последующим использованием бинарной логистической регрессии для расчета отношения шансов. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические параметры 1 группы без ПОФП и 2 группы с ПОФП представлены в таблице 1.

При анализе клиничко-анамнестических показателей было выявлено, что пациенты 2 группы были

Таблица 2

Хирургические и эхокардиографические показатели у пациентов, включенных в исследование

Параметр	1 группа (n=111)	2 группа (n=47)
Диаметр ЛП, мм	38,0 [36,0;40,0]	44,0 [40,5;46,0]*
Объем ЛП, мл	44,1 [41,9;45,4]	55,9 [48,1;63,1]*
КСР ЛЖ, мм	34,0 [30,0;40,0]	36,5 [32,0;41,0]
КДР ЛЖ, мм	52,0 [48,0;56,0]	53,0 [48,5;59,5]
КСО ЛЖ, мл	51,0 [39,0;65,0]	53,0 [44,0;62,0]
КДО ЛЖ, мл	123,0 [97,0;137,0]	132,0 [113,0;151,0]
ФВ ЛЖ, %	59,5 [50,0;65,0]	58,0 [47,5;62,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (CKD-EPI)	74,0 [65,0;86,0]	78,5 [66,0;87,0]
Риск EuroScore	1,1 [0,88;2,3]	1,5 [1,03;2,3]
Стеноз ствола ЛКА ≥50%, n (%)	17 (15,3)	13 (27,7)
Количество шунтов		
1, n (%)	10 (9,1)	1 (2,1)
2, n (%)	36 (32,4)	15 (31,9)
3, n (%)	54 (48,6)	27 (57,4)
4, n (%)	11 (9,9)	4 (8,5)
Операция на работающем сердце, n (%)	13 (11,7)	2 (4,3)
Время искусственного кровообращения, мин	58,0 [46,0;69,0]	62,0 [50,0;70,0]
Время пережатия аорты, мин	33,0 [25,0;42,0]	37,0 [30,0;40,0]
Время ишемии, мин	13,0 [7,0;18,0]	13,0 [9,0;19,0]
Время искусственной вентиляции легких, мин	525,0 [405,0;655,0]	580,0 [465,0;728,0]

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ЛКА — левая коронарная артерия, ЛП — левое предсердие, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

старше на 3 года ($p=0,008$), имели на 44,5 мес. большую длительность ИБС ($p=0,01$); у них на 21% чаще встречался III ФК стенокардии ($p=0,0003$) и на 18,7% — ХСН III класса по NYHA ($p=0,002$). При этом II ФК стенокардии отмечался на 17,5% ($p=0,0001$) реже и ХСН II ФК по NYHA на 18,7% ($p=0,003$) реже во 2 группе при сравнении с 1 группой. По остальным клиническим параметрам достоверные различия не выявлены. Таким образом, пациенты с ПОФП имели более выраженную клиническую картину сердечно-сосудистого заболевания.

Хирургические и эхокардиографические показатели указаны в таблице 2.

Пациенты с ПОФП имели больший диаметр левого предсердия (ЛП) на 13,6% ($p<0,0001$), объем ЛП на 21,1% ($p<0,0001$). Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) значимо не различалась между группами. Во 2 группе наблюдалась тенденция к увеличению времени искусственного кровообращения и времени пережатия аорты, однако данные не достигли статистической достоверности, что, возможно, связано с небольшим количеством пациентов во 2 группе.

До КШ уровни МПО в плазме, МДА, КАТ, СОД в эритроцитах, NO в плазме, АОРР достоверно не различались между группами больных. В 1 группе концентрация СОД в плазме была ниже на 35,5%

($p=0,01$), ВГ, ГР и ГПО в эритроцитах были достоверно выше на 18,2% ($p=0,04$), 22,3% ($p=0,021$) и 19,9% ($p<0,0001$), соответственно, при сравнении со 2 группой.

После КШ в 1 группе наблюдалось снижение концентрации СОД в плазме на 38,2% ($p<0,0001$), ВГ — на 18,2% ($p=0,005$) и повышение концентрации МДА на 13,5% ($p=0,042$), СОД в эритроцитах — на 17,7% ($p=0,01$), по сравнению с исходными значениями.

После проведения КШ во 2 группе отмечалось достоверное снижение концентрации СОД в плазме на 17,6% ($p=0,036$), ВГ — на 44,4% ($p=0,01$), ГПО — на 3,8% ($p=0,04$) и повышение — МДА на 83,3% ($p=0,002$), СОД в эритроцитах — на 13% ($p=0,03$), NO в плазме — на 37,3% ($p=0,02$), по сравнению с исходными значениями.

При сравнении показателей окислительного стресса между указанными группами в послеоперационном периоде концентрация СОД оказалась выше в группе с ПОФП на 51,6% ($p=0,0001$). Во 2 группе концентрация ВГ была достоверно ниже на 44,4% ($p<0,001$), ГР ниже на 28,5% ($p=0,003$), ГПО ниже на 22,4% ($p<0,001$), МДА выше на 81,3% ($p<0,001$), по сравнению с 1 группой. Данные представлены в таблице 3.

Определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) показателей с достоверными различиями

Таблица 3

Показатели окислительного стресса у пациентов без ПОФП и с ПОФП

Параметр	1 группа (n=67)		2 группа (n=29)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
СОД в плазме, Ед/г	1775,8 [924,8;4718,8]	1098,3 [514,8;2197,5]*	2751,8 [1563,0;3949,8]*	2267,6 [1542,4;3299,8]**,##
МПО, мг/мл	1,6 [1,1;2,97]	2,2 [1,70;2,90]	1,5 [1,3;2,0]	3,48 [3,0;4,0]
ВГ, мкмоль/г гемоглобина	0,33 [0,20;0,40]	0,27 [0,21;0,32]*	0,27 [0,19;0,31]*	0,15 [0,13;0,18]**,##
ГР, активность, ммоль/г гемоглобина	4,08 [3,26;4,60]	4,18 [3,76;4,73]	3,17 [2,68;3,53]*	2,99 [2,93;3,99]**
ГПО, активность, ммоль/г гемоглобина	21,22 [18,99;25,40]	21,06 [19,34;24,53]	17,00 [15,78;18,67]*	16,35 [14,96;16,72]**,##
МДА, мкмоль/г гемоглобина	0,32 [0,26;0,38]	0,37 [0,24;0,48]*	0,33 [0,22;0,44]	1,98 [1,32;2,38]**,##
КАТ, активность, ммоль/г гемоглобина	7272,07 [6288,15;8126,64]	7375,94 [6615,9;8464,22]	7136,24 [6772,04;8416,21]	7385,09 [6748,19;7995,24]
СОД в эритроцитах, удельная активность, Ед, на мг белка СОД	2068,54 [1725,62;2537,44]	2512,68 [2063,34;2801,29]*	1814,92 [1662,69;2052,53]	2087,48 [1818,52;2398,55]**
Суммарное NO в плазме (нитриты + нитраты), мкмоль/л	40,63 [30,39;45,22]	35,98 [30,84;47,86]	31,84 [25,79;52,17]	50,77 [39,49;70,13]**
АОРР, пг/мл	24,85 [23,76;31,00]	22,64 [18,75;30,24]	26,80 [24,66;36,18]	22,08 [20,08;35,77]

Примечание: * — p 1-2 до операции <0,05, ** — p 1-2 после операции <0,05, # — p 1 до и после операции <0,05, ## — p 2 до и после операции <0,05.

Сокращения: СОД — супероксиддисмутаза, МПО — миелопероксидаза, ВГ — восстановленный глутатион, ГР — глутатионредуктаза, ГПО — глутатионпероксидаза, МДА — малоновый диальдегид, КАТ — каталаза, NO — оксид азота, АОРР — продукты окисления белков.

Таблица 4

Чувствительность и специфичность показателей, включенных в исследование

Показатель	AUC	Se, %	Sp, %	+LR	-LR	p
Возраст >62 лет	0,75	77%	62%	2,03	0,37	<0,0001
III-IV ФК стенокардии	0,6	73%	48%	1,4	0,57	0,02
ХСН NYHA III	0,63	34%	94%	5,68	0,7	0,001
Давность ИБС >20 мес.	0,62	68%	54%	1,48	0,59	0,03
ЛП >41 мм	0,86	73%	89%	6,61	0,33	<0,0001
СОД в плазме после операции >1100,5 Ед/г	0,77	97,7%	52%	2,04	0,04	<0,0001
ВГ после операции ≤0,194 мкмоль/г гемоглобина	0,88	93,2%	75%	3,73	0,091	<0,0001
ГПО до операции ≤18,7 ммоль/г гемоглобина	0,915	84%	86%	6,01	0,18	<0,0001
ГПО после операции ≤17,36 ммоль/г гемоглобина	0,92	91%	88%	6,4	0,12	<0,0001
ГР до операции ≤3,6 ммоль/г гемоглобина	0,73	93,2%	59%	2,3	0,12	<0,0001
ГР после операции ≤2,99 ммоль/г гемоглобина	0,81	56,8%	95%	5,8	0,43	<0,0001
МДА после операции >1,25 мкмоль/г гемоглобина	0,9	81,8%	85%	5,5	0,21	<0,0001
NO в плазме после операции >36,4 мкмоль/л	0,6	84,1%	50%	1,68	0,32	0,04

Сокращения: ВГ — восстановленный глутатион, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — левое предсердие, МПО — миелопероксидаза, ГР — глутатионредуктаза, ГПО — глутатионпероксидаза, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NO — оксид азота, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца, Se — чувствительность, Sp — специфичность, AUC — площадь под ROC-кривой, +LR — положительное отношение правдоподобия, -LR — отрицательное отношение правдоподобия.

между группами проводилась с помощью ROC-анализа (табл. 4).

Наиболее высокая Se отмечена для СОД в плазме >1100,5 Ед/г (97,7%, p<0,0001), наиболее высокая Sp — для ГР после операции ≤2,99 ммоль/г гемоглобина (95%, p<0,0001). Наибольшее положительное отношение правдоподобия показано для ЛП в послеоперационном периоде (+LR=6,61) (для пациентов с ПОФП вероятность определения ЛП >41 мм в 6,61 раз выше по сравнению с группой без ПОФП), а наибольшее отрицательное отношение правдоподобия для послеоперационной концентрации СОД в плазме

(-LR=0,04) (у пациентов без ПОФП вероятность выявления СОД в плазме после операции >1100,5 Ед/г в 0,04 раз выше по сравнению с группой с ПОФП).

При проведении однофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ПОФП для возраста >62 лет составило 2,1 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,04-4,6, p=0,03), III-IV ФК стенокардии — 1,6 (95% ДИ, 0,98-2,6, p=0,05), NYHA III — 3,6 (95% ДИ, 2,3-5,7, p=0,001), давности ИБС >20 мес. — 2,9 (95% ДИ, 1,4-6,2, p=0,004), диаметра ЛП >41 мм — 5,3 (95% ДИ, 2,2-8,5, p<0,0001), после-

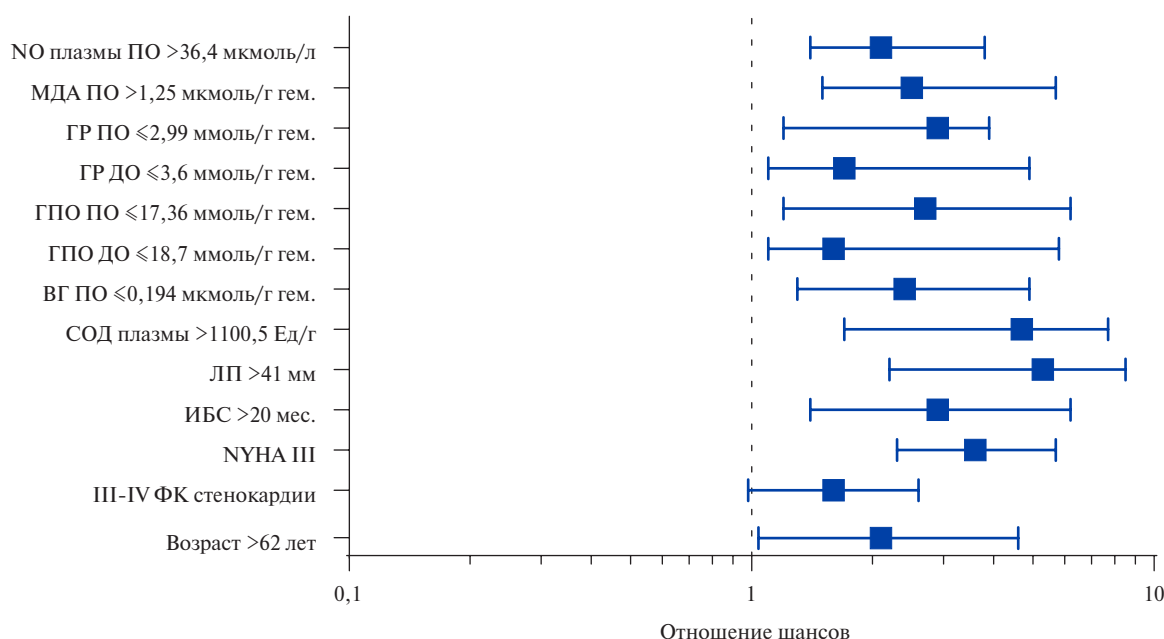


Рис. 1. Параметры, влияющие на развитие ПОФП у пациентов с ИБС (однофакторный анализ).

Сокращения: ВГ — восстановленный глутатион, ДО — до операции, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — левое предсердие, ГР — глутатионредуктаза, ГПО — глутатионпероксидаза, МДА — малоновый диальдегид, ПО — после операции, СОД — супероксиддисмутаза, ФК — функциональный класс, NO — оксид азота, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

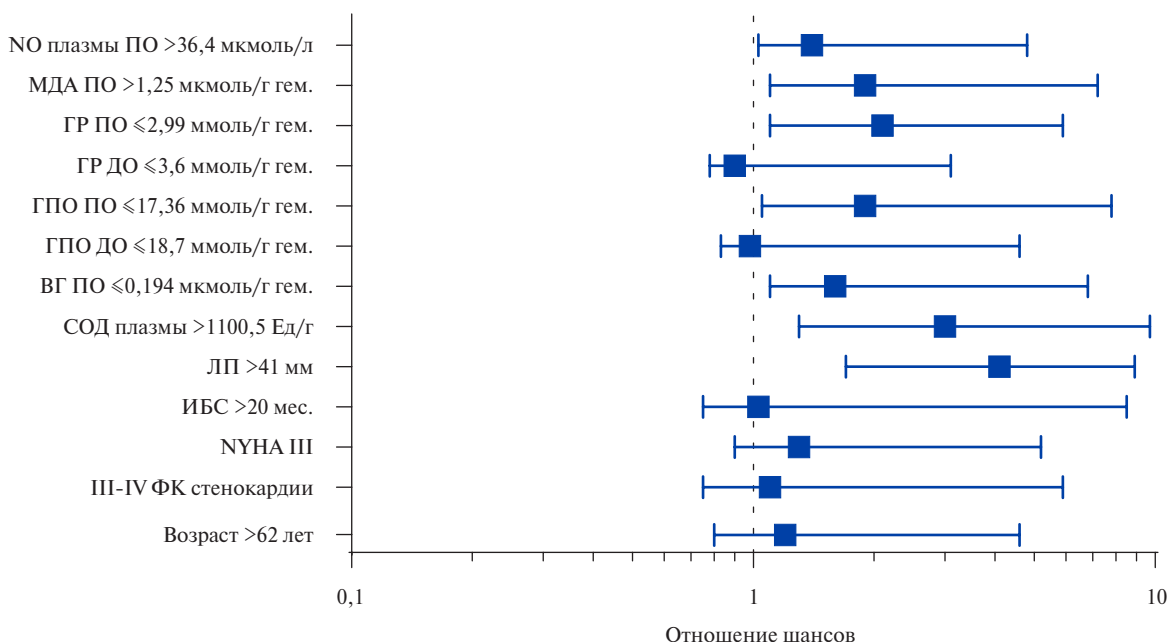


Рис. 2. Параметры, влияющие на развитие ПОФП у пациентов с ИБС (многофакторный анализ).

Сокращения: ВГ — восстановленный глутатион, ДО — до операции, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — левое предсердие, ГР — глутатионредуктаза, ГПО — глутатионпероксидаза, МДА — малоновый диальдегид, ПО — после операции, СОД — супероксиддисмутаза, ФК — функциональный класс, NO — оксид азота, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

операционной концентрации СОД в плазме >1100,5 Ед/г — 4,7 (95% ДИ, 1,4-7,7, $p=0,0001$), ВГ после операции ≤0,194 мкмоль/г гемоглобина — 2,4 (95% ДИ, 1,3-4,9, $p=0,001$), ГПО до операции ≤18,7 ммоль/г гемоглобина — 1,6 (95% ДИ, 1,1-5,8, $p=0,001$), ГПО после операции ≤17,36 ммоль/г гемоглобина — 2,7

(95% ДИ, 1,2-6,2, $p<0,0001$), ГР до операции ≤3,6 ммоль/г гемоглобина — 1,7 (95% ДИ, 1,1-4,9, $p=0,001$), ГР после операции ≤2,99 ммоль/г гемоглобина — 2,9 (95% ДИ, 1,2-3,9, $p<0,0001$), МДА после операции >1,25 мкмоль/г гемоглобина — 2,5 (95% ДИ, 1,5-5,7, $p<0,0001$), NO в плазме после операции >36,4

мкмоль/л — 2,1 (95% ДИ, 1,4–3,8, $p=0,0001$). Результаты представлены на рисунке 1.

После выполнения многофакторного анализа предсказательная ценность сохранилась для следующих параметров: диаметра ЛП >41 мм — 4,1 (95% ДИ, 1,7–8,9, $p=0,001$), уровня СОД в плазме после операции $>1100,5$ Ед/г — 3,0 (95% ДИ, 1,3–9,7, $p=0,04$), ВГ после операции $\leq 0,194$ мкмоль/г гемоглобина — 1,6 (95% ДИ, 1,1–6,8, $p=0,002$), ГПО после операции $\leq 17,36$ ммоль/г гемоглобина — 1,9 (95% ДИ, 1,1–7,8, $p=0,0005$), ГР после операции $\leq 2,99$ ммоль/г гемоглобина — 2,1 (95% ДИ, 1,1–5,9, $p=0,004$), МДА после операции $>1,25$ мкмоль/г гемоглобина — 1,9 (95% ДИ, 1,1–7,2, $p<0,0001$), NO в плазме после операции $>36,4$ мкмоль/л — 1,4 (95% ДИ, 1,03–4,8, $p=0,001$). Для остальных данных значение p было недостоверным (рис. 2).

Обсуждение

Фибрилляция предсердий — быстрая, нерегулярная, хаотическая активность предсердий. Факторы риска развития ФП включают возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и заболевания легких. Проведение кардиохирургического вмешательства, в частности КШ, повышает риск развития ПОФП, которая, в свою очередь, увеличивает вероятность возникновения инсульта и прогрессирования сердечной недостаточности. Как правило, указанная аритмия купируется самостоятельно в течение 24–48 ч, в некоторых случаях требуется терапия для восстановления синусового ритма [5].

В нашей работе при однофакторном анализе возраст старше 62 лет ассоциировался с риском развития ПОФП, однако при проведении многофакторного анализа вышеуказанная ассоциация нивелировалась, что может быть связано с взаимным влиянием других показателей, включенных в исследование, а также с небольшим количеством пациентов с ПОФП. По данным литературы увеличение возраста является доминирующим предрасполагающим фактором аритмии у пациентов, подвергающихся КШ [6]. С возрастом отмечается прогрессирование фибротических изменений в миокарде предсердий, что способствует повышению риска возникновения ФП. Взаимосвязь между возрастом и фиброзом предсердий, оцениваемым с помощью магнитно-резонансной томографии, имела линейную тенденцию к увеличению. При этом фиброз предсердий оказался выше у женщин во всех возрастных группах по сравнению с мужчинами, за исключением возраста старше 80 лет [7].

По нашим данным, при многофакторном анализе не было выявлено ассоциации клинических параметров с развитием ПОФП, в частности, давности ИБС, ФК стенокардии и сердечной недостаточности, что отличается от сведений, приведенных в литературе.

Так, Gorczyca I, et al. (2018) [8] показали, что стабильная стенокардия была диагностирована у 22,3% больных с ПОФП vs 15% случаев у пациентов без ПОФП ($p=0,034$), а отношение шансов развития ПОФП при наличии стабильной стенокардии составило 1,7.

В нашем исследовании увеличенный диаметр ЛП ассоциировался с риском возникновения ПОФП, что подтверждается результатами литературы [9, 10]. ПОФП имеет два основных патофизиологических механизма, которые могут быть связаны с размерами ЛП: дегенеративные изменения миокарда предсердий и предоперационные электрофизиологические изменения. Следует учитывать, что предоперационная механическая дисфункция предсердий может сопровождаться развитием ФП в ходе операции, что продемонстрировано в работе Başaran Ö, et al. (2016) [11].

Ремоделирование предсердий обуславливает электрофизиологические и структурные нарушения, определяя развитие ФП. Экспериментальные и клинические данные показывают, что окислительный стресс патофизиологически связан с ремоделированием предсердий [12].

Rodrigo R, et al. (2013) показали, что активность КАТ, СОД и ГПО в тканях предсердий была ниже у пациентов с ПОФП [13]. Кроме того, уровень плазменной концентрации МДА был выше в группе пациентов с ПОФП при проведении КШ на работающем сердце [14].

В нашей работе ассоциация с ПОФП выявлена для низких уровней ВГ, ГПО, ГР в эритроцитах и высокой концентрации МДА в эритроцитах, NO и СОД в плазме, определяемых в послеоперационном периоде. Полученные нами результаты показывают, что размер ЛП является наиболее значимым фактором из числа исследованных показателей ФП после операции КШ. Снижение активности ГР и концентрации ВГ, а также повышение концентрации МДА после операции, является проявлением окислительного стресса, развившегося вследствие операции и ФП, и носит характер следствия. Уменьшение активности СОД является компенсаторной реакцией на этот окислительный стресс и также носит вторичный характер. Это подчеркивается тем, что отношение шансов для активностей антиоксидантных ферментов в предоперационном периоде не достигает единицы, т.е. до операции эти показатели не превышают порога и, следовательно, могут иметь лишь ограниченную прогностическую ценность (в отличие от размера ЛП).

Окислительный стресс активируется в тех случаях, когда производство АФК подавляет эндогенную антиоксидантную защиту, вызывая повреждение тканей. Повышение окисления приводит к дисфункции клеток, некрозу, апоптозу и изменениям в клеточных белках и сигнальных путях. Из-за короткого периода

полураспада продуктов окисления основное внимание уделяется измерению стабильных маркеров в кровотоке, которые отражают клеточный и системный окислительный стресс. К ним относятся продукты перекисного окисления липидов, МДА, МПО, окисленные фосфолипиды и аминотиольные соединения. Аминотиолы играют решающую роль в передаче окислительно-восстановительных сигналов. Из них цистеин и глутатион и их окисленные дисульфидные соединения образуют основные вне- и внутриклеточные восстановленные тиоловые пулы. Глутатион является первичным внутриклеточным окислительно-восстановленным буфером и имеет решающее значение для поддержания восстановленной внутриклеточной среды путем нейтрализации АФК. Кроме того, глутатион выполняет другие биологические функции, включая метаболизм и регуляцию клеточных событий, включая экспрессию генов, синтез ДНК и белка, пролиферацию и апоптоз клеток, передачу сигнала, продукцию цитокинов. Глутатион является субстратом для ряда защитных ферментов, таких как ГПО, ГР, глутатион-S-трансфераза [15]. Необходимо отметить, что по данным литературы содержа-

ние глутатиона в ЛП было значительно ниже у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП, по сравнению с группой пациентов без ФП в анамнезе [2].

Ограничения исследования. Основными ограничениями нашего исследования явилась сравнительно небольшая выборка пациентов, в частности, в группе с ПОФП, а также исследование показателей окислительного стресса у меньшего числа пациентов, по сравнению с исходным количеством.

Заключение

В нашем исследовании продемонстрирована достоверная ассоциация увеличенного диаметра ЛП, повышенной активности окислительного стресса, проявляющейся в увеличении концентрации МДА, а также низкой активности антиоксидантной защиты с развитием ПОФП у пациентов с ИБС, подвергающихся операции КШ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Oktay V, Baydar O, Sinan UY, et al. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42:419-25. doi:10.5543/tkda.2014.84032.
2. Korantzopoulos P, Letsas K, Fragakis N, et al. Oxidative Stress and Atrial Fibrillation: An Update. *Free Radic Res.* 2018;52(11-12):1199-209. doi:10.1080/10715762.2018.1500696.
3. Costanzo S, De Curtis A, di Niro V, et al. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: the Polyphemus Observational Study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1175-82.e1171. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.035.
4. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(1):19-49. doi:10.1007/s40256-019-00365-1.
5. Lowres N, Mulcahy G, Jin K. Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation Recurrence in Patients Discharged in Sinus Rhythm After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;26(3):504-11. doi:10.1093/icvts/ivx348.
6. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, et al. Postoperative Atrial Fibrillation in Non-Cardiac and Cardiac Surgery: An Overview. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S304-12. doi:10.1111/jth.12974.
7. Akoum N, Mahnkopf C, Kholmovski EG, et al. Age and Sex Differences in Atrial Fibrillation Among Patients With Atrial Fibrillation. *Europace.* 2018;20(7):1086-92. doi:10.1093/europace/eux260.
8. Górczyca I, Michta K, Pietrzyk E, et al. Predictors of Post-Operative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiol Pol.* 2018;76(1):195-201. doi:10.5603/KP.a2017.0203.
9. Hidayet Ş, Yağmur J, Bayramoğlu A, et al. Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation With Left Atrial Mechanical Functions and NT-pro ANP Levels After Coronary Artery Bypass Surgery: A Three-Dimensional Echocardiography Study. *Echocardiography.* 2018;35(5):661-6. doi:10.1111/echo.13833.
10. Elawady MA, Bashandy M. Clinical and Echocardiographic Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(6):655-9. doi:10.1177/0218492313503572.
11. Başaran Ö, Tigen K, Gözübüyük G, et al. Predictive Role of Left Atrial and Ventricular Mechanical Function in Postoperative Atrial Fibrillation: A Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016;44(1):45-52. doi:10.5543/tkda.2015.11354.
12. Aras D, Özeke Ö. Editorial: Postoperative Atrial Fibrillation and Oxidative Stress. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014;42(5):426-8. doi:10.5543/tkda.2014.60804.
13. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, et al. A Randomized Controlled Trial to Prevent Post-Operative Atrial Fibrillation by Antioxidant Reinforcement. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1457-65. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.014.
14. Xu S, Zhang J, Xu YL, et al. Relationship Between Angiotensin Converting Enzyme, Apelin, and New-Onset Atrial Fibrillation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Biomed Res Int.* 2017;7951793. doi:10.1155/2017/7951793.
15. Tahhan AS, Sandesara PB, Hayek SS, et al. Association Between Oxidative Stress and Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(12):1849-55. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.028.