

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-1-22-29

РОЛЬ НЕРАВНОМЕРНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ И ДРУГИХ УСЛОВИЙ ПЕРФУЗИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕМОЛИЗА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

ЧУМАКОВА С.П.¹, ШИПУЛИН В.М.², УРАЗОВА О.И.¹, НОВИЦКИЙ В.В.¹, БАРМИНА С.Э.¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Томск, Россия

²Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

THE ROLE OF UNEVEN BLOOD OXYGEN SATURATION AND OTHER PERFUSION PARAMETERS IN DEVELOPMENT OF HEMOLYSIS AFTER ON-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

SVETLANA P. CHUMAKOVA¹, VLADIMIR M. SHIPULIN², OLGA I. URAZOVA¹, VIATCHESLAV V. NOVITSKIY¹, SVETLANA E. BARMINA¹

¹Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050), Russian Federation

²Cardiology Research Institute (111a, Kievskaya Street, Tomsk, 634012), Russian Federation

Резюме

Цель. Изучить параметры экстракорпоральной перфузии, особенности интраоперационной оксигенации крови и механизмы свободнорадикального повреждения эритроцитов у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным гемолизом после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы. В исследование были включены больные ишемической болезнью сердца с умеренным (48 человек) и выраженным (25 человек) гемолизом после коронарного шунтирования в условиях ИК. Оценивали длительность ИК и ишемии миокарда, интенсивность работы коронарного отсоса, экстремальные и средние за операцию значения объемной скорости перфузии, ее температуры, парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) в крови, насыщения гемоглобина кислородом и гематокрита. До и после операции изучали концентрацию свободного гемоглобина в крови, содержание продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) и активность супероксиддисмутазы (СОД) в эри-

троцитах.

Результаты. Показано, что у больных с выраженным гемолизом после шунтирования в условиях ИК концентрация свободного гемоглобина в крови в 2,5 раза выше, чем у пациентов с умеренной гемоглобинемией. На выраженность интраоперационного гемолиза влияют длительность ИК и максимальная величина pO_2 в крови, которые детерминируют уровень постперфузионной гемоглобинемии на 10,8% и 13,4% соответственно. Остальные параметры перфузии у больных с умеренным и выраженным гемолизом являются сопоставимыми, за исключением большей длительности ишемии миокарда у пациентов с выраженной постперфузионной гемоглобинемией в связи с большей продолжительностью ИК. До операции в эритроцитах у больных обеих групп исследования содержание ТБК-активных продуктов было выше, а активность СОД ниже нормы; у больных с умеренным гемолизом данные изменения сохранялись после ИК. У пациентов с выраженной гемоглобинемией оба показателя после операции возрастали относительно дооперационных значений на фоне повышения уров-

ня максимальной оксигенации крови pO_2 более 200 мм рт. ст.

Заключение. Неравномерная оксигенация крови с эпизодами сверхпороговой гипероксии является ведущим (среди других условий перфузии) фактором риска развития выраженного гемолиза после ИК при его продолжительности до 3,5 ч. Формирование выраженной гемогло-

бинемии ассоциировано с увеличением активности СОД и содержания ТБК-активных продуктов в эритроцитах после ИК, что обусловлено активацией фермента при pO_2 в крови более 200 мм. рт.ст.

Ключевые слова: гемолиз, искусственное кровообращение, перфузия, гипероксия, свободнорадикальное окисление, эритроциты.

Abstract

Aim. To study parameters of extracorporeal perfusion, features of intraoperative blood oxygen saturation, and mechanisms of free radical damage of erythrocytes in patients with moderate and severe hemolysis after on-pump coronary artery bypass graft surgery.

Material and Methods. The study included 73 patients with coronary artery disease with moderate ($n = 48$) and severe ($n = 25$) hemolysis developed upon the on-pump coronary artery bypass graft surgery. We evaluated duration of cardiopulmonary bypass and cardiac ischemia, intensity of coronary suction, volumetric perfusion rate, partial pressure of oxygen (pO_2) and carbon dioxide (pCO_2) in blood, hemoglobin oxygen saturation, and hematocrit. Before and after the surgery, we also measured plasma free hemoglobin, level of thiobarbituric acid reactive substances, and superoxide dismutase activity in erythrocytes.

Results. Patients with severe hemolysis after on-pump coronary artery bypass graft surgery had 2.5-fold higher level of free hemoglobin and longer duration of cardiac ischemia compared to

those with moderate hemolysis. Intraoperative hemolysis was partially defined by the duration of cardiopulmonary bypass (10.8%) and by maximum pO_2 (13.4%). Before the surgery, the level of thiobarbituric acid reactive substances was increased whereas superoxide dismutase activity was reduced in erythrocytes of all patients regardless of hemolysis extent. After the surgery, such pattern was also observed in patients with moderate hemolysis. Patients with severe hemolysis had maximum $pO_2 > 200$ mmHg, significantly higher level of thiobarbituric acid reactive substances, and elevated superoxide dismutase activity compared to preoperative values.

Conclusion. Uneven blood oxygen saturation with episodes of hyperoxia can be considered as a major risk factor of severe hemolysis after on-pump coronary artery bypass graft surgery. Severe hemolysis is associated with increased superoxide dismutase activity and higher level of thiobarbituric acid reactive substances in erythrocytes, possibly due to elevated $pO_2 (> 200$ mmHg).

Keywords: hemolysis, on-pump coronary artery bypass graft surgery, perfusion, hyperoxia, free radical oxidation, erythrocytes.

Введение

На сегодняшний день искусственное кровообращение (ИК) является неотъемлемой частью сердечно-сосудистой хирургии, позволяя выполнять разнообразные вмешательства на сердце и магистральных сосудах. При этом одной из ключевых проблем перфузиологии до сих пор является травма форменных элементов крови во время ИК, в частности, индукция внутрисосудистого гемолиза [1-5]. Как известно, альтерация эритроцитов в экстракорпоральном контуре опосредуется высокими напряжениями сдвига, турбулентностью потока крови, гипероксией, действием отрицательного и положительного давления, сил гидродинамического удара и поверхностного натяжения; взаи-

модействием крови с синтетической поверхностью аппарата ИК и воздушной фазой. Данные стимулы непосредственно повреждают эритроциты, а также являются триггерами свободно-радикального окисления и активации компонентов системы комплемента, обладающих цитолитическим эффектом, что еще более потенцирует гемолиз [2, 6-8].

В связи с этим большое внимание в кардиохирургии уделяется созданию максимально биосовместимых и физиологичных перфузионных систем, хотя условия операции имеют не меньшее значение [4]. Так, выраженность гемолиза может зависеть от объемной скорости перфузии, интенсивности работы коронарного насоса, времени ИК и степени оксигенации

крови [6-10]. Последний фактор реализует себя через активацию свободнорадикального окисления в эритроцитах, однако не известно, важна ли только степень оксигенации крови или ее режим тоже имеет значение, и какой вклад оксигенация вносит в развитие гемолиза в целом.

Цель исследования

Изучить параметры экстракорпоральной перфузии, особенности интраоперационной оксигенации крови и механизмы свободнорадикального повреждения эритроцитов у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным гемолизом после коронарного шунтирования в условиях ИК.

Материалы и методы

Обследованы 66 мужчин и 7 женщин в возрасте от 49 до 67 лет (средний возраст $59,41 \pm 1,35$ лет), страдающих стенокардией напряжения III-IV функционального класса и недостаточностью кровообращения II-III по NY-НА, перенесших операцию коронарного шунтирования с применением ИК. Хирургическое вмешательство осуществлялось в условиях нормотермии, кристаллоидной кардиopleгии с использованием гипокальциевого гиперкалиевого раствора «Кустодиол» (Германия). Экстракорпоральная перфузия проводилась с помощью аппарата ИК роликового типа производства «Stokert» (Германия) и одноразовых мембранных оксигенаторов «Quadrox» (Швеция). Критериями исключения из исследования служили: пролонгированное ИК более 210 мин, выполнение сочетанных с коронарным шунтированием операций, трансфузия эритроцитарной массы до завершения ИК, отказ от исследования.

Все пациенты были распределены на две группы в зависимости от концентрации свободного гемоглобина в плазме крови после операции: с умеренным гемолизом (гемоглобинемия менее 40 мг/дл, 48 человек) и с выраженным гемолизом (гемоглобинемия 40 мг/дл и более, 25 человек). Уровень свободного гемоглобина в плазме крови 40 мг/дл был выбран в качестве критерия распределения больных, поскольку свыше этой величины у пациентов отмечаются клинические признаки гемолиза (желтуха) [11]. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимыми по функциональному классу стенокардии напряжения и недостаточности кровообращения (в среднем $2,73 \pm 0,12$ и $1,98 \pm 0,14$ соответственно). В качестве условий экстра-

корпоральной перфузии у больных ИБС оценивали длительность ИК и ишемии миокарда, среднюю интенсивность работы коронарного отсоса, экстремальные и средние за операцию значения объемной скорости перфузии, ее температуры, парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) в крови, насыщения гемоглобина кислородом HbO_2 и степени гемодилуции (по величине гематокрита Htc).

Материалом исследования служила гепаринизированная в дозе 50 Ед/мл венозная кровь, взятая непосредственно до операции и через 1 ч после завершения ИК. В плазме крови определяли концентрацию свободного гемоглобина бензидиновым методом [12], в лизате эритроцитов – уровень ТБК-активных продуктов в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [13] и активность супероксиддисмутазы (СОД) в реакции торможения аутоокисления адреналина [14].

Контрольную группу при оценке эритроцитарных показателей составили 14 практически здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами больных ишемической болезнью сердца (ИБС), не имеющих каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других систем органов в стадии обострения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Excel 2013» (лицензия № 00216-40000-00000-AA513). Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения использовали тест Шапиро-Уилка. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследуемых выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента (в независимых выборках) и парного t-критерия Стьюдента (в зависимых выборках). Для оценки статистической значимости отличий между несвязанными выборками с ненормальным распределением вариант использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При исследовании динамики показателей в попарно связанных выборках, имеющих ненормальное распределение, применяли тест Вилкоксона.

Для качественных признаков рассчитывали частоту их встречаемости в популяции: w – выборочную долю и S_w – среднюю ошибку выборочной доли, выраженные в %. Проверку гипотезы о равенстве долей в двух исследуемых

выборках проводили методом угловой трансформации, основанным на ϕ -преобразовании Фишера, с введением поправки Йейтса на непрерывность.

С целью установления взаимосвязей между количественными показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена и проводили регрессионный анализ. Для определения вклада изучаемых факторов в вариабельность резуль- тативного признака использовали двухфакторный дисперсионный анализ. Различия показателей в сравниваемых выборках, коэффициенты корреляции, формулу множественной линейной регрессии и результаты дисперсионного анализа считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Результаты исследований представляли как $M \pm m$ – ошибка среднего арифметического.

Результаты и обсуждение

Измерение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови у больных ИБС обеих групп сравнения показало ее повышение как до, так и после операции по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров (таблица 1). Последнее, очевидно, обусловле-

но влиянием негативных факторов экстракорпоральной перфузии, описанных выше. Усиление внутрисосудистого гемолиза до оперативного вмешательства объясняется изменениями вязкостно-эластических свойств эритроцитов на фоне атеросклеротического процесса, влекущими деструкцию этих клеток в кровотоке [15-17].

После завершения ИК уровень гемоглоби- немии возрастал в обеих группах оперирован- ных лиц, но в большей степени у пациентов с выраженным гемолизом (согласно критерию распределения больных). При этом у данной группы пациентов концентрация свободного гемоглобина в плазме крови в 2,5 раза пре- вышала таковую при умеренном гемолизе (та- блица 1), в то время как время ИК у них было больше (чем в группе сравнения) только на 30% (таблица 2). Следовательно, нельзя объяснить выраженный гемолиз исключительно большей продолжительностью экстракорпоральной пер- фузии. Учитывая, что операция у пациентов обеих групп исследования проводилась с ис- пользованием идентичного оборудования, при- чина повышенного цитолиза эритроцитов мо- жет заключаться в условиях проведения ИК.

Показатели <i>Indicators</i>	Здоровые доноры <i>Healthy blood donors</i>	Больные ИБС с умеренным гемолизом <i>Patients with moderate hemolysis</i>	Больные ИБС с выраженным гемолизом <i>Patients with severe hemolysis</i>
Концентрация свободного гемоглобина в плазме крови, мг/дл <i>Plasma free hemoglobin, mg/dL</i>	7,73±0,64 (n=14)	10,02 ±0,93 $p_k=0,0362$ (n=48)	11,48±1,10 $p_k=0,0280$ (n=25)
		20,91±1,15 $p_k=0,0001$ $p_1=0,0024$ (n=48)	52,18±4,49 $p_k=0,0001$ $p_1=0,0003$ $p_2=0,0041$ (n=25)
Содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах, мкмоль/л <i>Thiobarbituric acid reactive substances in erythrocytes, μmol/L</i>	3,54±0,13 (n=12)	7,28±0,33 $p_k=0,0007$ (n=43)	7,19±0,36 $p_k=0,0009$ (n=20)
		7,25±0,30 $p_k=0,0005$ $p_1=0,7322$ (n=40)	8,78±0,49 $p_k=0,0005$ $p_1=0,0432$ $p_2=0,0486$ (n=22)
Активность супероксид-дисмутазы в эритроцитах, усл. ед./мгHb <i>Superoxide dismutase activity in erythrocytes, arbitrary units/mgHb</i>	2,23±0,20 (n=12)	1,50±0,11 $p_k=0,0008$ (n=41)	1,34±0,12 $p_k=0,0009$ (n=19)
		1,43±0,12 $p_k=0,0006$ $p_1=0,8149$ (n=41)	1,61±0,17 $p_k=0,0057$ $p_1=0,0343$ $p_2=0,3856$ (n=20)

Таблица 1.

Содержание свободного гемоглобина в крови, ТБК-активных продуктов и активность супероксид-дисмутазы в эритроцитах у кардиохирургических больных до (числитель) и после (знаменатель) операции в условиях искусственного кровообращения ($M \pm m$)

Table 1.

Plasma free hemoglobin, level of thiobarbituric acid reactive substances, and superoxide dismutase activity in erythrocytes before (numerator) and after (denominator) on-pump coronary artery bypass graft surgery ($M \pm m$)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТБК – тиобарбитуровая кислота, p_k – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров, p_1 – у кардиохирургических больных до и после операции, p_2 – у больных с умеренным и выраженным гемолизом на аналогичном этапе исследования.

p_k reflects the differences between patients with hemolysis and healthy blood donors
 p_1 reflects the differences before and after on-pump coronary artery bypass graft surgery
 p_2 reflects the differences between the patients with moderate and severe hemolysis

Анализ параметров перфузии выявил различия по степени оксигенации крови во время ИК у пациентов с умеренным и выраженным постперфузионным гемолизом. Так, у больных с выраженным гемолизом при меньшем (чем у пациентов группы сравнения) среднем значении pO_2 в крови за операцию отмечались эпизоды

его резкого увеличения: максимальный уровень pO_2 достоверно превышал таковой у больных с умеренной гемоглобинемией (таблица 2). Вероятно, для инициации выраженного цитолиза эритроцитов во время ИК необходимо лишь кратковременное увеличение pO_2 в крови свыше 200 мм рт. ст.

Таблица 2.

Характеристика перфузиологического этапа операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с умеренным и выраженным гемолизом ($M \pm m$)

Table 2.

Perfusion parameters in patients with moderate and severe hemolysis who underwent on-pump coronary artery bypass graft surgery ($M \pm m$)

Показатель Parameters	Больные ИБС с умеренным гемолизом Patients with moderate hemolysis	Больные ИБС с выраженным гемолизом Patients with severe hemolysis	Достигнутый уровень значимости различий p value
Длительность искусственного кровообращения, мин Duration of cardiopulmonary bypass, min	100,15±2,73 (n=42)	123,10±5,37 (n=23)	$p_2=0,0009$
Длительность ишемии миокарда, мин Duration of cardiac ischemia, min	65,92±5,20 (n=42)	88,74±7,19 (n=23)	$p_2=0,0046$
ОСП средняя, л/мин Mean volumetric perfusion rate, L/min	5,27±0,11 (n=42)	5,21±0,09 (n=23)	$p_2=0,0824$
ОСП максимальная, л/мин Maximum volumetric perfusion rate, L/min	5,38±0,13 (n=42)	5,39±0,11 (n=23)	$p_2=0,0913$
pO_2 среднее, мм рт. ст. Mean pO_2 , mmHg	150,80±5,87 (n=36)	149,18±5,28 (n=20)	$p_2=0,0776$
pO_2 максимальное, мм рт. ст. Maximum pO_2 , mmHg	185,02±7,26 (n=36)	207,54±5,29 (n=20)	$p_2=0,0071$
HbO_2 среднее, % Mean HbO_2 , %	98,34±0,51 (n=36)	98,57±0,26 (n=20)	$p_2=0,0944$
HbO_2 минимальное, % Minimum HbO_2 , %	97,01±0,82 (n=36)	97,20±0,43 (n=20)	$p_2=0,0823$
Hct средний, % Mean hematocrit, %	24,75±1,12 (n=42)	24,53±0,75 (n=23)	$p_2=0,0912$
Hct минимальный, % Minimum hematocrit, %	23,09±0,77 (n=42)	22,88±0,70 (n=23)	$p_2=0,0794$
Температура перфузии средняя, °C Mean perfusion temperature, °C	36,08±0,14 (n=42)	36,12±0,35 (n=23)	$p_2=0,0926$
Температура перфузии минимальная, °C Minimum perfusion temperature, °C	35,44±0,15 (n=42)	35,75±0,27 (n=23)	$p_2=0,0835$
Интенсивность работы коронарного отсоса, мл/мин Intensity of coronary suction, mL/min	650,88±44,53 (n=27)	676,13±49,20 (n=18)	$p_2=0,0524$

Примечание: см. табл. 1, ОСП – объемная скорость перфузии, pO_2 – парциальное давление кислорода в крови, HbO_2 – степень насыщения гемоглобина кислородом, Hct – гематокрит

pO_2 is partial pressure of oxygen in blood, HbO_2 is hemoglobin oxygen saturation

Состояние окислительно-антиокислительно-го баланса эритроцитов у больных ИБС с различной степенью выраженности постперфузионного гемолиза на обоих этапах исследования характеризовалось высокой концентрацией ТБК-активных продуктов и пониженной активностью СОД (таблица 1), что согласуется с данными литературы об активации механизмов свободнорадикального окисления и угнетении системы антиоксидантов в эритроцитах при ИБС [16, 20, 21]. Однако послеоперационная динамика этих показателей отличалась в группах обследованных лиц: у пациентов с умеренной гемоглобинемией содержание ТБК-активных про-

дуктов и активность СОД в эритроцитах после ИК не изменялись, а у больных с выраженным гемолизом – возрастали (таблица 1). Учитывая, что у данных пациентов, в отличие от больных с умеренной гемоглобинемией, после ИК сохраняется низкая дооперационная активность каталазы [22], то спровоцированная неравномерной гипероксией активация СОД, очевидно, вызвала чрезмерную генерацию перекиси водорода, которая слабо утилизировалась каталазой. Это объясняет накопление ТБК-активных продуктов в эритроцитах и деструкцию клеток в сосудистом русле у пациентов с выраженной гемоглобинемией (таблица 1).

Среди других (кроме длительности ИК и величины pO_2) условий перфузии, учитываемых в настоящем исследовании, только время ишемии миокарда отличалось между группами больных в связи с большей продолжительностью ИК у пациентов с выраженным гемолизом, что подтверждает необходимость экстракорпоральной перфузии для выполнения основного этапа операции. Поскольку длительность ИК определяет время ишемии миокарда, эти факторы нельзя рассматривать как независимые причины развития постперфузионной гемоглобинемии. Для анализа механизмов гемолиза мы посчитали логичным из данных двух параметров выбрать длительность ИК как фактор, непосредственно действующий на клетки крови. Другие условия экстракорпоральной перфузии оказались незначительными в детерминации интраоперационного гемолиза, поскольку их показатели не отличались между группами больных с умеренным и выраженным гемолизом (таблица 2). Отсутствие доказательств немаловажной роли коронарного отсоса в патогенезе гемолиза, вероятно, связано с невозможностью в настоящем исследовании оценить объем крови, проходящий через эту систему за время операции. Регистрировалась лишь скорость работы ее насоса, аспирирующего как кровь, так и воздух.

Следовательно, длительность ИК и максимальное значение pO_2 в крови во время операции являются единственными факторами, отличающими условия экстракорпоральной перфузии у больных с умеренным и выраженным гемолизом. Роль этих факторов в механизмах интраоперационного гемолиза подтверждается наличием положительной корреляционной связи концентрации свободного гемоглобина в крови после ИК с его длительностью ($r=0,39$; $p=0,045$) и с максимальным значением pO_2 в крови ($r=0,41$; $p=0,027$). По данным дисперсионного анализа, доля межгрупповой дисперсии постперфузионной гемоглобинемии, обусловленная этими показателями, в общей дисперсии объединенной выборки больных составила 10,81% ($p=0,042$) и 13,35% ($p=0,025$) соответственно, а при анализе их одновременного воздействия – 8,92% ($p=0,063$). Это означает, что оба фактора влияют на выраженность гемолиза в отдельности и практически не потенцируют друг друга.

Выполнение регрессионного анализа позволило найти формулу ($p=0,041$; $n=33$), описывающую зависимость концентрации свободного

гемоглобина в крови после ИК (Y) от его продолжительности и максимального уровня pO_2 в крови во время операции: $Y = -7,57 + 0,20 \times X_{ик} + 0,13 \times X_{pO_2}$, где $X_{ик}$ – длительность ИК, X_{pO_2} – максимальное значение парциального давления кислорода в крови во время операции.

Коэффициент детерминации полученной формулы, равный $R^2=0,20$, показывает, что величина постперфузионной гемоглобинемии на 20% зависит от длительности ИК и максимального уровня pO_2 в крови во время операции. С одной стороны, регрессионный анализ подтверждает важную роль этих двух условий перфузии (в отличие от остальных, таблица 2) в патогенезе интраоперационного гемолиза, позволяет предвидеть величину гемоглобинемии и даже корректировать ее путем модуляции режима оксигенации крови и времени ИК. С другой стороны, невысокий коэффициент детерминации указывает, что интенсивность деструкции эритроцитов в экстракорпоральном контуре определяется не только условиями перфузии. Принимая во внимание идентичность перфузионных систем, используемых у больных с умеренным и выраженным гемолизом, это может означать зависимость степени его выраженности от дооперационного статуса пациента и состояния периферического звена эритрона на момент хирургического вмешательства [23].

Заключение

Среди условий экстракорпоральной перфузии, таких как длительность ИК и ишемии миокарда, интенсивность работы коронарного отсоса, объемная скорость перфузии, ее температура, парциальное давление углекислого газа в крови, степень ее оксигенации и гемодилюции, влияние на выраженность гемолиза оказывают только длительность ИК и максимальное (за время операции) значение pO_2 в крови. Наиболее важным фактором в патогенезе постперфузионного гемолиза при продолжительности перфузии до 3,5 ч является максимальное значение pO_2 в крови, которое определяет величину постперфузионной гемоглобинемии на 13% и при достижении порога свыше 200 мм рт. ст. способствует развитию выраженного гемолиза. Тем не менее, условия перфузии и тип перфузиологического оборудования не могут в полной мере объяснить вариабельность постперфузионной гемоглобинемии, что требует изучения роли иных факторов до- и интраоперационного периода в патогенезе гемолиза при операциях в условиях ИК.

Литература / References:

1. Bokeria LA, Averina TB, Karamatov ASh, Gliantsev SP. One hundred thousand on-pump surgical interventions in Bakulev National Center for Cardiovascular Surgery. *Bulletin of Bakulev National Center for Cardiovascular Surgery*. 2017; 18 (S6): 256. Russian (Бокерия Л.А., Аверина Т.Б., Караматов А.Ш., Глянецев С.П. Сто тысяч операций на сердце в условиях искусственного кровообращения в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; Т. 18, № S6. С. 256).
2. Dement'eva II, Morozov IuA, Charnaia MA, Laptiĭ AV, Gladysheva VG, Savost'ianova NM. Standartization in evaluation of intraoperative hemolysis during cardiac operations under artificial circulation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2010; (4): 75-78. Russian (Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А., Лаптий А.В., Гладьшева В.Г., Савостьянова Н.М. Стандартизация оценки интраоперационного гемолиза при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; № 4. С. 75-78).
3. Kuryashov AA, Plyusch MG, Vasilenko AD, Damirova SK. An association of hemolysis with iron metabolism after cardiopulmonary bypass. *Bulletin of Bakulev National Center for Cardiovascular Surgery*. 2017; 18 (S6): 178. Russian (Куряшов А.А., Плющ М.Г., Василенко А.Д., Дамирова С.К. Связь гемолиза с метаболизмом железа после искусственного кровообращения // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2017; Т. 18. № S6. С. 178).
4. Passaroni AC, Silva MA, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015; 30 (2): 235-245.
5. Vermeulen Windsant IC, Hanssen JS, Buurman WA, Jacobs MJ. Cardiovascular surgery and organ damage: Time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 142 (1): 1-11.
6. Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17 (8): 272-278.
7. McDonald CI, Fraser JF, Coombes JS, Fung YL. Oxidative stress during extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 46 (6): 937-943.
8. Vercamest L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. 2008; 40 (4): 257-267.
9. Carvalho Filho EB, Marson FA, Costa LN, Antunes N. Vacuum-assisted drainage in cardiopulmonary bypass: advantages and disadvantages. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014; 29 (2): 266-271.
10. Fudulu D, Angelini G. Oxidative Stress after Surgery on the Immature Heart. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 1971452.
11. Dutkevich IG. Strategy of the emergent diagnostics and therapy of hemolytic posttransfusion complications. *Grekov Bulletin of Surgery*. 2007; 166 (6): 77-80. Russian (Дуткевич И.Г. Тактика экстренной диагностики и лечения гемолитических гемотрансфузионных осложнений // Вестник хирургии. им. И.И. Грекова. 2007; Т.166, № 6. С. 77-80).
12. Kozlovskiy VI, Akulenok AV, Bykovskiy PP, Nikolaykin SV. Prospects of using benzidine method to determine serum or plasma free hemoglobin in clinical practice. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2009; 8(3): 53-60. Russian (Козловский В.И., Акуленок А.В., Быковский П.П., Николайкин С.В. Перспективы использования в клинической практике бензидинового метода определения свободного гемоглобина в крови // Вестник ВГМУ. 2009; Т. 8. № 3. С. 53-60).
13. Kamyshnikov VS. Reference Book on Clinical and Biochemical Tests and Laboratory Diagnostics. Moscow: MEDpress-inform, 2009. 896 p. Russian (Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: «МЕДпресс-информ», 2009. 896 с.).
14. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972; 247 (10): 3170-3175.
15. Dygaiy AM, Kotlovskiy MYu, Kiritchenko DA, Yakimovitch IYu, Tereshina DS, Kotlovskiy YuV, et al. The fatty acids of membranes of erythrocytes in women with ischemic heart disease under effect of statins. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014; 59 (3): 42-47. Russian (Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А., Якимович И.Ю., Терешина Д.С., Котловский Ю.В. и др. Жирные кислоты мембран эритроцитов у женщин с ишемической болезнью сердца при действии статинов // Клиническая лабораторная диагностика. 2014; Т.59, № 3. С. 42-47).
16. Novitskiy VV, Ryazantseva NV, Stepova EA. Physiology and pathophysiology of erythrocytes. Tomsk: Tomsk University Press, 2004. 202 p. Russian (Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с.).
17. da Silva Garrote-Filho M, Bernardino-Neto M, Penha-Silva N. Influence of Erythrocyte Membrane Stability in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19 (4): 17.
18. Kuzmenko DI, Serebrov VYu, Udintsev SN. Free radical lipid oxidation, active oxygen species and antioxidants: a role in the physiology and pathology of the cell. Tomsk Polytechnic University, 2007. 214 p. Russian (Кузьменко Д.И., Серебров, В.Ю., Удинцев С.Н. Свободнорадикальное окисление липидов, активные формы кислорода и антиоксиданты: роль в физиологии и патологии клетки. Томск: Изд-во Томского политехнического ун-та. 2007. 214 с.).
19. Menschikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publishing House, 2008. 284 p. Russian (Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: «Сибирское университетское издательство», 2008. 284 с.).
20. Gheddouchi S, Mokhtari-Soulimane N, Merzouk H, Bekhti F, Soulimane F, Guermouche B, et al. Low SOD activity is associated with overproduction of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome. *Nitric Oxide*. 2015; 49: 40-46.
21. Goncharov NV, Avdonin PV, Nadeev AD, Zharkikh IL, Jenkins RO. Reactive oxygen species in pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2015; 21 (9): 1134-1146.
22. Chumakova SP, Shipulin VM, Urazova OI, Novitskiĭ VV, Amrisheva ZK, Mal'tseva IV, et al. Antioxidant potential of erythrocytes and blood plasma in coronary patients with moderate and marked hemolysis after operations under artificial circulation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2012; 5 (6): 95-99. Russian (Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., Новицкий В.В., Амришева З.К., Мальцева И.В. и др.

Антиоксидантный потенциал эритроцитов и плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца с умеренным и выраженным гемолизом после операций с искусственным кровообращением // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; Т.5, № 6. С. 95-99).

23. Chumakova SP, Urazova OI, Novitskiy VV, Shipulin VM, Maltseva IV, Hohlov OA, et al. Factors of intravascular

hemolysis in cardiosurgical patients after cardiopulmonary bypass procedures. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 7: 15-19. Russian (Чумакова С.П., Уразова О.И., Новицкий В.В., Шипулин В.М., Мальцева И.В., Хохлов О.А. и др. Факторы внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных после операций с искусственным кровообращением // Вестник РАМН. 2012; № 7. С. 15-19).

Сведения об авторах

Чумакова Светлана Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных тестов, статистическая обработка результатов, их интерпретация, анализ историй болезней пациентов, участие в написании статьи.

Шипулин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия.

Вклад в статью: выполнение операций коронарного шунтирования, консультирование соавторов по вопросам перфузиологии и кардиохирургии, анализ данных.

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, участие в написании статьи.

Новицкий Вячеслав Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Вклад в статью: консультирование соавторов по гематологическим аспектам исследования, корректировка текста статьи.

Бармина Светлана Эдуардовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

Вклад в статью: поиск и анализ литературы, консультирование соавторов по биохимическим методам исследования.

Корреспонденцию адресовать:

Чумакова Светлана Петровна
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
E-mail: Chumakova_S@mail.ru

Выражение признательности: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (соглашение №12-04-31655\12) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (договор №14.W02.18.2690-НШ).

Статья поступила: 12.02.18г.

Принята к печати: 01.03.18г.

Authors

Prof. Svetlana P. Chumakova, MD, PhD, Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data; performed the experiments; wrote the manuscript.

Prof. Vladimir M. Shipulin, MD, PhD, Research Supervisor of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: performed the surgery; analyzed the data.

Prof. Olga I. Urazova, MD, PhD, Head of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; analyzed the data; wrote the manuscript.

Prof. Viatcheslav V. Novitskiy, MD, PhD, Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: wrote the manuscript.

Dr. Svetlana E. Barmina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Contribution: searched and analyzed the literature; wrote the manuscript.

Corresponding author:

Dr. Svetlana P. Chumakova,
2 Moskovskiy Tract, Tomsk, 634050, Russian Federation
E-mail: Chumakova_S@mail.ru

Acknowledgements: the reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research according to the research project № 12-04-31655 and by the grant of the President of the Russian Federation for State Support of the Leading Scientific Schools of the Russian Federation (№14.W02.18.2690-SS).