

АКТИВНОСТЬ МОНООКСИГЕНАЗ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (СООБЩЕНИЕ 3)

В.А. Непомнящих, В.В. Ломиворотов, Л.Г. Князькова, М.Н. Дерягин, М.А. Новиков, А.А. Ефимов, С.С. Михайлов, В.Н. Ломиворотов

ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина Росздрава»

Представлены данные о состоянии печеночного метаболизма у больных приобретенными пороками сердца (ППС). Установлено, что операции на «открытом» сердце приводят к выраженному снижению активности печеночных монооксигеназ в первые и нормализации ее на 8–12-е сутки после коррекции порока. Динамика микросомального окисления в печени зависела от его исходного уровня, показателей гемодинамики, вида протезированного клапана и длительности искусственного кровообращения (ИК).

Известно, что операция на «открытом» сердце приводит к сложным нарушениям гомеостаза вследствие патологического влияния ИК и ишемии миокарда [11, 15]. При этом операционный стресс, сопровождаясь активацией системного воспалительного ответа и перекисного окисления липидов, может приводить к увеличению образования провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода, оказывающих повреждающее действие на систему цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ печени, ответственных за биотрансформацию большинства ксенобиотиков и эндогенных соединений [3–5, 8–10]. Замедление скорости микросомального окисления в печени сопровождается нарушением детоксикации и кумуляцией лекарственных препаратов с усилением их эффекта [1, 2, 6, 7, 12]. Целью исследования было изучить показатели монооксигеназной функции печени и закономерности их изменений у больных ППС в результате кардиохирургического вмешательства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В динамике обследовано 54 больных (30 мужчин и 24 женщины) ППС. Средний возраст – 46,9±6,2 года. Недостаточность кровообращения I стадии была у 1,6% пациентов, II А –

у 73,3%, II Б – у 25,1%. Функциональный класс по NYHA в среднем был равен 3,0±0,4. У 43 больных осуществлено протезирование одного клапана, у 9 – двухклапанное, и у двух пациентов – трехклапанное протезирование. Продолжительность ИК составила 150,0±7,9 мин, ишемии миокарда – 112,0±6,4 мин. Температурный режим перфузии – 33,0±4,4 °С.

Активность микросомальных монооксигеназ печени (монооксигеназную функцию печени)¹ оценивали по показателям фармакокинетики антипирина, отражающим метаболизм большинства ксенобиотиков [13, 14]. Период полувыведения (TS AP), клиренс (Cl AP), а также объем распределения антипирина изучали при поступлении, в первые, 4–5-е и на 8–12-е сутки после кардиохирургического вмешательства.

В качестве оценки функционального состояния печени исследовали содержание общего белка, альбумина и билирубина, активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ), активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови.

Анализ данных проводили с помощью программы «Statistica 5.5». Для сравнения данных двух или нескольких групп, полученных при повторных измерениях, использовали *t*-тест для двух зависимых выборок или дисперсионный анализ повторных измерений с критерием Даннета. Анализ зависимости количественных признаков проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Результаты представле-

¹ Термин предложен Л.Б. Заводник и соавт. (1989).

ны как среднее и средняя ошибка средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что до операции монооксигенная функция печени (МФП) у больных ППС была снижена примерно на 38% по сравнению со здоровыми лицами. Об этом свидетельствовало умеренное замедление периода полувыведения АР и незначительное уменьшение его клиренса. При этом найдена прямая корреляционная зависимость между функциональным классом заболевания и периодом полувыведения АР ($r=0,32$; $p < 0,05$). Существенных различий печеночного метаболизма в зависимости от вида и характера пораженного клапана, показателей гемодинамики не обнаружено.

Обследование в динамике позволило установить, что в первые сутки после кардиохирургического вмешательства скорость печеночного метаболизма АР замедлялась более чем в два раза. При этом период полувыведения АР увеличивался на 123%, а клиренс АР снижался на 59%. На 4–5-е сутки после коррекции порока сердца активность микросомальных монооксигеназ печени заметно возрастала, а показатели фармакокинетики АР приближались к исходно-

му уровню. Исследования, проведенные в более отдаленный период, свидетельствовали о дальнейшем повышении печеночного метаболизма. Так, на 8–12-е сутки после операции период полувыведения АР превышал исходный уровень примерно на 17%, а клиренс АР соответствовал дооперационным значениям (рис. 1).

При детальном анализе установлено, что протезирование аортального клапана приводило к более выраженному снижению МФП в первые сутки после операции по сравнению с протезированием митрального клапана. С другой стороны, протезирование двух или трех клапанов не сопровождалось существенным различием в степени замедления микросомального окисления в печени в первые сутки после кардиохирургического вмешательства по сравнению с одноклапанным протезированием, что, вероятно, связано с применением более высоких доз аprotинина, замедляющих развитие системного воспалительного ответа (табл. 1).

Интерес представляло и то, что у больных с исходно высокими показателями печеночного метаболизма степень его снижения в первые сутки была более значительной по сравнению с больными, имеющими более низкую активность микросомальных ферментов. Напротив, на 8–12-е сутки после операции степень повышения МФП была более заметной у боль-

Таблица 1

Показатели фармакокинетики АР у пациентов ППС в зависимости от вида и количества протезированных клапанов

Показатели	Протезирование клапана			
	митрального (n=36)	аортального (n=7)	одного (n=43)	двух или трех (n=11)
T ½ АР ч				
до операции	15,1±2,6	16,3±4,2	15,5±2,3	20,4±6,3
1-е сутки после операции	30,3±4,3*	53,4±19,2*	34,6±4,9*	37,1±7,9*
Д%	+101	+228	+123	+82
8–12-е сутки после операции	12,1±1,4	17,1±3,6	13±1,4	17,1±3,2
Д%	-20	+5	-16	-16
Cl АР, мл/(кг · ч)				
до операции	38,5±2,6	38,4±6,2	38,5±2,5	43,1±9,6
1-е сутки после операции	19,1±1,9*	12,6±3,0*	18,2±1,7*	14,6±3,1*
Д%	-50	-67	-53	-66
8–12-е сутки после операции	45,8±3,8	32,6±6,3	44,5±3,6	28,4±4,1
Д%	+19	-15	+16	-34

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями до операции

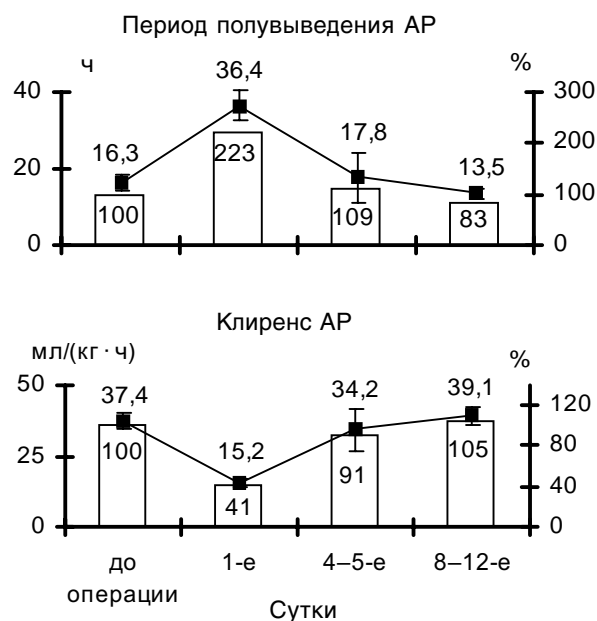


Рис. 1. Показатели монооксигеназной функции печени у больных ППС после операции.

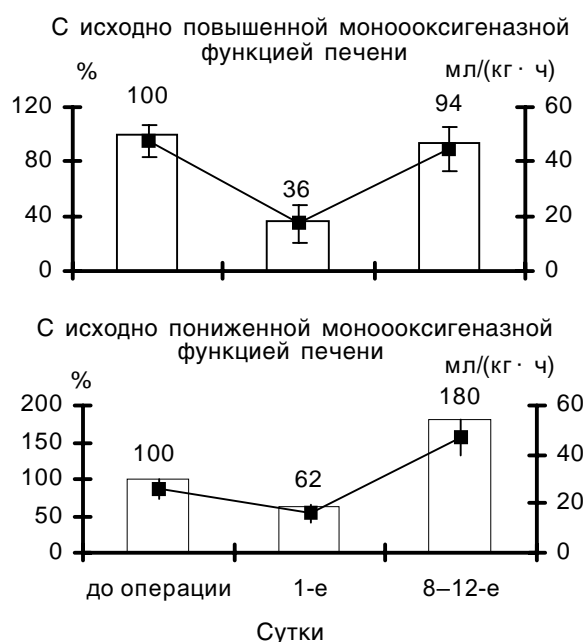


Рис. 2. Динамика изменений клиренса антипиринна в зависимости от его исходной величины.

ных с низкой активностью микросомальных монооксигеназ печени по сравнению с больными, имеющими исходно высокие показатели печеночного метаболизма (рис. 2). Данную закономерность подтверждала и обратная корреляционная зависимость между клиренсом AP до операции и степенью его снижения в первые сутки после операции ($r=-0,49$; $p<0,05$). Это свидетельствовало, что изменения печеночного

метаболизма в результате кардиохирургического вмешательства зависят от исходного уровня и носят в определенной мере саморегулирующий характер.

Анализ зависимости между показателями фармакокинетики AP и возрастом обследуемых больных позволил установить, что величина TS AP в первые сутки после операции имеет прямую корреляционную зависимость от возраста пациентов ($r=0,36$; $p<0,05$). Следовательно, чем старше больной, тем в большей степени замедляется печеночный метаболизм после кардиохирургического вмешательства.

При исследовании влияния центральной гемодинамики на печеночный метаболизм установлена прямая корреляционная зависимость между конечным диастолическим объемом левого желудочка в исходном периоде и степенью повышения TS AP в первые сутки после операции ($r=0,5$; $p<0,05$), а также достоверная прямая связь между конечным диастолическим объемом ЛЖ в первые сутки после операции и степенью замедления TS AP в эти же сроки ($r=0,59$; $p<0,05$). Это свидетельствовало, что степень снижения микросомального окисления в печени имела прямую зависимость от величины конечного диастолического объема левого желудочка, как до операции, так и в первые сутки после ее выполнения. Отметим, что на 8-12-е сутки после операции была найдена прямая корреляционная зависимость между фракцией выброса левого желудочка и клиренсом AP ($r=0,48$; $p<0,05$). Следовательно, с повышением сократительной способности миокарда происходит увеличение скорости печеночного метаболизма. Зависимость микросомального окисления в печени от диастолической и систолической функции миокарда вполне объяснима, ибо гипоксия печени в условиях сердечной недостаточности может сопровождаться активацией пероксидации липидов с повреждением эндоплазматического ретикулула гепатоцитов [5, 14].

Известно, что искусственное кровообращение приводит к развитию системного воспалительного ответа и активации процессов перекисного окисления липидов с образованием провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, которые, обладая ингибирующим действием на ферментативную систему микросом печени, способны существенно замедлять процессы печеночного метаболизма [10, 11, 15]. Исследования корреляционной зависимости между временем перфузии и показателями МФП позволили установить, что у больных с продол-

жительностью ИК до 2 ч степень замедления клиренса АР в первые сутки после операции имела обратную связь с длительностью перфузии ($r=-0,49$; $p<0,05$). При этом величина клиренса АР на 8-12-е сутки после операции имела отрицательную зависимость от времени ИК ($r=-0,34$; $p<0,05$). У пациентов с длительностью перфузии более 2 ч корреляционной связи между временем ИК и показателями фармакокинетики АР не выявлено, что, вероятно, связано с применением более высоких доз трасилола, который, как известно, обладает выраженным ингибирующим действием на синтез воспалительных медиаторов. Защитную роль апротенина в отношении ферментативной активности монооксигеназ печени подтверждает и прямая корреляционная зависимость между дозой трасилола и степенью замедления клиренса АР в первые сутки после операции ($r=0,46$; $p<0,05$). Исследования температурного режима перфузии и показателей фармакокинетики АР выявили обратную корреляционную зависимость между температурой ИК и периодом полувыведения АР в первые сутки после операции ($r=-0,34$; $p<0,05$). Следовательно, снижение температуры ИК, а также увеличение времени перфузии при общей ее продолжительности до 2 ч приводят к прогрессирующему снижению печеночного метаболизма.

Проведенные исследования С-реактивного белка и молекул средней массы позволили установить их заметное повышение в первые сутки после операции и нормализацию в более отдаленный период (рис. 3, 4). Это указывало на активацию процессов воспаления и эндотоксикоза, имеющих, вероятно, определенное зна-

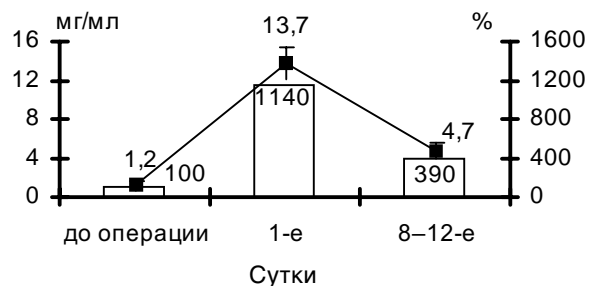


Рис. 3. Динамика С-реактивного белка у больных ППС после кардиохирургического вмешательства.

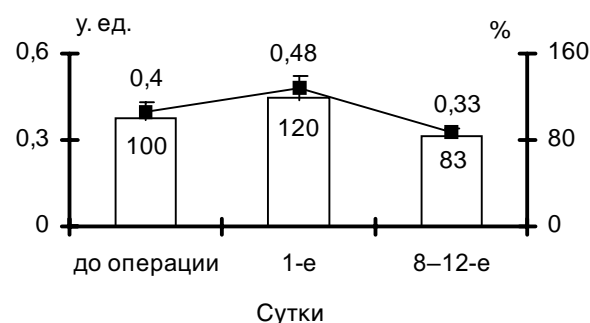


Рис. 4. Динамика молекул средней массы у больных ППС после операции на «открытом» сердце.

чение в подавлении печеночного метаболизма в первые сутки после операции.

Исследование функциональных проб печени позволило выявить лишь незначительное снижение уровня альбумина (16%) и выраженное повышение активности АСТ (240%) в первые сутки и их нормализацию на 8-12-й день после операции (табл. 2). Увеличение активности АСТ, вероятно, носит неспецифический ха-

Таблица 2

Показатели функциональных проб печени у больных ППС после операции на «открытом» сердце

Показатели	До операции	После операции, сутки	
		1-е	8-12-е
Общий белок, г/л	73,2±0,9	63,3±1,2*	71,3±1,2
Альбумин, г/л	41,3±0,74	34,7±0,63*	37,9±0,8*
Общий билирубин, мкмоль/л	15,7±2,9	19,5±2,6*	11,4±1,3
АЛТ, ед/л	36,9±9,7	43,9±12,0	30,2±2,5
АСТ, ед/л	49,4±13,0	160,8±21,0*	43,1±3,3
ГГТП, ед/л	40,8±1,2	36,2±1,4	68,7±7,1*
ЩФ, ед/л	195,5±13,0	184,9±16,0	223,0±26,0

* $p<0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями до операции

рактен и связано с повышением миокардиальной фракции фермента. Отсутствие патологических изменений маркерных и экскреторных ферментов печени свидетельствовало об отсутствии холестаза и воспаления, роль которых в повреждении печеночных монооксигеназ хорошо известна [12]. Очевидно, что снижение каталитической активности микросомальных монооксигеназ печени у больных ППС после операции происходит на молекулярном уровне и связано с ингибирующим влиянием продуктов системного воспалительного ответа и перекисного окисления липидов на цитохром P-450-зависимую ферментативную систему гепатоцитов.

Отметим, что замедление микросомального окисления в печени имеет существенное клиническое значение, ибо биотрансформация большинства фармакологических препаратов, включая бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антикоагулянты, нитраты, барбитураты, транквилизаторы и наркотические анальгетики, происходит с участием цитохром P-450-зависимой монооксигеназной системы гепатоцитов. Данные исследования показателей печеночного метаболизма и фармакокинетики у кардиохирургических больных выходят за рамки данного сообщения. Однако очевидно, что для пациентов с замедленным печеночным метаболизмом характерно существенное снижение толерантности к морфину и мидазолему, анаприлину и варфарину, что требовало определенной коррекции их доз в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. У больных ППС в исходном периоде имеется умеренное замедление печеночного метаболизма, зависящее от функционального класса заболевания.
2. Кардиохирургическое вмешательство у больных ППС приводит к выраженному снижению монооксигеназной функции печени в первые и нормализации ее на 8–12-е сутки после коррекции порока.
3. Протезирование аортального клапана сопровождается более существенным подавлением активности микросомальных монооксигеназ печени по сравнению с протезированием митрального клапана.
4. Динамика изменения монооксигеназной функции печени зависит от возраста больного, исходного состояния микросомальных ферментов

печени, систолической и диастолической функции левого желудочка, температурного режима ИК, а также времени перфузии при ее длительности менее 2 ч.

5. Степень замедления биотрансформации ксенобиотиков не имеет зависимости от количества протезируемых клапанов и времени ИК при его продолжительности более 2 ч, что связано с протективным действием апротенина в отношении микросомальной фракции гепатоцитов.

6. Снижение монооксигеназной функции печени требует тщательной коррекции стандартных доз фармакопрепаратов в лечении больных с ППС в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. М.: Медицина, 1973. 288 с.
2. Пирузян Л.А., Суханов В.А., Саприн А.Н. // Физиол. человека. 2000. Т. 26. № 2. С. 115–123.
3. Шарапов В.И. Метаболизм ксенобиотиков в печени и коррекция его изменений в постгипоксическом периоде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1993. 40 с.
4. Carcillo J., Doughty L., Kofos D. et al. // *Int. Care Medicine*. 2003. V. 29. № 6. P. 980–984.
5. Frye R., Schneider V., Frye C. et al. // *J. Card Fail*. 2002. V. 8. № 5. P. 315–319.
6. Hoen P., Bijsterbosch M., van Berkel T. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001. V. 299. № 3. P. 921–927.
7. Meyer U. *Acute and Chronic Liver Diseases. Molecular Biology and Clinics. Falk Symposium 87. Boston-London: Kluwer Academic Publishers, 1995. P. 137–144.*
8. Minamiyama Y., Takemura S., Toyokuni S. et al. // *Free Radic. Biol. Med*. 2004. V. 37. № 5. P. 703–712.
9. Minamiyama Y., Takemura S., Yamasaki K. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004. V. 308. № 2. P. 729–735.
10. Morgan E. // *Drug Metab. Rev*. 1997. V. 29. № 4. P. 1129–1138.
11. Kairaluoma M., Sotaniemi E., Mokka R. et al. // *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1979. V. 13. № 3. P. 281–285.
12. Sherlock S., Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. P. 322–356.*
13. Shrarer J., Wrighton S. // *Drug Metab. Dispos*. 1996. V. 24. № 4. P. 487–494.
14. Takeda M., Furuse A., Kawachi M. et al. // *J. Cardiovasc. Surg*. 1999. V. 40. № 6. P. 817–823.
15. Wan S., Marchant A., Desmet J. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1996. V. 111. № 2. P. 469–477.