

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПРОБЛЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ПРЕДИКЦИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СОБЫТИЙ

М. В. Шерешнева¹ ✉, М. В. Ильин^{1,2}

¹ Областная клиническая больница, г. Ярославль, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия

В области кардиохирургии аспект информированности и согласия пациента на проведение операции представляется проблематичным, ведь не имеющему медицинских знаний больному трудно представить себе процессы, происходящие в организме или последствия воздействия на эти процессы. В связи с этим предоставление врачом всей полноты информации является частью безопасной стратегии хирургического вмешательства. Проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование в группе, состоящей из 89 больных стабильной ишемической болезнью сердца. Установлено, что высокая скорость окисления крови является независимым предиктором развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде при проведении шунтирования коронарных артерий. Определение скорости окисления крови является одним из инструментов управления рисками при выполнении кардиохирургического вмешательства, начиная с этапа предоперационной подготовки, который представляется оптимальным для реализации безопасной стратегии, включая психологическую и медикаментозную поддержку пациента, направленную на предотвращение развития когнитивных нарушений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиохирургия, безопасность, окислительный стресс

Вклад авторов: М. В. Шерешнева — обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, формулирование темы исследования, определение его цели и задач, лабораторное исследование показателей индуцированного окисления крови, математико-статистическая обработка данных, формулирование выводов; М. В. Ильин — разработка программы исследования, формулирование темы исследования, определение цели и задач исследования, математико-статистическая обработка данных, формулирование выводов.

Соблюдение этических стандартов: исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. До включения в исследование пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Владимировна Шерешнева
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; m.shereshneva@yandex.ru

Статья поступила: 26.11.2023 **Статья принята к печати:** 21.01.2024 **Опубликована онлайн:** 29.02.2024

DOI: 10.24075/medet.2023.034

ETHICAL ASPECTS, SAFETY ISSUES OF CARDIAC SURGERY AND PREDICTION OF ADVERSE EVENTS

Shereshneva MV¹ ✉, Ilyin MV^{1,2}

¹ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

In cardiac surgery, patient's awareness and consent to surgery are problematic as due to the lack of previous medical background a patient can't understand the processes occurring in the body and effects of exposure on them. Thus, provision of sufficient information by a doctor is a part of safe surgical strategy. An open randomized prospective trial involving 89 patients with stable coronary artery disease (CAD) was conducted. High rate of blood oxidation is believed to be an independent predictor of cognitive dysfunction development during the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG). Determination of blood oxidation rate is a tool of risk management during cardiac surgery starting from the stage of preoperative preparation, which is optimal to implement a safe strategy, including psychological and drug-induced support of the patient aimed at prevention of cognitive disturbances.

Key words: coronary artery disease, cardiac surgery, safety, oxidative stress

Author contribution: Shereshneva MV - review of actual Russian and foreign literature related to the examined issue, identification of the study subject, determination of the goal and objectives, laboratory examination of induced blood oxidation values, mathematical and statistical data processing, making conclusions; Ilyin MV — development of study program, formulation of the study subject, determination of goal and objectives, mathematical and statistical data processing, making conclusions.

Compliance with ethical standards: the study underwent ethical expertise and was approved by the Ethics Committee of the Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Prior to inclusion, the patients were explained the study goals and objectives in detail, and a voluntary informed consent was obtained.

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina V. Shereshneva
Revolutsionnaya Str., bld. 5, Yaroslavl 150000, Russia; m.shereshneva@yandex.ru

Received: 26.11.2023 **Accepted:** 21.01.2024 **Published online:** 29.02.2024

DOI: 10.24075/medet.2023.034

Кардиохирургическая операция представляет собой серьезный этап в жизни пациента, исходы которого во многом определяются его психологическим настроением, информированностью и поведением на раннем этапе реабилитации. Известны ассоциации между психологическими факторами и интенсивностью болевых ощущений в послеоперационном периоде, качеством жизни, исходами хирургического

вмешательства [1]. Хотя следование правилам медицинской этики всегда было частью кардиохирургической практики, этические соображения лишь недавно стали ее важным компонентом. Такие вопросы, как информированное согласие, конфликт интересов и профессиональное саморегулирование, среди многих других, все чаще привлекают внимание кардиологов и кардиохирургов [2].

В связи с высокими достижениями биологической и медицинской науки и внедрением новых медицинских технологий врач в исключительных случаях вынужден принимать решения, которые входят в противоречие с нормами классической медицинской этики. Большое внимание к правам личности, в том числе к правам пациента, привело к новому пониманию сути взаимоотношений в диаде «врач–больной», что стало предпосылкой к возникновению и развитию биомедицинской этики — соединению биологических знаний и человеческих ценностей [3].

Одними из ключевых моментов, определяющих течение послеоперационного периода и прогноз, являются приверженность терапии и информированность больного в отношении факторов риска возможных осложнений. В связи с этим обсуждение с пациентом вопросов, касающихся медикаментозной поддержки и определения риска хирургического вмешательства на этапе подготовки к операции, позволит ему принять решение о согласии на проведение операции, а коррекция психоэмоциональных расстройств даст возможность для управления психоэмоциональным состоянием, повышения приверженности и улучшения прогноза [4].

Проведенные ранее исследования демонстрируют достоверное уменьшение выраженности тревожного, ипохондрического и сенситивного типов отношения к болезни, а также уменьшение выраженности непродуктивных копинг-стратегий и снижение уровня депрессии у пациентов после коронарного шунтирования на фоне периоперационного психологического сопровождения и раннего начала физической реабилитации [5]. Согласно имеющимся данным, именно преобладание продуктивных копинг-стратегий ассоциируется с лучшей приверженностью терапии пациентов с ИБС при коронарном шунтировании, в то время как непродуктивный копинг характерен для пациентов с низкой комплаентностью [6].

В настоящее время число проводимых плановых вмешательств по прямой реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца продолжает неуклонно расти. Несмотря на улучшение техники выполнения операции коронарного шунтирования и увеличение количества операций без искусственного кровообращения, сохраняется высокий риск развития периоперационных осложнений [7]. Прогнозирование и количественная оценка вероятности развития неблагоприятных событий при проведении

шунтирования коронарных артерий становится важным элементом психологической подготовки больного к операции.

Целью настоящего исследования было определение предикторов неблагоприятных событий при проведении операции коронарного шунтирования в контексте повышения психологической готовности пациента к хирургическому вмешательству.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (г. Ярославль). Работа включена в программу научных исследований ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, прошла этическую экспертизу. Обследованы 89 больных стабильной ишемической болезнью сердца в возрасте $58,1 \pm 8,3$, в том числе 70 мужчин в возрасте $57,8 \pm 8,2$ лет и 19 женщин в возрасте $63,9 \pm 6,9$ лет. Контрольную группу составили 24 относительно здоровых донора, из них 9 (37,5%) мужчин и 15 (62,5%) женщин, в возрасте $50,0 \pm 9,0$ лет. Диагноз ИБС подтвержден результатами клинического обследования, нагрузочных тестов, данными коронароангиографии. Медикаментозное лечение соответствовало актуальным клиническим рекомендациям.

Оценка показателей индуцированного окисления крови проводилась на биологическом кислородном мониторе YSI 5300 (Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc., США). Свободнорадикальное окисление компонентов крови индуцировалось водорастворимым индуктором ААРН (2,2'-азобис (2-амидино-пропан) дигидрохлорид). По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определяли скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с; время периода инициации (Т), мин; начальную скорость окисления крови (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с; максимальную скорость окисления крови (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с; конечную скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с; коэффициент окислительной активности (K_A), %.

Для выявления (скрининга) и оценки тяжести послеоперационной когнитивной дисфункции использовался тест Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein M. F. и соавт., 1975). Когнитивные функции оценивались после нивелирования эффектов анестезии.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей индуцированного окисления крови в группе больных ИБС

Показатель	Контроль	ИБС	p
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	2,07 (1,8; 2,3)	0,049
Время периода инициации (Т), мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,97 (0,67; 1,34)	0,001
Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,29 (2,5; 4,83)	0,0001
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,5 (2,76; 4,83)	0,001
Конечная скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	2,03 (1,76; 2,33)	0,28
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	5,89 (-11,0; 22,7)	40 (15,65; 55,5)	0,0001

Таблица 2. Влияние скорости окисления крови (V_{ox}) на развитие когнитивной дисфункции у больных ИБС в послеоперационном периоде

	Multiple — R	Multiple — R ²	Adjusted — R ²	SS — Model	df — Model	MS — Model	F	p
Когнитивная дисфункция	0,34	0,12	0,10	0,33	1	0,33	8,80	0,004

с использованием критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса и Шапиро–Уилка. Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Исследование вида зависимости признака от одного или нескольких других признаков проводилось на основании логистического регрессионного анализа. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнительного анализа показателей индуцированного окисления крови в группе больных ИБС представлены в таблице 1.

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по сравнению с группой контроля наблюдались более высокие показатели скорости окисления крови ($2,07 > 1,9$; $p = 0,049$), более короткий период инициации ($0,97 < 1,91$; $p = 0,001$), более высокая инициальная скорость окисления крови ($3,29 > 2,11$; $p = 0,0001$), более высокая максимальная скорость окисления крови ($3,5 > 2,54$; $p = 0,001$), более высокий коэффициент окислительной активности ($40,0 > 5,89$, $p = 0,0001$).

Результаты анализа влияния показателей индуцированного окисления крови на развитие когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 2.

При проведении логистического регрессионного анализа доказано влияние скорости окисления крови на развитие когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде ($p = 0,004$). Пациенты с высокой скоростью окисления крови представляют группу риска развития когнитивной дисфункции при проведении шунтирования коронарных артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Окислительный стресс является компонентом нейровоспалительного процесса, выступающего общим звеном нейродегенеративных болезней [8]. В ряде крупных исследований доказано существование стойкой взаимосвязи окислительного стресса и развития нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезни Альцгеймера [9, 10]. Установлено, что пациенты с депрессивными расстройствами также демонстрируют скомпрометированный оксидативный статус [11]. Низкая антиоксидантная активность плазмы ассоциирована с большей площадью очага у пациентов с ишемическим инсультом [12]. Низкая антиоксидантная активность плазмы является независимым предиктором развития делирия в послеоперационном периоде шунтирования коронарных артерий [13].

Проведенные исследования акцентируют внимание на патогенезе ассоциированных с развитием деменции нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. Механизм, лежащий в основе транзиторных нейрокогнитивных нарушений

после оперативных вмешательств, изучен недостаточно. Окислительный стресс и нарушения процессов аутофагии, возникающие при проведении кардиохирургического вмешательства в рамках феномена ишемии-реперфузии, являются неотъемлемым патогенетическим звеном системного воспаления, которое, предположительно, находится в тесной связи с развитием нейрокогнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Вместе с развивающейся дисфункцией митохондрий, патологической агрегацией белков, нарушением метаболизма нейротрансмиттеров и воспалением это приводит к гибели нейронов [14].

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к окислительному стрессу, прежде всего из-за высокой метаболической активности и относительно слабой эндогенной антиоксидантной защиты. Другим немаловажным фактом является влияние окислительного стресса на токи ионов Ca^{2+} , контролирующей двунаправленную синаптическую передачу. Повышение внутриклеточного содержания катионов кальция опосредованно может приводить к угнетению митохондриального дыхания и накоплению свободных радикалов, повреждающих клеточные структуры [15].

Таким образом, транзиторные нарушения оксидативного статуса, наблюдаемые в условиях кардиохирургического вмешательства, воздействуя на чувствительную к нарушениям гомеостаза нервную систему, приводят к временным нейрокогнитивным расстройствам. В данном случае влияние окислительного стресса является недостаточно продолжительным для возникновения стойкого дегенеративного процесса.

ВЫВОДЫ

Высокая скорость окисления крови является независимым предиктором развития когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде при проведении шунтирования коронарных артерий.

Определение скорости окисления крови является одним из инструментов управления рисками при выполнении кардиохирургического вмешательства, начиная с этапа предоперационной подготовки, который представляется оптимальным для реализации безопасной стратегии, включая психологическую и медикаментозную поддержку пациента, направленную на предотвращение развития когнитивных нарушений.

Появление новых медицинских технологий способствует развитию этической мысли в мире, когда к изначально главному нравственному принципу медицины, сохранению человеческой жизни, присоединяются другие, связанные с правом человека самому распоряжаться своей жизнью, а также иметь полную информацию не только о состоянии здоровья, но и о прогнозе заболевания, что, в том числе, связано с безопасностью кардиохирургического вмешательства и предикцией развития неблагоприятных событий.

Литература

1. Солодухин А. В., Трубникова О. А., Яницкий М. С., Серый А. В., Барбараш О. Л. Клинико-психологическая характеристика пациентов с ИБС перед подготовкой к коронарному шунтированию в зависимости от их психоэмоционального статуса. *Лечащий врач*. 2017; 11: 76–79.
2. Kavarana MN, Sade RM. Ethical issues in cardiac surgery. *Future Cardiol*. 2012; 8(3): 451–65.
3. Мжаванадзе Н. Д. Социально-психологические аспекты профессиональной деятельности сердечно-сосудистого хирурга. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. 2015; № 3(10): 53–58.
4. Аргунова Ю. А., Барбараш О. Л. Оптимизация подготовки пациента к кардиохирургическому вмешательству. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 2(16): 171–177.
5. Таран И. Н., Солодухин А. В., Аргунова Ю. А., Помешкина С. А., Барбараш О. Л. Функциональный и психологический статус пациентов после коронарного шунтирования: эффекты ранней реабилитации с аэробными физическими нагрузками и периоперационного психологического сопровождения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021; 14(3): 164–170.
6. Помешкина С. А., Беззубова В. А., Солодухин А. В., Серый А. В., Ардашова Н. Ю. Связь приверженности к терапии с показателями психологического статуса пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Доктор.Ру*. 2017; 134(5): 36–41.
7. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Сприкут А. А., Станкевич Д. И., Поддубская Е. А., Персиянова-Дуброва А. Л. Преабилитация как важный этап перед кардиохирургическими вмешательствами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 99–106.
8. Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *J. Immunology and cell biology*. 2020; 98: 28–41.
9. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *J. Nature reviews. Neuroscience*. 2019; 20(3): 148–160.
10. Song T, Song X, Zhu C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *J. Ageing research reviews*. 2021; 72: 101503.
11. Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *J. Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 164–175.
12. Leinonen JS, Ahonen JP, Lönnrot K, et al. Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *J. Stroke*. 2000; 31(1): 33–39.
13. Kaźmierski J, Miler P, Pawlak A, et al. Oxidative stress and soluble receptor for advanced glycation end-products play a role in the pathophysiology of delirium after cardiac surgery. *J. Scientific reports*. 2021; 11(1): 23646.
14. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, et al. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *J. International journal of molecular sciences*. 2019; 20(23): 6055.
15. Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biology*. 2018; 15: 490–503.

References

1. Solodukhin AV, Trubnikova OA, Yanitskiy MS, Seryy AV, Barbarash OL. Kliniko-psikhologicheskaya kharakteristika patsiyentov s IBS pered podgotovkoy k koronarному shuntirovaniyu v zavisimosti ot ikh psikhоemotsional'nogo statusa. *Lechashchiy vrach*. 2017; 11: 76–79. Russian.
2. Kavarana MN, Sade RM. Ethical issues in cardiac surgery. *Future Cardiol*. 2012; 8(3): 451–65.
3. Mzhavanadze ND. Sotsial'no-psikhologicheskkiye aspekty professional'noy deyatel'nosti serdechno-sosudistogo khirurga. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'ye, adaptatsiya, razvitiye*. 2015; № 3(10): 53–58. Russian.
4. Argunova YuA, Barbarash OL. Optimizatsiya podgotovki patsiyenta k kardiokhirurgicheskomu vmeshatel'stvu. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2023; 2(16): 171–177. Russian.
5. Taran IN, Solodukhin AV, Argunova YuA, Pomeskina SA, Barbarash OL. Funktsional'nyy i psikhologicheskyy status patsiyentov posle koronarного shuntirovaniya: efekty ranney reabilitatsii s aerobnymi fizicheskimi nagruzkami i perioperatsionnogo psikhologicheskogo soprovozhdeniya. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2021; 14(3): 164–170. Russian.
6. Pomeskina SA, Bezzubova VA, Solodukhin AV, Seryy AV, Ardashova NYu. Svyaz' priverzhennosti k terapii s pokazatelyami psikhologicheskogo statusa patsiyentov, perenessikh aortokoronarnoye shuntirovaniye. *Doktor.Ru*. 2017; 134(5): 36–41. Russian.
7. Bubnova MG, Aronov DM, Sprikut AA, Stankevich DI, Poddubskaya YeA, Persyanova-Dubrova AL. Preablitatsiya kak vazhnyy etap pered kardiokhirurgicheskimi vmeshatel'stvami. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 99–106. Russian.
8. Webers A, Heneka MT, Gleeson PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunology and cell biology*. 2020; 98: 28–41.
9. Butterfield, DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature reviews. Neuroscience*. 2019; 20(3): 148–160.
10. Song T, Song X, Zhu C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing research reviews*. 2021; 72: 101503.
11. Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51: 164–175.
12. Leinonen JS, Ahonen JP, Lönnrot K, et al. Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke. *Stroke*. 2000; 31(1): 33–39.
13. Kaźmierski J, Miler P, Pawlak A, et al. Oxidative stress and soluble receptor for advanced glycation end-products play a role in the pathophysiology of delirium after cardiac surgery. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 23646.
14. Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, et al. Interplay between MicroRNAs and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(23): 6055.
15. Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biology*. 2018; 15: 490–503.