

**PubMed Record:**

[The experience of the application of ascorbinic acid as antioxidant after coronary artery surgery with use of cardiopulmonary bypass].

**Rebrova TIu, Shipulin VM, Afanas'ev SA, Vorob'eva EV, Kiiko OG.**

Kardiologia. 2012;52(7):73-6.

PMID: 22839718

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22839718>

**Location of the Russian paper:**

<http://www.medvestnik.ru/library/article/2904>

**Scanned Russian version is available at:**

[http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/CAF/Rebrova\\_2012\\_Rus.pdf](http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/CAF/Rebrova_2012_Rus.pdf)

Translation of this paper was arranged by Harri Hemilä in May 2015

[harri.hemila@helsinki.fi](mailto:harri.hemila@helsinki.fi)

<http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/>

**English translation available at:**

<http://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/T12.pdf>

## **Опыт применения аскорбиновой кислоты как антиоксиданта у пациентов после операции коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения**

Реброва Т.Ю., Шипулин В.М., Афанасьев С.А., Воробьева Е.В., Кийко О.Г.

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, 634012 Томск, ул. Киевская, 111а

Исследовали роль оксидантного стресса в развитии нарушений ритма в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования и возможность их предупреждения с помощью препаратов аскорбиновой кислоты. Показано, что использование  $\beta$ -адреноблокаторов лишь в 80% случаев позволяет предупредить развитие аритмий в 1-е сутки после операции. Пациенты с развившимися нарушениями ритма сердца характеризовались высокими показателями перекисного окисления липидов (ПОЛ) и существенными изменениями активности антиокислительного фермента каталазы. Использование аскорбиновой кислоты на этапе подготовки пациентов к операции и в первые сутки после нее позволяло эффективно сдерживать развитие оксидантного стресса и нарушений сердечного ритма. Сделано заключение, что включение аскорбиновой кислоты в состав медикаментозной терапии больных с ишемической болезнью сердца может быть рекомендовано для предупреждения развития нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, перекисное окисление липидов

Одно из наиболее частых осложнений, возникающих после хирургического лечения коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), — нарушение ритма сердца [1, 2]. В этой связи примечателен вывод, сделанный Л.А. Бокерия, о том, что прямая реваскуляризация миокарда позволяет устранить нарушения ритма лишь у небольшого числа пациентов [3]. Основной пик нарушений ритма сердца приходится на первые 3 сут после операции [4], в дальнейшем синусовый ритм восстанавливается. Согласно данным литературы, у пациентов с послеоперационными нарушениями ритма сердца, в частности, с фибрилляцией предсердий, 30-дневная и 6-месячная выживаемость заметно ниже, чем без осложнений [5]. Для предупреждения подобных осложнений рекомендовано использовать антиаритмические препараты, в частности,  $\beta$ -адреноблокаторы. Однако они не всегда эффективны, поскольку практически все антиаритмические препараты способны оказывать проаритмогенное действие [6, 7].

Многочисленные выявления нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде могут быть отражением метаболических нарушений, возникающих в клетках сердечной мышцы [4]. Экспериментально установлено, что одним из механизмов поражения сердечной мышцы при ишемическом и реперфузионном воздействии является неконтролируемое перекисное окисление липидов (ПОЛ), ведущее к нарушению структуры и функции клеточных мембран [8, 9].

Цель данной работы — оценить роль оксидантного стресса в развитии нарушений ритма сердца в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования и возможность их предупреждения препаратами аскорбиновой кислоты.

## Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов (мужчины) с хронической формой ИБС, госпитализированных в НИИ кардиологии СО РАМН. Всем пациентам было рекомендовано хирургическое лечение. Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 сопоставимые группы: основную и контрольную. Краткая клиническая характеристика групп обследованных больных представлена в табл. 1. Все пациенты до операции и после нее получали стандартную базовую терапию, включающую  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, ателолол). У пациентов основной группы базовая терапия была дополнена аскорбиновой кислотой. Ее использовали в форме водорастворимых таблеток по 1 г по следующей схеме: 2 г вечером перед операцией и по 1 г 2 раза в сутки в течение 5 дней после операции.

### 1. Клиническая характеристика групп обследованных больных

Показатель	Группа контроля	Основная группа	<i>p</i>
Число больных	20	20	
Мужчины, %	100	100	
Средний возраст, годы	61±6,6	56,4±6,7	0,68
Стенокардия II ФК, %	21	19	0,88
Стенокардия III ФК, %	79	81	0,88
Нестабильная стенокардия, %	17	11	0,49
ХСН II ФК по классификации NYHA, %	78	75	0,78
ХСН III ФК по классификации NYHA, %	22	25	0,78
Постинфарктный кардиосклероз, %	61	57	0,79
Гиперхолестеринемия, %	78	75	0,78
Ожирение I—II степени, %	30	32	0,89
Артериальная гипертония II—III степени, %	83	89	0,49
Сахарный диабет, %	17	28	0,35
Курение, %	39	53	0,31
Сочетанные артериопатии (стенозы >50%), %	43	46	0,83
Длительность ИК, мин	104,7±27,9	107,3±39,9	0,67
Длительность ишемии, мин	68,6±24,3	72,2±26,2	0,65
Количество шунтов	3,0±1,2	3,2±1,0	0,59

*Примечание.* ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; NYHA — классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца; ИК — искусственное кровообращение.

Контроль за нарушением ритма сердца у пациентов в пред- и послеоперационный период осуществляли путем мониторинга электрокардиограммы при помощи монитора Siemens SC 9000.

Перед приемом аскорбиновой кислоты, а также на 1-е и 5-е сутки после операции у всех

пациентов брали образцы венозной крови. Полученную из них плазму замораживали и хранили при температуре жидкого азота. Биологические образцы использовали для оценки интенсивности оксидантного стресса, о которой судили по концентрации диеновых конъюгатов (ДК) [10] и активности антиоксидательного фермента каталазы [11].

Сравнение полученных данных выполняли с использованием критерия Манна—Уитни и  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты определения концентрации ДК и активности каталазы в плазме крови рассматриваемых групп пациентов представлены в табл. 2. Согласно полученным данным, по исходным представленным показателям сформированные нами группы значимо не различались. Этот результат хорошо согласуется с данными табл. 1 и представлением о том, что формирование ИБС сопровождается активацией ПОЛ в миокарде и крови пациентов [12]. Однако в послеоперационном периоде динамика концентрации ДК и активности каталазы в исследуемых группах пациентов различалась. Так, в контрольной группе концентрация ДК в плазме крови через 24 ч и через 5 сут после операции достоверно значимо не изменялась. У пациентов, получавших аскорбиновую кислоту, через 24 ч после операции отмечено достоверно значимое снижение концентрации ДК по сравнению с исходной в группе. Поскольку ДК являются первичными продуктами ПОЛ [13], снижение их концентрации можно рассматривать как признак того, что использование аскорбиновой кислоты блокирует развитие оксидантного стресса на начальных стадиях его развития. В естественных условиях процесс ПОЛ находится под постоянным контролем антиоксидантной системы организма. В условиях хронической формы ИБС с повторяющимися эпизодами ишемии и реперфузии происходит истощение отдельных антиоксидантов [8], что может отрицательно отражаться на эффективности сдерживания ПОЛ в условиях острого ишемического воздействия. Действительно, ранее нами было показано, что у больных ИБС с тяжелой сердечной недостаточностью снижается уровень эндогенных жирорастворимых антиоксидантов [14].

## 2. Показатели активности каталазы и концентрации диеновых конъюгатов в плазме крови кардиохирургических пациентов

Этап исследования	Группа контроля (n=20)	Основная группа (n=20)	<i>p</i>
<b>Каталаза</b>			
До операции (1)	16,7±6,8 <i>p</i> <sub>1_2</sub> =0,009	17,7±9,1 <i>p</i> <sub>1_2</sub> =0,78	0,24
24 ч после операции (2)	36,1±6,7 <i>p</i> <sub>2_3</sub> =0,003	23,8±6,4 <i>p</i> <sub>2_3</sub> =0,31	0,02
5-е сутки после операции (3)	25,8±5,6 <i>p</i> <sub>3_1</sub> =0,53	18,0±4,1 <i>p</i> <sub>3_1</sub> =0,39	0,36
<b>Диеновые конъюгаты</b>			
До операции (1)	2,7 ±0,87 <i>p</i> <sub>1_2</sub> =0,041	2,96 ±1,09 <i>p</i> <sub>1_2</sub> =0,0007	0,49
24 ч после операции (2)	2,16±0,58 <i>p</i> <sub>2_3</sub> =0,87	1,77 ±0,97 <i>p</i> <sub>2_3</sub> =0,13	0,08
5-е сутки после операции(3)	2,15±0,59 <i>p</i> <sub>3_1</sub> =0,41	2,2±1,31 <i>p</i> <sub>3_1</sub> =0,001	0,51

*Примечание.* *p*<sub>1—2</sub> — достоверность различий между показателями в группе до операции и через 24 ч после операции; *p*<sub>2—3</sub> — достоверность различий между показателями в группе через 24 ч и на 5-е сутки после операции; *p*<sub>3—1</sub> — достоверность различий между показателями в группе до операции и на 5-е сутки после операции.

Для оценки состояния антиоксидантной системы у пациентов исследуемых групп и ее реакции в процессе терапии аскорбиновой кислотой мы определяли активность каталазы — основного фермента антиоксидантной защиты.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, активность каталазы на дооперационном этапе у пациентов рассматриваемых групп достоверно не различалась. По прошествии 24 ч после операции у пациентов контрольной группы мы выявили значимое, более чем в 2,1 раза, повышение активности этого фермента. На 5-е сутки активность каталазы снизилась, но по-прежнему оставалась выше, чем до операции. Такая направленность изменений активности одного из основных антиоксидантных ферментов может расцениваться как показатель компенсаторного напряжения системы антиоксидантов в ответ на ишемическое и реперфузионное воздействие, которому была подвергнута сердечная мышца в ходе хирургического вмешательства. При этом увеличение активности каталазы дает основание утверждать, что эндогенная антиоксидантная система пациентов, включенных в исследование, во всяком случае, ее ферментативная составляющая, сохраняет

функциональный резерв.

У пациентов основной группы на протяжении всего периода исследования нами не отмечено значимых изменений активности каталазы. Вероятно, что такая динамика изменения ферментативной активности каталазы в этой группе может быть обусловлена повышением антиоксидантной устойчивости организма в результате применения препарата аскорбиновой кислоты.

В настоящее время патогенез реперфузионных аритмий, в том числе возникающих после хирургического лечения ИБС с использованием техники искусственного кровообращения, связывают с проявлением «кислородного парадокса» и, как следствие, патологической активацией процессов ПОЛ [1, 2, 4].

Представленные данные дают основание считать, что применение аскорбиновой кислоты позволяет если не предотвратить, то существенно снизить активацию ПОЛ в результате ишемического и реперфузионного воздействия на миокард. В этих условиях вполне оправданно ожидать меньшую выраженность нарушений ритма сердца, обусловленных перенесенной его остановкой. Действительно, по нашим данным, в контрольной группе восстановление коронарного кровотока в 20% случаев (4 больных) сопровождалось развитием фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде. В группе пациентов, получавших аскорбиновую кислоту, частота возникновения фибрилляций предсердий была достоверно меньше ( $\chi^2=4,11$ ;  $p=0,04$ ) и наблюдалась только в 5% случаев (один больной). Столь выраженное снижение частоты нарушений сердечного ритма у пациентов основной группы свидетельствует о повышении электрической стабильности миокарда в послеоперационном периоде.

Вероятно, снижение интенсивности свободно-радикальных процессов в результате приема аскорбиновой кислоты положительно отразилось на структурно-функциональном состоянии мембран кардиомиоцитов. Так, согласно существующим представлениям, кардиопротекторное действие антиоксидантов связывают с сохранением химического состава липидного бислоя и функции ионных каналов клеточных мембран [15].

## **Заключение**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использованная нами схема применения аскорбиновой кислоты позволяет достаточно эффективно сдерживать развитие оксидантного стресса при хирургическом лечении ишемической болезни сердца с использованием аппарата искусственного кровообращения. Однако для решения вопроса о целесообразности включения аскорбиновой кислоты в состав медикаментозной терапии таких пациентов с целью предупреждения нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде необходимо проведение дальнейших клинических и лабораторных исследований.