DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-2-128-140

Диагностические возможности мониторинга редокс-потенциала в плазме крови пациентов с трансплантированными легкими

А.К. Евсеев*[1], Э.И. Первакова[1], И.В. Горончаровская[1], Е.А. Тарабрин[1], М.Ш. Хубутия[1], М.М. Гольдин[2]

[1] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3;

[2] Колледж Глен Окс Коммьюнити, MI 49032, Сентрвиль, Шиммельроад, 62249, США

* Контактная информация: Анатолий Константинович Евсеев, д-р хим. наук, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: anatolevseev@gmail.com

Дата поступления статьи: 10.01.2019

Принята в печать: 04.03.2019

Актуальность: *одним из перспективных методов диагностики и прогнозирования развития осложнений у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде является мониторинг редокс-потенциала (потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода) в биологических средах (сыворотка, плазма крови). Весьма актуальным является исследование диагностических возможностей данной методики у пациентов после трансплантации легких.*

Цель: *оценка диагностических и прогностических возможностей мониторинга потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими.*

Материал и методы. *Были проанализированы данные мониторинга потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови и клинико-лабораторные данные у 14 пациентов после операции двухсторонней трансплантации легких. Величину потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови определяли потенциометрическим методом.*

Результаты. *Показано различие в динамике и величинах потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими в случае благоприятного и смертельного исходов. Обнаружены волнообразные участки на зависимостях величины потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода у пациентов, совпадавшие с активацией маркеров воспалительного процесса (С-реактивной белок, палочкоядерные нейтрофилы, скорость оседания эритроцитов). Выявлены статистически значимые корреляции величин потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови с результатами ряда клинико-лабораторных анализов.*

Вывод. *Информативность и диагностические возможности методики измерения потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими имеют перспективы использования ее результатов в качестве критерия оценки состояния пациента и повышения качества проводимой терапии.*

Ключевые слова: трансплантация легких, потенциал при разомкнутой цепи, платиновый электрод, плазма крови, воспалительный процесс, осложнение

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Евсеев А.К., Первакова Э.И., Горончаровская И.В. и др. Диагностические возможности мониторинга редокс-потенциала в плазме крови пациентов с трансплантированными легкими. Трансплантология. 2019;11(2):128–140. DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-2-128-140

Diagnostic capabilities of monitoring of redox potential in blood plasma of lung transplant patients

A.K. Evseev*[1], E.I. Pervakova[1], I.V. Goroncharovskaya[1], E.A. Tarabrin[1], M.Sh. Khubutiya[1], M.M. Goldin[2]

[1] N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

[2] Glen Oaks Community College, MI 49032, Centreville, 62249 Shimmel Rd

* Correspondence to: Anatoliy K. Evseev, Dr. Chem. Sci., Leading Researcher of the Department for General Resuscitation at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: anatolevseev@gmail.com

Received: January 10, 2019

Accepted for publication: March 4, 2019

Introduction. *Monitoring of redox potential (platinum electrode open circuit potential) in biological media (serum, blood plasma) is one of the promising methods for diagnosing and predicting the development of complications in patients in the early post-transplantation period. The study of the diagnostic capabilities of this technique in patients after lung transplantation is highly relevant.*

The objective *was to assess the diagnostic and prognostic capabilities of monitoring platinum electrode open circuit potential in blood plasma of lung transplant patients.*

Material and methods. *The data obtained at monitoring of platinum electrode open circuit potential in blood plasma and clinical laboratory test results of 14 patients after double lung transplantation surgery were analyzed. The platinum electrode open circuit potential value in the blood plasma was measured by the potentiometric method.*

Results. *The study demonstrated the differences in the dynamics and values of platinum electrode open circuit potential in the blood plasma between the lung transplant patients with a favorable outcome and those with a fatal outcome. Wave-like segments on the relationship curves of the platinum electrode open circuit potential in blood plasma to time coincided with inflammatory markers (C-reactive protein, stab neutrophils, erythrocyte sedimentation rate) activation. Statistically significant correlations between platinum electrode open circuit potential values in blood plasma and clinical laboratory test results were revealed.*

Conclusion. *The informative value and diagnostic capabilities of the technique of the platinum electrode open circuit potential measurement in blood plasma of lung transplant patients have prospects of using its results as a criterion for assessing the patient's condition and improving the quality of therapy.*

Keywords: lung transplantation, open circuit potential, platinum electrode, blood plasma, inflammatory process, complication

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest

Financing The study was performed without external funding

Evseev A.K., Pervakova E.I., Goroncharovskaya I.V., et al. Diagnostic capabilities of monitoring of redox potential in blood plasma of lung transplant patients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019;11(2):128–140. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-2-128-140

ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КОС – кислотно-основное состояние
ПРЦ – потенциал при разомкнутой цепи
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ABE – истинные бикарбонаты
*С*РБ – *С*-реактивный белок
CHb – концентрация фракции гемоглобина
FCOHb – карбоксигемоглобин
FHHb – фракция дезоксигемоглобина
FMetHb – концентрация фракции метгемоглобина
FO_2Hb – фракция оксигемоглобина
pO_2 – парциальное давление кислорода
pCO_2 – парциальное давление углекислого газа
sO_2 – насыщение кислородом
ctO_2 – общая концентрация кислорода
SBE – стандартные бикарбонаты

Введение

Трансплантация легких является общепризнанным методом выбора в лечении терминальных стадий таких легочных заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический легочный фиброз, муковисцидоз и др. [1]. Подчеркнем, что операция трансплантации легких и послеоперационное ведение пациента обладают рядом важных особенностей. Так, для донорских легких, в отличие от других солидных органов, характерен наиболее короткий период хранения перед трансплантацией (менее 8 ч) [2]. Кроме того, трансплантированные легкие

имеют склонность к развитию отека, что связано с повышенной проницаемостью легочных сосудов и нарушением лимфатического дренажа вследствие ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата и его травмы во время операции [3]. В связи с этим своевременная диагностика осложнений у пациентов (развитие воспалительных процессов, окислительного стресса, дисфункция трансплантата) в раннем послеоперационном периоде является одной из важных проблем клинической медицины.

Одним из перспективных методов диагностики состояния окислительно-восстановительного блока гомеостаза является измерение редокс-потенциала в биологических средах, который является интегральным показателем баланса между окислителями (например, окисленные тиолы, супероксид радикал, гидроксил радикал, перекись водорода, оксид азота, пероксинитрит, ионы переходных металлов) и восстановителями (например, свободные тиолы, аскорбат, α-токоферол, β-каротин, мочевая кислота) в организме [4]. Наиболее распространенным методом определения редокс-потенциала является потенциометрический метод, однако с точки зрения электрохимии при анализе биологических сред корректнее использовать термин «потенциал при разомкнутой цепи» (ПРЦ), который и будет упоминаться в дальнейшем.

Возможности диагностики с помощью измерения ПРЦ платинового электрода в плазме крови были показаны нами ранее [5–7] на примере оценки вероятности развития осложнений у пациентов с трансплантированными почкой и печенью. Было установлено, что изменение величины ПРЦ платинового электрода в плазме или сыворотке крови у этих пациентов более чем на 25 мВ свидетельствует о развитии осложнений [6]. Кроме того, с помощью пробит-анализа данных мониторинга ПРЦ в плазме крови у пациентов после трансплантации почки была определена вероятность развития осложнений в раннем послеоперационном периоде [8].

Таким образом, весьма актуальной является задача исследования диагностических и прогностических возможностей мониторинга ПРЦ платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими.

Материал и методы

Были обследованы 14 пациентов после операций двусторонней трансплантации легких, проведенных в 2013–2017 гг. в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (табл. 1).

Измерение ПРЦ в плазме крови проводили на установке, состоящей из потенциостата IPC-compact (ЗАО «Кронас», Россия), измерительного платинового электрода и хлоридсеребряного электрода, являвшегося электродом сравнения согласно опубликованной методике [9]. Экспериментальные зависимости величин ПРЦ платинового электрода от времени анализировали на отклонение от расчетной зависимости согласно имеющейся методике [10].

Цельную кровь получали с помощью вакуумной системы для забора крови; использовали пробирки Vacutainer® LH 102 I.U. (BD, Великобритания), содержащие антикоагулянт литий-гепарин. Плазму крови получали центрифугированием цельной крови на центрифуге CR 3.12 (Jouan, Франция) при 1500 g в течение 15 мин. Объем образцов плазмы крови для исследования составлял 2 мл. Всего было проведено 177 исследований.

Клинико-лабораторные исследования (кислотно-основное состояние – КОС, общий и клинический анализ крови, маркеры воспалительного процесса) проводили в соответствии со стандартными методиками.

Экспериментальные данные были статистически обработаны с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена и Кендалла с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft). Данные представлены в X+s виде, статистически значимые данные приведены только до 25 сут для пациентов с благоприятным исходом и до 15 сут для пациентов со смертельным исходом в связи с малой выборкой в более поздние сроки.

Результаты и обсуждение

В связи с особенностями пациентов трансплантационного профиля, связанными с возможностью развития осложнений на фоне ишемически-реперфузионных повреждений трансплантированного органа, а также иммуносупрессивной терапии, стоит ожидать влияния данных факторов на баланс про- и антиоксидантов в организме. Известно, например, что при иммуносупрессивной терапии может увеличиваться концентрация

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of the study patients

	Благоприятный исход	Смертельный исход
Число пациентов	7	7
Возраст	32,4±5,4	37,6±14,9
Пол: мужчины женщины	 3 4	 4 3
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	Интраоперационно	Интраоперационно и у 4 пациентов в пост-трансплантационном периоде
Количество измерений ПРЦ	117	60
Среднее время мониторинга ПРЦ, сутки	33	17
Основной диагноз и количество больных	Муковисцидоз – 4 Хроническая обструктивная болезнь легких – 1 Первичная эмфизема легких без дефицита α1-антитрипсина – 1 Первичная цилиарная дискинезия. Множественные двусторонние бронхо- и бронхиолоэктазы – 1	Легочный фиброз различной этиологии – 3 Муковисцидоз – 1 Первичная эмфизема легких без дефицита α1-антитрипсина – 1 Лимфангиолейомиоматоз – 1 Врожденная кистозная гипоплазия легких – 1
Заключительный диагноз и количество больных		Синдром полиорганной недостаточности: острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая дыхательная недостаточность, острая печеночно-почечная недостаточность – 7 Двусторонняя пневмония – 7 Реактивный панкреатит и мелкоочаговый панкреонекроз – 4 Дисфункция легочного трансплантата – 3 Сепсис – 2 Лактат-ацидоз – 1

активных форм кислорода и, как следствие, риск развития окислительного стресса [11].

При мониторинге ПРЦ платинового электрода в плазме крови у пациентов в раннем послеоперационном периоде после двусторонней трансплантации легких было обнаружено существенное отличие в изменении величины ПРЦ в процессе лечения при благоприятном течении и в случае смертельного исхода (рис. 1).

У пациентов с благоприятным исходом (рис. 1, кривая 1) на ранних сроках (первые 2 нед) средние величины ПРЦ платинового электрода находились в диапазоне потенциалов −31,0±19,1 мВ. Столь отрицательные значения ПРЦ в плазме крови, возможно, связаны с тем, что в раннем послеоперационном периоде у пациентов после трансплантации легких в связи с нарушением функции дыхательной системы наблюдается гипооксигенация и, как следствие, торможение процессов с участием активных форм кислорода, что вызывает смещение баланса про- и антиок-

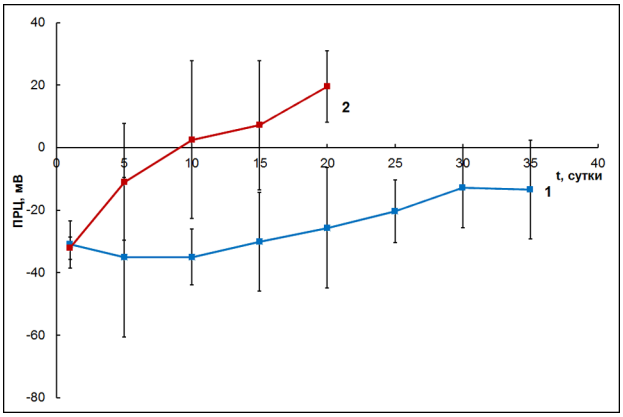

Рис. 1. Мониторинг потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с благоприятным (1) и смертельным (2) исходами

Fig. 1. Monitoring of the platinum electrode open circuit potential in blood plasma of patients with a favorable (1) or fatal (2) outcome

сидантов в сторону преобладания антиоксидантной системы организма. К 25-м сут наблюдалось незначительное смещение величин ПРЦ в область более положительных значений потенциалов до значений порядка −20,3±17,1 мВ. Сдвиг величины ПРЦ платинового электрода составлял в среднем 10,7 мВ. Данное наблюдение может свидетельствовать о нормализации функции дыхательной системы и выравнивании баланса про- и антиоксидантов в процессе лечения пациентов с трансплантированными легкими. В долгосрочном прогнозе можно ожидать, что величина ПРЦ платинового электрода должна сместиться в область значений ПРЦ, характерных для пациентов с трансплантированной почкой (+7,8±24,5 мВ) и печенью (+9,1±23,7 мВ) [6]. Данное предположение подтверждалось результатами отдаленного мониторинга ПРЦ платинового электрода в плазме крови у пациентки Б. 30 лет. Основной диагноз: «Первичная цилиарная дискинезия, множественные двусторонние бронхо- и бронхиолоэктазы». Сопутствующий: «Хронический гепатит С». Операция: ортотопическая трансплантация легких в условиях экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Осложнения: хроническая дыхательная недостаточность 3 ст. (по гиперкапническому типу). Легочное кровотечение низкой интенсивности. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Острая постгеморрагическая анемия. Острая дыхательная недостаточность. Острая почечная недостаточность. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Постпневмонический двусторонний плеврит. Острая эмпиема плевры слева. Нагноение послеоперационной раны. Было показано, что после 2 мес наблюдения в посттрансплантационном периоде величины ПРЦ платинового электрода находились в области +10,1±7,6 мВ, а через 6 мес после операции величина ПРЦ платинового электрода составляла −2,4±5,2 мВ.

В то же время у пациентов после трансплантации легких со смертельным исходом в течение 1-й нед наблюдалось резкое смещение величины ПРЦ в область более положительных значений потенциалов (рис. 1, кривая 2). Так, если на 1-е сут величины ПРЦ платинового электрода у этих больных находились в диапазоне −32,2±3,6 мВ, то уже через 2 нед наблюдался сдвиг в область +7,2±20,6 мВ, т.е. сдвиг величины ПРЦ платинового электрода составлял в среднем 39,4 мВ. Основываясь на результатах более ранних исследований, свидетельствующих о высокой вероятности развития осложнений в посттрансплантационном периоде при сдвигах ПРЦ более чем на 25 мВ [6], можно предположить, что столь резкое смещение величины ПРЦ платинового электрода у пациентов с трансплантированными легкими свидетельствует о развитии серьезных осложнений в послеоперационном периоде. Таким образом, диагностическое значение имеют не только величина ПРЦ платинового электрода, но и динамика изменения данного показателя в течение 1−3 сут.

При сопоставлении результатов мониторинга ПРЦ платинового электрода с динамикой маркеров воспалительного процесса (рис. 2) было обнаружено, что у пациентов со смертельным исходом в первые две недели отмечалось увеличение концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ) до 175,7±36,1 мг/л (рис. 2, а, кривая 2) и скорости оседания эритроцитов до 44,1±16,6 мм/ч (рис. 2, е, кривая 2). В то же время в течение всего посттрансплантационного периода уровень лейкоцитов составлял $16{,}0\pm4{,}1\times10^9$ кл/л (рис. 2, б, кривая 2), содержание палочкоядерных нейтрофилов было на уровне 15,9±5,7% (рис. 2, в, кривая 2). Также для данной группы была характерна тромбоцитопения на уровне $66{,}2\pm29{,}7\times10^9$ кл/л (рис. 2, д, кривая 2). Все эти признаки могут свидетельствовать о развитии воспалительного процесса.

Для пациентов с благоприятным исходом наиболее значимые изменения приходились также на первые 2 нед после операции (рис. 2, кривые 1), что выражалось в постепенном снижении концентрации в крови СРБ, содержания лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и увеличении содержания тромбоцитов. В дальнейшем, как видно на графиках, характер изменения указанных величин стал более пологим.

Немаловажным наблюдением, с нашей точки зрения, являлось обнаружение волнообразных участков на зависимостях величины ПРЦ платинового электрода от времени (рис. 3), которые преимущественно проявлялись у пациентов со смертельным исходом. Появление таких участков, как было показано нами ранее [12], может свидетельствовать о развитии у пациентов воспалительного процесса. Действительно, данное явление соответствовало, а в ряде случаев предшествовало на 1−2-е сут проявлению лабораторных признаков воспалительного процесса, а именно, увеличению концентрации в крови СРБ, содержания палочкоядерных нейтрофилов и скорости оседания эритроцитов.

Таким образом, появление волнообразных участков на зависимостях ПРЦ платинового

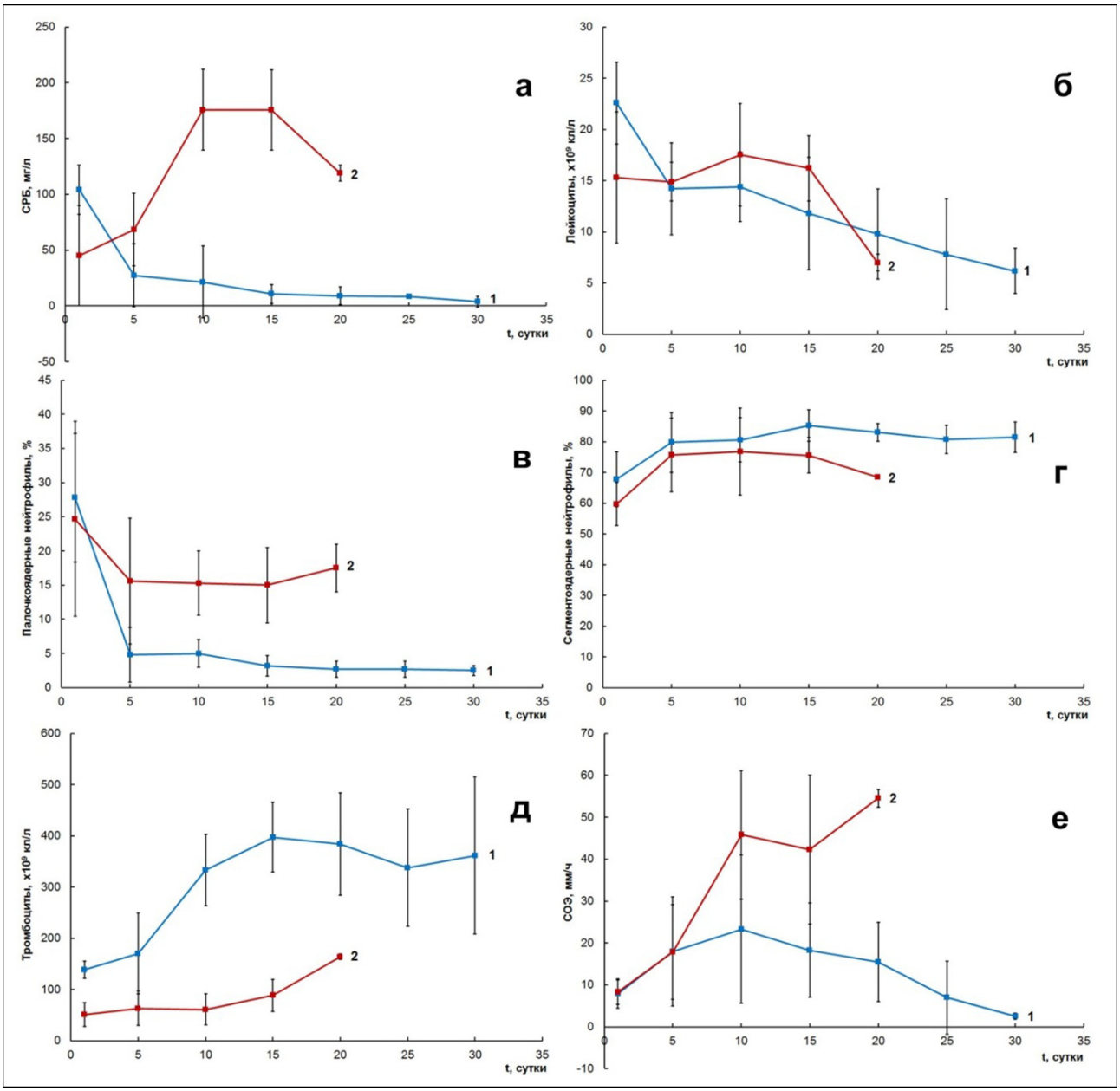

Рис. 2. Концентрация *С*-реактивного белка (а), содержание лейкоцитов (б), палочкоядерных нейтрофилов (в), сегментоядерных нейтрофилов (г), тромбоцитов (д) и значение скорости оседания эритроцитов (е) у пациентов с благоприятным (1) и смертельным (2) исходами

Fig. 2. The concentration of C-reactive protein (a), leukocyte count (b), stab neutrophils (c), segmented neutrophils (d), platelets (e) and erythrocyte sedimentation rate (f) in the patients with a favorable (1) or fatal (2) outcome

электрода от времени совпадало с активацией маркеров воспалительного процесса, т.е. используемая электрохимическая методика позволяет судить о наличии воспалительного процесса в организме. Подчеркнем, что в отличие от мировых аналогов [4, 13, 14], оперирующих дискретной величиной ПРЦ платинового электрода, фиксирование и анализ зависимости потенциала от времени позволяет повысить информативность метода, что является весьма важным для диагностики осложнений у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии.

Помимо сопоставления результатов мониторинга ПРЦ платинового электрода с динами-

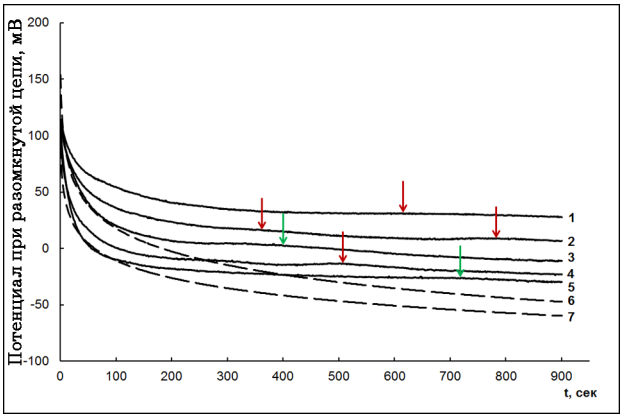

Рис. 3. Зависимость величины потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови от времени: 1–5 – пациенты после трансплантации легких с благоприятным (3, 5) и смертельным (1, 2, 4) исходами; 6–7 – практически здоровые люди

* стрелками ↓ и ↓ отмечены волнообразные участки для пациентов с благоприятными и смертельными исходами, соответственно

Fig. 3. The relationship curves of the platinum electrode open circuit potential value in blood plasma to time: 1–5, curves of patients after lung transplantation with favorable (No. 3, No. 5) and fatal (No. 1, No. 2, No. 4) outcomes; 6–7, curves of healthy people

* arrows ↓ and ↓ indicate wave-like segments for patients with favorable and fatal outcomes, respectively

кой маркеров воспалительного процесса была проанализирована взаимосвязь с показателями газового состава крови и оксиметрии, поскольку ранее были показаны зависимость окислительно-восстановительного потенциала крови от парциального давления кислорода [15].

Было обнаружено, что для группы пациентов с благоприятным исходом в течение первых 5–10 сут после операции наблюдали значительные изменения показателей газового состава крови (pO_2, pCO_2, sO_2, ctO_2). При этом было отмечено снижение pO_2, sO_2 и ctO_2 при незначительном увеличении pCO_2. Данное явление можно связать с проведением пациентам в эти сроки искусственной вентиляции легких (ИВЛ). После перехода на самостоятельное дыхание значение sO_2 в венозной крови в среднем составляло 60% без инсуффляции увлажненного кислорода, а после 20-х сут отмечено его увеличение до 65–70% (при норме 70–75% [16]).

Пациентам из группы со смертельным исходом в течение всего посттрансплантационного периода обеспечивалась кислородная поддержка с помощью аппарата ИВЛ или ЭКМО, что выражалось в более высоких величинах pO_2, превышавших в ряде случаев 300 мм рт.ст., и sO_2. В связи с этим сопоставление с результатами измерения ПРЦ платинового электрода в данных условиях являлось некорректным.

При анализе показателей оценки транспорта кислорода кровью (FO_2Hb, FCOHb, FHHb, FMetHb) для пациентов с благоприятным исходом наиболее значительные изменения отмечены для фракции оксигемоглобина и дезоксигемоглобина (рис. 4, б, г, кривая 1). Характерно, что снижение величины фракции оксигемоглобина (FO_2Hb) и ее увеличение для фракции дезоксигемоглобина (FHHb) у этих пациентов происходило в течение первых 5–10 сут, что совпадало с отмеченным выше периодом перехода пациентов с поддержки дыхания с помощью аппарата ИВЛ на самостоятельное дыхание. Высокие значения фракции дезоксигемоглобина могут свидетельствовать о наличии в легких большого физиологически мертвого пространства или альвеолярной гиповентиляции [17]. В дальнейшем значение фракции оксигемоглобина стабилизировалось на уровне 60%, а к 20-м сут наблюдалась тенденция к его увеличению. В то же время значение фракции дезоксигемоглобина, составлявшее на 10-е сут 37%, в последующем также имело тенденцию к снижению к 20-м сут (рис. 4, г, кривая 2). Данное наблюдение может свидетельствовать о нормализации функционального состояния трансплантированного органа.

Кроме того, у выживших пациентов в первые 2 нед отмечали незначительное увеличение концентрации гемоглобина (рис. 4, а, кривая 1) и снижение концентрации фракции метгемоглобина (рис. 4, д, кривая 1). Подчеркнем, что эти данные совпадают с результатами мониторинга ПРЦ платинового электрода, предполагающими положительный прогноз. Существенного изменения фракции карбоксигемоглобина зафиксировано не было (рис. 4, в, кривые 1).

У пациентов со смертельным исходом, в отличие от пациентов с благоприятным исходом, отмечена более низкая концентрация гемоглобина, порядка 80 г/л против 97 г/л. На фоне проводимой кислородной поддержки (ИВЛ, ЭКМО) аналогично с описанными выше повышенными величинами pO_2 и sO_2 вполне закономерным является значение фракции оксигемоглобина не менее 95% в течение всего посттрансплантационного периода (рис. 4, б, кривая 2). Кроме того, обращает на себя внимание увеличение фракции дезоксигемоглобина (рис. 4, г, кривая 2), несмотря на внешнюю поддержку функции дыхания. В отношении других показателей существенных изменений не зафиксировано.

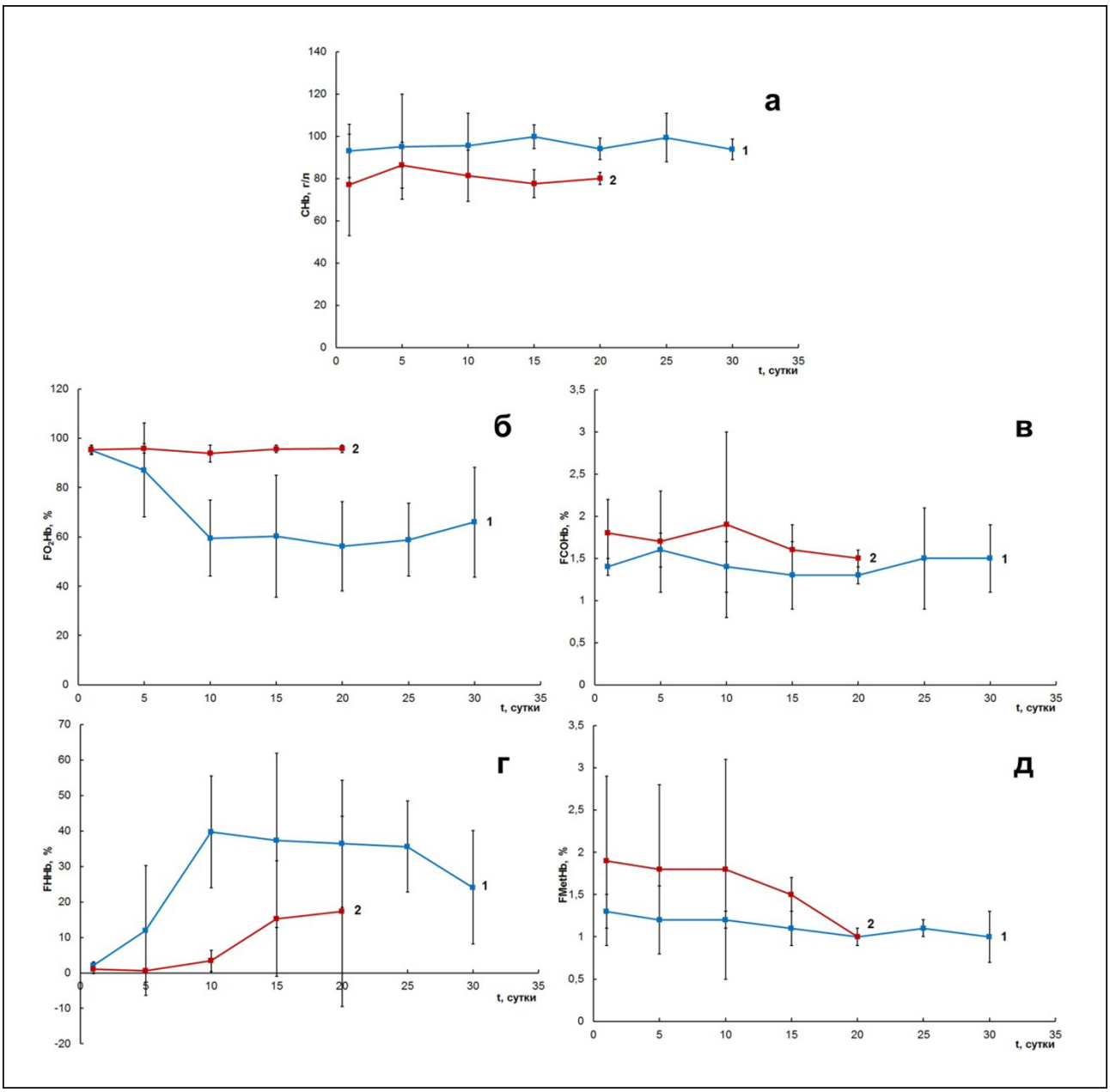

Рис. 4. Величины CHb (а), FO_2Hb (б), FCOHb (в), FHHb (г) и FMetHb (д) у пациентов с благоприятным (1) и смертельным (2) исходами

Fig. 4. The CHb (a), FO2Hb (b), FCOHb (c), FHHb (d), and FMetHb (e) values in patients with favorable (1) and fatal (2) outcomes

В целом, оценивая параметры кислородного статуса, мы выявили следующую закономерность. Для пациентов с благоприятным исходом к концу 2-й нед посттрансплантационного периода наблюдается тенденция к положительному прогнозу на основании данных мониторинга ПРЦ платинового электрода, в это же время отмечается стабилизация показателей газового состава крови, а также транспорта кислорода кровью. У пациентов со смертельным исходом смещение величины ПРЦ платинового электрода в область более положительных потенциалов в те же сроки посттрансплантационного периода совпадало с увеличением фракции дезоксигемоглобина.

Еще одним из важных параметров для пациентов с трансплантированными легкими является КОС крови. Ранее C. Bernard et al. [18] показали наличие взаимосвязи окислительно-восстановительного потенциала с величинами pCO_2 и pH крови, однако отметили сложный характер данных зависимостей. В связи с тем, что указанное исследование было проведено на спортсменах в возрасте 18–21 лет, которых можно характеризовать как практически здоровых людей, анализ историй болезни пациентов с патологическими состояниями представляется весьма обоснованным.

Нами было показано, что для пациентов с благоприятным исходом в посттрансплантационном периоде для всех исследуемых параметров (pH, C_{HCO3^-}, ABE, SBE) наблюдали незначительные отклонения от нормы (рис. 5, кривые 1). В тоже время для пациентов со смертельным исходом в первые 5–7 сут наблюдали значительные изменения всех параметров (рис. 5, кривые 2). Основываясь на влиянии величины pH на потенциал платинового электрода [19], снижение величины pH должно приводить к смещению величины ПРЦ платинового электрода в область более положительных значений потенциалов. Следует подчеркнуть, что изменение величины pH раствора на единицу должно привести к сдвигу ПРЦ платинового электрода на 59,1 мВ. В среднем максимальный сдвиг величины pH составлял 0,2, что должно привести к сдвигу ПРЦ на 12,0 мВ, в то время как у пациентов наблюдались более высокие величины сдвигов ПРЦ платинового электрода (рис. 1, кривая 2). Таким образом, можно сделать вывод, что изменение параметров КОС незначительно влияет на измеряемую величину ПРЦ платинового электрода в плазме крови. Однако учет измерения КОС при расчете величины ПРЦ платинового электрода может повысить точность исследования.

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи величины ПРЦ с клиническими данными с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена и Кендалла (табл. 2). В группе пациентов с благоприятным исходом выявлена значимая корреляция величин ПРЦ ($p<0,05$) с содержанием лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, уровнем гемоглобина, а также параметрами КОС (pH, C_{HCO3^-}, ABE, SBE) по всем трем коэффициентам. Корреляция ПРЦ с фракцией метгемоглобина была значимой при расчете коэффициентов Спирмена и Кендалла, а с величиной pO_2 только для коэффициента Пирсона.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции величин потенциал при разомкнутой цепи с данными клинических анализов

Table 2. Coefficients of correlation between open circuit potential values and laboratory test results

Параметр	Пирсона		Спирмена		Кендалла	
	б/и	с/и	б/и	с/и	б/и	с/и
СРБ, мг/л	-0,13	0,25	-0,19	0,24	-0,11	0,14
Лейкоциты, $x10^9$ кл/л	-0,28*	0,18	-0,31*	0,16	-0,22*	0,1
Палочкоядерные, %	-0,01	-0,25*	-0,01	-0,25	-0,003	-0,16
Сегментоядерные, %	-0,28*	0,36*	-0,28*	0,34*	-0,19*	0,23*
Тромбоциты, $x10^9$ кл/л	0,35*	0,02	0,26*	0,18	0,17*	0,14
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), мм/ч	-0,22	-0,33*	-0,22	-0,29*	-0,15	-0,18
pO_2, мм рт.ст.	-0,23*	—	0,001	—	0,01	—
pCO_2, мм рт.ст.	-0,09	-0,01	-0,11	-0,04	-0,08	-0,02
sO_2, %	-0,02	—	-0,005	—	0,01	—
ctO_2, ммоль/л	0,16	—	0,11	—	0,07	—
CHb, г/л	0,35*	-0,002	0,33*	0,02	0,22*	0,01
FO_2Hb, %	-0,03	0,19	-0,01	-0,08	0,006	-0,06
FCOHb, %	0,03	0,31*	0,02	0,26*	0,02	0,16
FHHb, %	0,03	-0,22	0,02	0,11	0,001	0,09
FMetHb, %	-0,17	0,14	-0,29*	0,04	-0,22*	0,04
pH	-0,27*	0,11	-0,26*	0,14	-0,19*	0,1
C_{HCO3^-}, ммоль/л	-0,33*	0,09	-0,32*	0,16	-0,21*	0,09
ABE, ммоль/л	-0,33*	0,09	-0,29*	0,13	-0,20*	0,08
SBE, ммоль/л	-0,31*	0,09	-0,27*	0,13	-0,19*	0,07

б/и – при благоприятном исходе, с/и – при смертельном исходе; * корреляции значимы на уровне $p<0,05$

В группе пациентов со смертельным исходом значимая корреляция во всех 3 случаях была обнаружена с содержанием сегментоядерных нейтрофилов и скоростью оседания эритроцитов. Корреляция с фракцией карбоксигемоглобина была значима для коэффициентов Пирсона и Спирмена, а с содержанием палочкоядерных нейтрофилов для коэффициента Пирсона.

Диагностическая эффективность метода была оценена с помощью ROC-анализа. В качестве модели, подразумевающей отсутствие осложнений, были использованы данные пациентов с

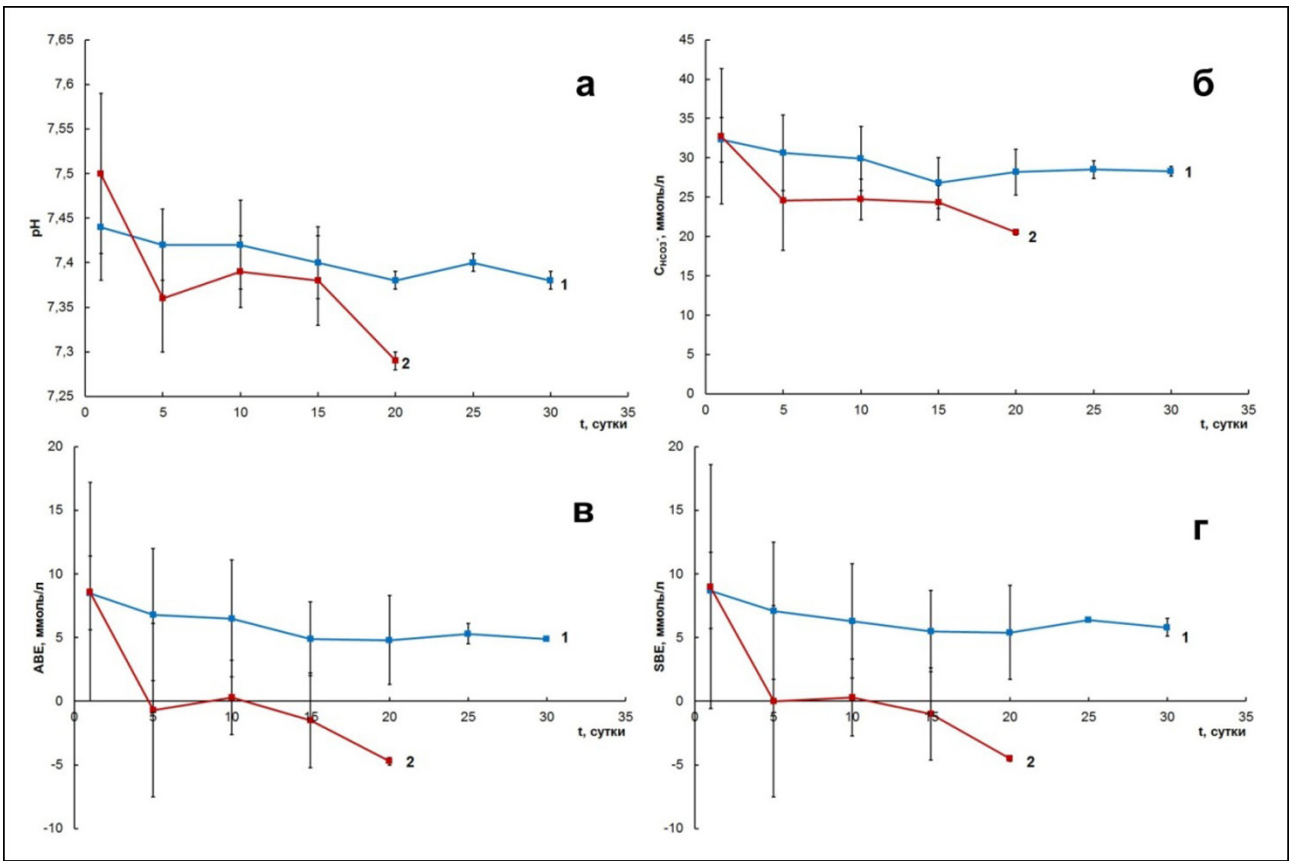

Рис. 5. Величины pH (а), C_{HCO3^-} (б), ABE (в) и SBE (г) у пациентов с благоприятным (1) и смертельным (2) исходами
Fig. 5. pH (a), C_{HCO3^-} (b), ABE (c), and SBE (d) values in patients with favorable (1) and fatal (2) outcomes

благоприятным исходом на 20-е сут мониторинга, т.е. истинно отрицательные случаи находятся в диапазоне величин ПРЦ платинового электрода в плазме крови −25,7±19,2, а истинно положительные вне данного диапазона. На основании предложенной модели была построена таблица сопряженности (табл. 3) и ROC-кривая (рис. 6).

Таблица 3. Четырехпольная таблица сопряженности
Table 3. Fourfold Contingency Table

Модель	Клинико-лабораторные данные	
	Осложнение есть	Осложнения нет
Осложнение есть	55	21
Осложнения нет	30	71

Чувствительность метода (Se) составила 64,5%, а специфичность (Sp) 77,2%.

Качество прогнозирования осложнений с помощью данного метода можно оценить как среднее (0,6<AUC<0,7).

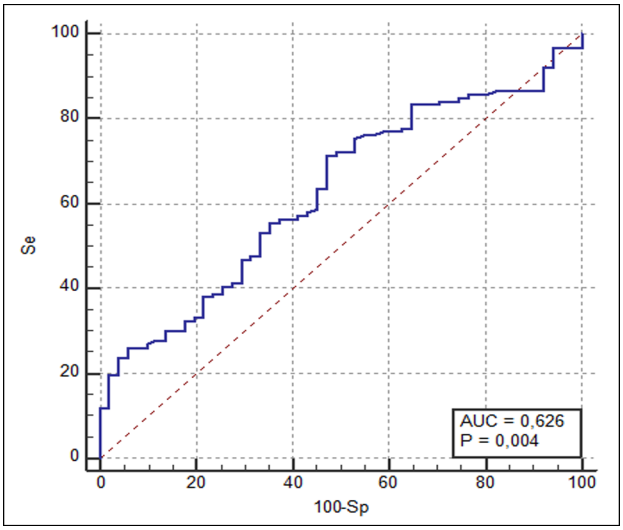

Рис. 6. ROC-кривая прогнозирования развития осложнений методом измерения потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови

Fig. 6. ROC curve for predicting the development of complications by measuring the platinum electrode open circuit potential in blood plasma

Заключение

Методика измерения потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в биологических средах при своей простоте и невысокой стоимости является весьма информативной в области диагностики дисбаланса систем про- и антиоксидантов, а также прогнозирования развития у пациентов осложнений. Результаты мониторинга величин потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими могут быть использованы в качестве дополнительного критерия оценки состояния пациента в посттрансплантационном периоде.

Выводы

1. Показано различие в динамике и величинах потенциала по разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими в случае благоприятного и смертельного исходов.

2. Выявлены статистически значимые корреляции величин потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови с содержанием лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, уровнем гемоглобина, фракцией метгемоглобина, величиной pO_2, а также параметрами кислотно-основного состояния (pH, HCO_3^-, ABE, SBE) при благоприятных исходах и содержанием сегментоядерных нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофилов, фракцией карбоксигемоглобина и скоростью оседания эритроцитов при смертельных исходах.

3. Обнаружены волнообразные участки на зависимостях величины потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода, совпадающие с активацией маркеров воспалительного процесса.

4. Предложена модель прогнозирования развития осложнений с помощью изменения потенциала при разомкнутой цепи платинового электрода в плазме крови у пациентов с трансплантированными легкими в раннем посттрансплантационном периоде, обладающая средней клинической значимостью (AUC=0,63), чувствительностью 64,5% и специфичностью 77,2%.

Литература

1. Готье С.В. и др. Российское трансплантологическое общество. Трансплантация легких: Национальные клинические рекомендации. М., 2013. 51 с. Режим доступа: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_legkih_doc.pdf

2. Guibert E.E., Petrenko A.Y., Balaban C.L., et al. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. Transfus. Med. Hemother. 2011;38(2):125–142. PMID:21566713 DOI:10.1159/000327033

3. Cicco G., Panzera P.C., Catalano G., Memeo V. Microcirculation and reperfusion injury in organ transplantation. Adv. Exp. Med. Biol. 2005;566:363–373. PMID:16594174 DOI:10.1007/0-387-26206-7_48

4. Rael L.T., Bar-Or R., Aumann R.M., et al. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007;361(2):561–565. PMID:17662690 DOI:10.1016/j.bbrc.2007.07.078

5. Гольдин М.М., Евсеев А.К., Ельков А.Н. и др. Разработка и оценка эффективности использования электрохимического прогностического критерия развития осложнений у пациентов после трансплантации почки. Трансплантология. 2015;(3):6–10.

6. Goldin M.M., Khubutia M.Sh., Evseev A.K., et al. Noninvasive Diagnosis of Dysfunctions in Patients After Organ Transplantation by Monitoring the Redox Potential of Blood Serum. Transplantation. 2015;99(6):1288–1292. PMID:25606793 DOI:10.1097/TP.0000000000000519

7. Сергиенко В.И., Хубутия М.Ш., Евсеев А.К. и др. Диагностические и прогностические возможности электрохимических измерений редокс-потенциала плазмы крови. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(6):627–632. DOI:10.15690/vramn572

8. Колесников В.А., Евсеев А.К, Ельков А.Н. и др. Прогнозирование развития осложнений с помощью данных мониторинга редокс-потенциала плазмы крови. Современные технологии в медицине. 2015;(4):84–90. DOI:10.17691/stm2015.7.4.11

9. Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Колесников В.А. и др. Измерения потенциала платинового электрода в крови, плазме и сыворотке крови. Электрохимия. 2010;46(5):569–573.

10. Евсеев А.К., Пинчук А.В., Андреев В.Н., Гольдин М.М. Анализ зависимостей потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи от времени в сыворотке крови. Физикохимия поверхности и защита материалов. 2014;50(4):445–448. DOI: 10.7868/S0044185614040020

11. Iyer A., Brown L. Is Mycophenolate more than just an Immunosup-

pressant? – An Overview. Indian J. Biochem. Biophys. 2009;46(1):25–30. PMID:19374250

12. Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Чжао А.В. и др. Мониторинг редокс-потенциала сыворотки крови для диагностики осложнений при лечении пациентов с трансплантированной печенью. Трансплантология. 2012;(1–2):60–64. DOI:10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-60-64

13. Zhi L., Hu X., Han C. Biphasic changes (overreduction and overoxidation) of plasma redox status and clinical implications in early stage of severe burns. J. Crit. Care. 2014;29(6):1063–1068. PMID:25087859 DOI:10.1016/j.jcrc.2014.06.013

14. Spanidis Y., Goutzourelas N., Stagos D. Assessment of Oxidative Stress in Septic and Obese Patients Using Markers of Oxidation-reduction Potential. In Vivo. 2015;29(5):595–600. PMID:26359419

15. Grosz H.J., Farmer B.B. Reduction-oxidation potential of blood as a function of partial pressure of oxygen. Nature. 1967;213(5077):717–718. DOI:10.1038/213717a0

16. Toffaletti J.G. Blood Gases and Electrolytes: Special Topics in Diagnostic Testing. Washington: AACC Press, 2001. 82 p.

17. Hughes J.M.B. Pulmonary gas exchange. In: Gosselink R., Stam H. eds. Lung Function Testing. Eur. Respir. Mon. 2005;31:106–126.

18. Bernard C., Gallinet J.P., Conde C., et al. Interrelation between the blood redox potential and exercise induced variations of the biochemical characteristics of blood. Bioelectrochem. Bioenerg. 1991;25(1)45–70. DOI:10.1016/0302-4598(91)87018-C

19. Pourbaix M.J.N., Van Muylder J., de Zoubov N. Electrochemical Properties of the Platinum Metals. A New Approach To Studies Of Corrosion Resistance And Cathodic Protection. Platinum Metals Rev. 1959;3(2):47–53.

References

1. Gautier S.V., et al. *Russian Transplant Society. Lung Transplantation: National Clinical Guidelines*. Moscow, 2013. 51. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_legkih_doc.pdf (In Russian).

2. Guibert E.E., Petrenko A.Y., Balaban C.L., et al. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(2):125–142. PMID:21566713 DOI:10.1159/000327033

3. Cicco G., Panzera P.C., Catalano G., Memeo V. Microcirculation and reperfusion injury in organ transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 2005;566:363–373. PMID:16594174 DOI:10.1007/0-387-26206-7_48

4. Rael L.T., Bar-Or R., Aumann R.M., et al. Oxidation-reduction potential and paraoxonase-arylesterase activity in trauma patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;361(2):561–565. PMID:17662690 DOI:10.1016/j.bbrc.2007.07.078

5. Goldin M.M., Evseev A.K., El'kov A.N., et al. Development and efficacy evaluation of the electrochemical predictor of complications in patients after kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2015;(3):6–10. (In Russian).

6. Goldin M.M., Khubutia M.Sh.,Evseev A.K., et al. Noninvasive Diagnosis of Dysfunctions in Patients After Organ Transplantation by Monitoring the Redox Potential of Blood Serum. *Transplantation*. 2015; 99(6):1288–1292. PMID:25606793 DOI:10.1097/TP.0000000000000519

7. Sergiyenko V.I., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., et al. Diagnostic and Prognostic Possibilities of the Redox-Potential Electrochemical Measurements in Blood Plasma. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):627–632. DOI:10.15690/vramn572 (In Russian).

8. Kolesnikov V.A., Evseev A.K, El'kov A.N., et al. Prediction of Complication Development After Kidney Transplantation Using Blood Plasma Redox Potential Monitoring. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2015;(4):84–90. DOI:10.17691/stm2015.7.4.11 (In Russian).

9. Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., et al. Measurements of platinum electrode potential in blood and blood plasma and serum. *Russian Journal of Electrochemistry*. 2010;46(5):569–573. (In Russian).

10. Evseev A.K., Pinchuk A.V., Andreev V.N., Goldin M.M. Analysis of the dependency of platinum-electrode open-circuit potential on time in blood serum. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*. 2014;50(4):445–448. DOI:10.7868/S0044185614040020 (In Russian).

11. Iyer A., Brown L. Is Mycophenolate more than just an Immunosuppressant? – An Overview. *Indian J Biochem Biophys*. 2009;46(1):25–30. PMID:19374250

12. Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Chzhao A.V., et al. Monitoring of the redox potential of blood serum for the diagnosis of complications in patients with liver transplants. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2012;(1–2):60–64. DOI:10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-60-64 (In Russian).

13. Zhi L., Hu X., Han C. Biphasic changes (overreduction and overoxidation) of plasma redox status and clinical implications in early stage of severe burns. *J Crit Care*. 2014;29(6):1063–1068. PMID:25087859 DOI:10.1016/j.jcrc.2014.06.013

14. Spanidis Y., Goutzourelas N., Stagos D. Assessment of Oxidative Stress in Septic and Obese Patients Using Markers of Oxidation-reduction Potential. *In Vivo*. 2015;29(5):595–600. PMID:26359419

15. Grosz H.J., Farmer B.B. Reduction-oxidation potential of blood as a function of partial pressure of oxygen. *Nature*. 1967;213(5077):717–718. DOI:10.1038/213717a0

16. Toffaletti J.G. *Blood Gases and Electrolytes: Special Topics in Diagnostic Testing*. Washington: AACC Press, 2001. 82 p.

17. Hughes J.M.B. Pulmonary gas exchange. In: Gosselink R., Stam H. eds. Lung Function Testing. *Eur Respir Mon*. 2005;31:106–126.

18. Bernard C., Gallinet J.P., Conde C., et al. Interrelation between the blood redox potential and exercise induced variations of the biochemical characteristics of blood. *Bioelectrochem Bioenerg*. 1991;25(1)45–70. DOI:10.1016/0302-4598(91)87018-C

19. Pourbaix M.J.N., Van Muylder J., de Zoubov N. Electrochemical Properties of the Platinum Metals. A New Approach To Studies Of Corrosion Resistance And Cathodic Protection. *Platinum Metals Rev*. 1959;3(2):47–53.

Информация об авторах

Анатолий Константинович Евсеев	д-р хим. наук, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-0832-3272
Могели Шалвович Хубутия	акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-0746-1884
Эльза Ибрагимовна Первакова	канд. мед. наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии с методами диализа для больных после трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-2163-5537
Ирина Викторовна Горончаровская	канд. хим. наук, научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0003-0113-306X
Евгений Александрович Тарабрин	канд. мед. наук, заведующий научным отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID: 0000-0002-9616-1161
Марк Михайлович Гольдин	проф., д-р хим. наук, научный консультант Колледжа Глен Окс Коммьюнити

Information about authors

Anatoly K. Evseev	Dr. Chem. Sci., Leading Researcher of the General Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-0832-3272
Mogeli Sh. Khubutiya	Acad. of RAS, Prof., Dr. Med. Sci., President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-0746-1884
El'za I. Pervakova	Cand. Med. Sci., Head of the Intensive Care Unit with Dialysis Methods for Patients after Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-2163-5537
Irina V. Goroncharovskaya	Cand. Chem. Sci., Researcher of the General Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0003-0113-306X
Evgeniy A. Tarabrin	Cand. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0002-9616-1161
Mark M. Goldin	Prof., Dr. Chem. Sci., Research Consultant of Glen Oaks Community College