

защита миокарда с помощью раствора Консол была одинакова адекватна в обеих группах независимо от сроков пережатия аорты. Совершенно другая картина отмечается при анализе признаков миокардиальных реперфузионных последствий у больных исследуемых групп. Если у больных с небольшими сроками пережатия аорты последствия реперфузии выражены минимально (об этом свидетельствуют приведенные выше биохимические и клинические маркеры реперфузии), то у больных, где период аноксии более 100 мин, эти же маркеры показывают, что степень реперфузионного синдрома выражена достоверно в большей степени. Следовательно, можно заключить, что применяемая методика кардиopleгии, достигая адекватной антиишемической защиты миокарда у всех пациентов, не обеспечивает его защиту от реперфузионного синдрома у больных с длительным периодом пережатия аорты (более 100 мин).

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на одинаковую адекватную защиту миокарда от ишемии кардиopleгическим раствором Консол, степень реперфузионных повреждений выражена больше в группе, где период пережатия аорты превышал 100 мин.

2. При периоде аноксии миокарда более 100 мин фармакоологической защиты миокарда недостаточно. В связи с этим требуется разработка дополнительной методики защиты миокарда от реперфузионных повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
2. *Бунятян А. А., Трекова Н. А., Мецгеряков А. В.* Руководство по кардиоанестезиологии. М.: МИА; 2005.
3. *Шевченко Ю. Л., Горюховатский Ю. И.* Системный воспалительный ответ при экстремальной хирургической агрессии. М.: РАЕН; 2009.
4. *Бокерия Л. А., Чичерин И. Н.* Природа и клиническое значение "новых ишемических синдромов". М.: ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2007.
5. *Шмидт Р., Тевс Г.* Физиология человека. М.: Мир; 1986; т. 3.
6. *Жидков И. Л., Иванов А. С., Андрианова М. Ю.* и др. Сравнительная оценка кардиopleгических растворов в эксперименте. Бюл. ИЦССХ им. А. Н. Бакулева. РАМН 2003; 4 (11): 246.
7. *Covell J. W., Pool P. E., Braunwald E.* Effects of acutely induced ischemic heart failure on myocardial high energy phosphate stores. Proc. Soc. Exp. (N.Y.) 1967; 124: 126—131.
8. *Dennis S. C., Gevers W., Opie L. H.* Protons in ischemia: where do they come from, where do they go to? J. Mol. Cell. Cardiol. 1991; 23: 1077—1086.
9. *Zhao Z. Q., Nakamura M., Wang N. P.* et al: Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. Cardiovasc. Res. 2000; 45: 651—660.
10. *Peng C. F., Murphy M. L., Colwell K.* et al: Controlled versus hyperemic flow during reperfusion of jeopardized ischemic myocardium. Am. Heart J. 1989; 117: 515—522.
11. *Gross E. R., Hsu A. K., Gross G. J.* GSK3 inhibition and KATP channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. Basic Res. Cardiol. 2007; 102: 341—349.
12. *Hausenloy D. J., Yellon D. M.* Survival kinases in ischemic pre-conditioning and postconditioning. Cardiovasc. Res. 2006; 70: 240—253.

Поступила 02.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.244.03:616.132.2-089.86-06:616.36

А. А. Еременко, А. С. Ойстрах, Л. А. Медведева, И. В. Жбанов, Е. Н. Александрова, Л. А. Шишло

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

В исследование включены 65 больных с ИБС, которым были выполнены операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). 37 пациентов основной и 28 контрольной группы не отличались по функциональному классу сердечной недостаточности и стенокардии, частоте гипертонической болезни, диабета и перенесенного инфаркта миокарда до операции, количеству наложенных шунтов, числу больных, перенесших операции с ИК и без него, длительности ИК и ишемии миокарда, объему периоперационной кровопотери. На дооперационном этапе показатели печеночной функции находились в пределах нормальных значений и различий между сравниваемыми группами не наблюдалось. Операции АКШ в обеих группах сопровождались нарушением функции печени — увеличением уровня сывороточных ферментов (АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, ЩФ и общего билирубина крови) в 1-е послеоперационные сутки. В основной группе применение адemetионина в дозе 800 мг в течение 3 сут перед операцией и после в отличие от контрольной группы, привело к статистически значимому снижению сывороточных ферментов и общего билирубина крови к 3-м суткам. Улучшение функции печени на фоне применения адemetионина сопровождалось более быстрым восстановлением концентрации внимания и кратковременной памяти, и на 3-и послеоперационные сутки результаты когнитивных функций значимо отличались от полученных в контрольной группе. Результат можно расценивать как следствие более активного метаболизма и выведения угнетающих ЦНС препаратов, используемых для общей анестезии, послеоперационной седации и обезболивания, а также антидепрессивного эффекта адemetионина.

Ключевые слова: адemetионин, печеночная недостаточность, когнитивные расстройства, аортокоронарное шунтирование

HEPATOPROTECTION IN CABG PATIENTS

Yeremenko A.A., Oystrakh A.S., Medvedeva L.A., Zhanov I.V., Aleksandrova E.N., Shishlo L.A.

65 CABG patients were included in this study. There was no difference between 37 patients of main group and 28 of control group in NYHA or CCSFC class, frequency of essential hypertension, diabetes mellitus, old myocardial infarction, bypass number, surgery with or without CPB, CPB and ischemia duration, perioperative blood loss. In the preoperative period liver function indicators were within the normal ranges and did not differ between the groups.

CABG in both groups was accompanied by liver disturbances – increased levels of AST, ALT, γ -GT, AP and total bilirubin during first postoperative 24 hours.

Use of 800 mg of ademetionine in main group during 3 pre- and postoperative days resulted in statistically significant decrease of serum enzymes and total bilirubin by the end of 3rd day. Improvement of liver function was accompanied by a more rapid restoration of attention and short-term memory and on the third postoperative day cognitive function assessment results significantly differed from the control group. The result can be considered as a consequence of a more active metabolism and excretion of Central nervous system depressing drugs used for anesthesia, postoperative sedation and analgesia, and also antidepressant effect of ademetionine.

Key words: *ademetionine, liver failure, cognitive disorders, coronary artery bypass grafting (CABG)*

Кардиохирургические операции нередко сопровождаются дисфункцией органов и систем организма под влиянием факторов хирургической агрессии, к которым относят периоперационные нарушения гемодинамики, кровопотерю, искусственное кровообращение (ИК), использование больших доз вазопрессоров и кардиотоников и др. [1—5]. В связи с этим предпринимаются попытки использования в комплексной терапии кардиохирургических пациентов различных органопротекторных методик и средств, таких как мексидол [5], фосфокреатин [6], апротинин [7,8], пропофол [9], лейкофильтры, антиоксиданты, деконтаминация кишечника, ингибиторы фосфодиэстеразы [10]. Вместе с тем данная проблема далека от окончательного решения и поиски новых препаратов, подходов и остается актуальной.

Большие оперативные вмешательства нередко сопровождаются нарушениями функции печени. Ишемический гепатит занимает не последнее место среди осложнений кардиохирургических операций [11—13]. Несмотря на то что тяжелые ишемические повреждения печени встречаются у таких пациентов относительно редко (около 1,1—3,2% случаев), летальность достигает 10,4—65%, что превышает этот показатель при ишемическом гепатите у других категорий пациентов [12, 14—17]. Печень выполняет детоксикацию и удаление метаболитов лекарственных средств [18, 19]. От функционального состояния печени зависит скорость метаболизации препаратов, применяемых для общей анестезии и послеоперационной седации и как следствие быстрота восстановления полноценного сознания, когнитивных функций и активизации больных.

Целью клинического исследования являлась оценка функции печени и изучение гепато- и нейропротекторных свойств препарата Адеметинон у пациентов при операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное рандомизированное сравнительное исследование, проведенное методом случайных чисел.

Критерии включения: 1) согласие пациента на бланке письменного информированного согласия, подтвержденного подписью пациента и датой; 2) ишемическая болезнь сердца, требующая выполнения операции АКШ; 3) возраст 30—80 лет; 4) отсутствие острых или хронических заболеваний печени; 5) отсутствие нарушений когнитивных функций до операции.

Критерии исключения: 1) острый инфаркт миокарда за 7 дней и менее до операции, а также развившейся интраоперационно или в ранний послеоперационный период; 2) острое нарушение мозгового кровообращения или тяжелые гипоксические повреждения головного мозга во время операции или в раннем послеоперационном периоде; 3) дооперационный уровень сывороточных ферментов крови АСТ или АЛТ выше 60 Е/л и/или билирубина крови выше 40 мкмоль/л; 4) креатинин крови > 2,5 мг%, или 130 мкм/л; 5) аллергия на изучаемый препарат или другие подобные лекарства; 6) ИК более 210 мин; 7) ос-

ложнения, требующие возвращения больного в операционную [кровотечение после операции, повторное АКШ и др., требующие выполнения рестернотомии]; 8) выраженные когнитивные расстройства у пациентов до операции; 9) серьезный дефицит зрения.

В исследование были включены 65 больных. Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца, по поводу которой в РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН им были выполнены операции АКШ.

У 37 из них (основная группа) применяли адеметинон (гептрал, "Abbot"). В течение трех дней до операции больные получали адеметинон в таблетках в дозе 800 мг 1 раз утром. Начиная с первых послеоперационных суток внутривенно капельно вводили адеметинон в дозе 800 мг 1 раз в сутки в течение трех дней после операции.

Контрольную группу составили 28 пациентов, которым проводили стандартную терапию. В основной группе было 20 мужчин и 17 женщин, средний возраст которых составил 61,5 года, в контрольной — 18 мужчин и 10 женщин, средний возраст которых составил 60,3 года.

Пациенты основной и контрольной групп не различались по ФК сердечной недостаточности и стенокардии, частоте гипертонической болезни, диабета и перенесенного инфаркта миокарда до операции. Не выявлено статистически значимых различий между интраоперационными показателями — тип операции (количество наложенных шунтов), выполнение операции в условиях ИК и без него, длительность ишемии миокарда, длительность ИК, величина интра- и послеоперационной кровопотери (табл. 1).

Операции выполняли в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии с использованием фентанила (0,3—0,4 мкг/кг/ч), пропофола (5 мг/кг/ч), галогенсодержащих анестетиков (изофлюрана, севофлюрана), для поддержания мышечного блока вводили пипекурония бромид. ИВЛ проводили по полужакрытому контуру дыхательным аппаратом Drager Primus в режиме IPPV в условиях нормовентиляции ($p_a\text{CO}_2$ 35—40 мм рт. ст.) с контролем концентрации газов (FiO_2 , EtCO_2 , анестетик) на вдохе и выдохе. ИК осуществляли аппаратом Stokert S-3 с интегрированной приставкой газоанализа в реальном времени CDI 500 и оксигенатором Diddeco 703. Для защиты миокарда во время пережатия аорты использовали антеградную перфузию коронарных артерий кардиоплегическим раствором Консол в дозе 10 мл/кг, с повторной перфузией через каждые 30±2 мин в дозе 3 мл/кг. Для дополнительного охлаждения обкладывали сердце ледяной крошкой 0,9% раствором NaCl. ИК проводили в режиме умеренной гипотермии с достижением центральной температуры 33,4±0,3°C. В послеоперационном периоде всем пациентам проводили стандартную терапию. Обезболивание в обеих группах осуществляли с использованием кетопрофена (кетонал фирмы "Lek") в дозе 100 мг 2 раза в сутки внутримышечно в течение 3 дней с добавлением опиоидных анальгетиков (тримеперидин) по потребности (суточная доза 20—60 мг). Во время проведения ИВЛ седацию осуществляли с помощью постоянной внутривенной инфузии пропофола (фирма "Astra Zeneca") в дозе 1—5 мг/кг/ч. Длительность ИВЛ в исследуемых группах не отличалась и составляла в среднем 6±2,5 ч. Антибактериальную профилактику проводили цефалоспорином 3—4-го поколения, которые вводили во время и в течение 2—4-х суток после операции.

На этапе отбора больных, за 3 дня до операции, в 1-е и на 3-е сутки после операции фиксировали лабораторные показатели: общий билирубин, ЩФ, альбумин, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ. Биохимические анализы крови выполняли на аппарате Konelab Prime 60 ("Thermo Fisher Scientific", США).

Также на всех этапах проводили психометрические тесты по методике составления натуральной арифметической после-

Информация для контакта.

Еременко Александр Анатольевич — д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием кардиореанимации РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва. E-mail: aerehenko54@mail.ru

Таблица 1

Характеристики операционного этапа в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Возраст пациентов, годы	61,5	60,3	0,75
Количество наложенных шунтов	2,4±0,6	2,6 ±0,65	0,6
Количество вмешательств с ИК	8±4,5	8±4	1
Длительность ишемии миокарда, мин	54±22,8	47±26,5	0,4
Длительность ИК, мин	84±26,4	74±26	0,24
Кровопотеря (операция ± послеоперационный период), мл	1025±330	1274±209	0,9

довательности из случайного разброса чисел в таблице (таблица Шульте) и методике оценки кратковременной зрительной памяти [20]. Таблицы Шульте применяются для исследования темпа сенсомоторных реакций и характеристик внимания, уровня умственной работоспособности. При этом используют 5 черно-белых таблиц квадратной формы, на которых в случайном порядке размещены числа от 1 до 25. Пациент находится на таком расстоянии от таблицы, чтобы видеть ее целиком и отыскивает числа по порядку, указывая и называя их вслух. Фиксируются время, затраченное на каждую таблицу, и допущенные ошибки. С помощью этого теста вычисляли эффективность работы (ЭР) по формуле: $ЭР = (T_1 + T_2 + T_3 + T_4 + T_5)/5$, где T — время работы с каждой

из 5 таблиц. Оценку ЭР (в баллах) проводили с учетом возраста испытуемого по специально приложенной к тесту таблице [21].

При использовании методики определения кратковременной зрительной памяти пациенты за 20 с должны запомнить, а затем воспроизвести максимальное количество чисел из 12, предъявленных им в таблице. По количеству правильно воспроизведенных чисел проводится оценка кратковременной зрительной памяти. Максимальное количество информации, которое может храниться в оперативной (кратковременной) памяти, 10 единиц материала. Средний уровень выполнения теста — 6—7 единиц [20].

Для статистической обработки результатов исследования был применен дисперсионный анализ с повторными измерениями, парные сравнения проводились по критерию Даннета и *t*-критерию с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования представлены в табл. 2. Полученные данные показали, что в обеих группах на дооперационном этапе АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, общий билирубин, альбумин, ЩФ находились в пределах нормальных значений и различий между сравниваемыми группами не наблюдалось. Однако уже в 1-е послеоперационные сутки в основной и контрольной группах отмечено возрастание АСТ на 85 и 90% и АЛТ на 86 и 116% соответственно. На 3-и сутки у больных, получавших адеметионин, наблюдалось снижение этих показателей (АСТ был на 46% и АЛТ на 113% выше исходного уровня), в то время как в контрольной группе эти показатели практически не изменились, и различия между сравниваемыми группами были статистически достоверными. Средние значения гамма-ГТ в основной группе в 1-е и 3-и сутки после операции практически

Таблица 2

Динамика показателей печеночной функции и результатов нейрокогнитивного тестирования в группах пациентов ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
АСТ	До операции	31,3±3,5	32,1±2,5	0,84
	1-е сутки	58,1±4,9 (185%)	61,1±3,0 (190%)	0,60
	3-и сутки	45,7±6,6 (146%)	60,7±5,1 (189%)	0,003
АЛТ	До операции	37,7±4,3	34,5±2,4	0,52
	1-е сутки	70,2±4,6 (186%)	74,7±1,7 (216%)	0,37
	3-и сутки	58,34±6,6 (155%)	73,5±3,4 (213%)	0,001
Гамма-ГТ	До операции	40,1±3,2	38,6±2,2	0,69
	1-е сутки	37,1±6,5 (92%)	47,3±4,9 (123%)	0,045
	3-и сутки	36,8±6,0 (92%)	47,0±4,5 (122%)	0,03
Общий билирубин	До операции	14,5±0,9	13,2±0,36	0,16
	1-е сутки	21,9±0,6 (151%)	19,2±1,2 (145%)	0,05
	3-и сутки	18,0±2,2 (124%)	21,8±1,2 (165%)	0,002
ЩФ	До операции	181,4±9,9	193,25±9,9	0,4
	1-е сутки	264,2±19,3 (146%)	303,5±15,8 (157%)	0,12
	3-и сутки	247,9±16,4 (137%)	297,1±14,9 (154%)	0,03
Альбумин	До операции	39,4±0,6	40,4±0,5	0,17
	1-е сутки	32,1±0,72 (82%)	31,9±0,6 (78%)	0,87
	3-и сутки	32,6±0,66 (82%)	32,0±0,4 (79%)	0,41
Тест Шульте, баллы	До операции	3,25±0,27	3,8±0,2	0,11
	1-е сутки	3,10±0,25 (95%)	2,60±0,22 (68%)	0,14
	3-и сутки	3,80±0,29 (117%)	2,95±0,23 (78%)	0,03
Тест на кратковременную память, баллы	До операции	4,55±0,36	4,60±0,3	0,9
	1-е сутки	4,0±0,4 (88%)	2,9±0,2 (63%)	0,026
	3-и сутки	5,6±0,3 (123%)	3,9±0,3 (85%)	0,0005

не менялись, а в контрольной превышали исходный уровень на 23 и 22% (различия с основной группой статистически достоверны).

Средний показатель общего билирубина крови в 1-е послеоперационные сутки был выше исходного уровня на 51% в основной и на 45% в контрольной группе. К 3-м послеоперационным суткам на фоне терапии адеметионином билирубин уже превышал исходный уровень лишь на 25%, в то время как в контрольной группе наблюдалось его дальнейшее повышение (на 65% от исхода), различия статистически достоверны.

Средние значения ЦФ повысились в 1-е послеоперационные сутки на 46% в основной и на 57% в контрольной группе. На 3-и сутки различия между его значениями в основной (превышение исходного уровня на 37%) и контрольной (превышение исходного уровня на 54%) группах были статистически значимыми.

Динамика альбумина крови в сравниваемых группах существенно не различалась. Отмечалось незначительное снижение этого показателя как в 1-е, так и на 3-и послеоперационные сутки.

При оценке когнитивных функций в 1-е сутки после операции (см. табл. 2) было обнаружено увеличение времени выполнения заданий и снижение показателя эффективности работы по 5 таблицам, что свидетельствует о нарушениях произвольного внимания, концентрации, распределения и переключения у пациентов, перенесших операцию АКШ. Спустя 3 сут в основной группе больных отмечено сокращение времени выполнения заданий; средняя эффективность работы по 5 таблицам была $3,80 \pm 0,29$, что не только позволило достигнуть дооперационных значений, но и превысить их, составив 117% от исходной величины. Показатель эффективности работы в основной группе был достоверно выше ($p = 0,03$) аналогичного показателя группы контроля, где сохранялись нарушения произвольного внимания, концентрации, распределения и переключения в прежней степени.

В обеих группах были выявлены дисмнемические расстройства по данным методики оценки кратковременной зрительной памяти в раннем послеоперационном периоде. До хирургического вмешательства объем непосредственного воспроизведения вербального материала в основной и контрольной группах составил $4,55 \pm 0,36$ и $4,60 \pm 0,3$ балла. Таким образом, продуктивность произвольного запоминания вербального материала была снижена по сравнению с нормативными данными, что свидетельствует о снижении оперативной памяти в обеих исследуемых группах до операции. Спустя сутки после оперативного лечения в контрольной группе зафиксировано достоверно значимое снижение (на 37%) продуктивности произвольного запоминания, которое не восстановилось до исходного уровня и по истечении 3 сут, составив 85% от исходного уровня. В то же время у пациентов, получавших адеметионин, в 1-е сутки после операции степень снижения продуктивности произвольного запоминания была значительно меньшей, составив 22% от исходного значения. К 3-м суткам послеоперационного периода оперативная память, оцениваемая по продуктивности произвольного запоминания, не только полностью восстановилась до исходного уровня, но и имела тенденцию к улучшению, составив 123% от исходного значения, что соответствовало нормативным значениям. Различия между полученными результатами в сравниваемых группах в 1-е и 3-и послеоперационные сутки были статистически достоверными.

Наше исследование подтверждает результаты многочисленных публикаций, указывающих на ухудшение функции печени при кардиохирургических операциях. В 1-е послеоперационные сутки в обеих группах наблюдалось значительное повышение АСТ, АЛТ, ЦФ и общего били-

рубина крови, в группе контроля — и гамма-ГТ. Степень наблюдаемых изменений не выходит за пределы стресс-нормы и не сопровождается дополнительными врачебными назначениями. Тем не менее они отражают процессы внутрипеченочного холестаза и цитолиза гепатоцитов.

Причины нарушения функции печени у кардиохирургических больных могут носить полиэтиологический характер. Основные патогенетические механизмы этого нарушения у больных можно связать с гипоперфузией печени [22]. Гипоперфузия внутренних органов брюшной полости может быть обусловлена снижением перфузионного давления (даже носящим эпизодический характер) на этапах ИК или манипуляциями с сердцем при операциях без ИК, симпатической вазоконстрикцией вследствие стрессового ответа на операцию, а также введением экзогенных катехоламинов — норадреналина, дофамина и добутамина, вызывающих снижение кровотока в спланхнической области [23—25]. Ишемия может запускать целый каскад реакций перекисного окисления липидов и системного воспалительного ответа, играющих важную роль в патогенезе нарушения печеночной функции [26—28].

Печень — основной орган, в котором происходит метаболизм лекарственных веществ. В данном исследовании не применялись препараты, оказывающие прямой гепатотоксический эффект, однако в условиях ИВЛ и ИК, а также при использовании большого числа разных средств, особенно при их повторном применении, могут возникать повреждения печени, обусловленные реакциями гиперчувствительности. При этом наряду с реакциями окисления происходят процессы восстановления и гидролиза, приводящие к истощению эндогенных запасов донаторов функциональных групп и глутатиона, накоплению активных метаболитов, оказывающих токсическое воздействие на печень и другие органы [29].

Развитие возможного токсического эффекта зависит от условий процесса биотрансформации препарата в организме. Процесс биотрансформации происходит в основном в печени при участии микросомальных ферментов системы цитохрома P₄₅₀. Цитохром С является ведущим компонентом дыхательной (кислородной) метаболической цепи митохондрий. Поэтому реакции биотрансформации зависят также от кровоснабжения и содержания кислорода в печени.

В свою очередь первичным симптомом печеночной дисфункции является внутрипеченочный холестаз, механизм развития которого связан со снижением активности фермента S-аденозилметилсинтетазы, что ведет к нарушению продукции S-адметионина [30]. Последнее сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоците; в гепатоцеллюлярных мембранах снижается содержание фосфолипидов, активность Na⁺/K⁺-АТФазы и других белков-переносчиков, что приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран, а также выведению компонентов желчи. При этом уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом [31]. Их дефицит при холестазе в конечном итоге обуславливает цитолиз гепатоцитов [32].

Известно, что в нормальных условиях ежедневно в печени синтезируется 8 г адеметионина с участием фермента адеметионинсинтетазы. Нарушение синтеза эндогенного адеметионина в условиях измененного дыхания и кровообращения в операционном и послеоперационном периодах может приводить к острому нарушению детоксикационной и других функций печени и деятельности ЦНС, что послужило основанием для проведения нашего исследования.

Адеметионин (гептрал) — гепатопротектор с антидепрессивной активностью, участвующий в биологических

реакциях, таких как трансметилирование, транссульфатирование, аминопропилирование, оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами, восполняет дефицит адemetионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и головном мозге.

В нашем исследовании было продемонстрировано положительное влияние вводимого экзогенно адemetионина на функцию печени и когнитивную сферу пациентов. По сравнению с контрольной группой у больных, получавших препарат в периоперационном периоде, к 3-м послеоперационным суткам отмечено статистически значимое снижение АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, ЩФ и общего билирубина крови. Полученные данные подтверждают гепатопротекторные свойства препарата, которые были обнаружены в многочисленных исследованиях у разных категорий пациентов [33—35].

Статистически значимое улучшение результатов тестирования на концентрацию внимания и кратковременную память на 3-и послеоперационные сутки мы объясняем прежде всего положительным влиянием адemetионина на детоксикационную функцию печени. Это приводит к более активному метаболизму и выведению препаратов, используемых для общей анестезии, послеоперационной седации и обезболивания, которые оказывают угнетающее влияние на ЦНС. Определенный вклад в ускорение интеллектуальной активизации пациентов может вносить также антидепрессивный эффект адemetионина.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать включение адemetионина в комплексную терапию пациентов, которым выполняются операции АКШ.

ВЫВОДЫ

1. Операции аортокоронарного шунтирования сопровождаются нарушением функции печени, что проявляется значительным увеличением уровня сывороточных ферментов — АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, ЩФ и общего билирубина крови.

2. Применение адemetионина в дозе 800 мг в течение 3 сут перед операцией и в послеоперационном периоде приводит к улучшению печеночной функции, что проявляется статистически значимым снижением сывороточных ферментов и общего билирубина крови к 3-м послеоперационным суткам в группе больных, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой.

3. Улучшение функции печени на фоне применения адemetионина сопровождалось более быстрым восстановлением концентрации внимания и кратковременной памяти, и на 3-и послеоперационные сутки результаты оценки когнитивных функций значительно отличались от полученных в контрольной группе. Данный результат можно расценивать как следствие более активного метаболизма и выведения угнетающих ЦНС препаратов, используемых для общей анестезии, послеоперационной седации и обезболивания, а также антидепрессивного эффекта адemetионина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трекова Н. А., Яворовский А. Г. Системный воспалительный ответ организма при операциях с ИК и пути снижения его активности. В кн.: Бунятян А. А. (ред.). Руководство по кардиоанестезиологии. М.: 2005. 210—220.
2. Аксельрод Б. А., Шмырин М. М., Яворовский А. Г. Оптимизация волемического статуса перед вводной анестезией у кардиохирургических больных. Анестезиол. и реаниматол. 2008; 5: 26—29.
3. Еременко А. А. Диагностика и лечение критических состояний, требующих проведения инфузионно-трансфузионной терапии. В кн.: Рагимов А. А., Еременко А. А., Никифоров Ю. В. Трансфузиология в реаниматологии. 2005. 314—381.
4. Еременко А. А., Винницкий Л. И., Бунятян К. А. Причины возникновения СПОН после кардиохирургических операций в условиях ИК. Общая реаниматол. 2010; 6 (3): 59—64.

5. Еременко А. А., Зюляева Т. П., Бабаев М. А. Лечение СПОН, развившегося у больного после операции протезирования митрального и аортального клапанов. Анестезиол. и реаниматол. 2009; 4: 58—60.
6. Saks V. A., Strumia E. Phosphocreatine: molecular and cellular aspects of the mechanism of cardioprotective action. Curr. Ther. Res. 1993; 53.
7. Greilich P. E., Okada K., Latham P. et al. Aprotinin but not epsilon aminocaproic acid decreases interleukin 10 after cardiac surgery with extracorporeal circulation. Circulation 2001; 104 (Suppl. I): I-265—I-269.
8. Трекова Н. А., Яворовский А. Г., Зюляева Т. П. Использование трасилола для профилактики дисфункции миокарда во время операций у кардиохирургических больных. Грудная и серд.-сосуд. хир. 2003; 3: 53—57.
9. Kahrman S., Kilinc K., Dal D. et al. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet — induced ischemia reperfusion injury. Br. J. Anaesth. 1997; 78 (3): 279—281.
10. Gitlin N., Serio K. M. Ischemic hepatitis: widening horizons. Am. J. Gastroenterol. 1992; 87: 831—836.
11. Трекова Н. А. Интраоперационные нарушения гемодинамики, ритма сердца, оксигенирующей функции легких. В кн.: Бунятян А. А. (ред.). Руководство по кардиоанестезиологии. М.: 2005. 524—546.
12. Michalopoulos A., Alivizatos P., Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. Hepatogastroenterology 1997; 44: 779—783.
13. Jakob S. M., Ruokonen E., Takala J. Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery. Br. J. Anaesth. 2000; 84 (5): 571—577.
14. Cohen J. A., Kaplan M. M. Left-sided heart failure presenting as hepatitis. Gastroenterology 1978; 74: 583—587.
15. Bynum T. E., Boitnott J. K., Maddrey W. C. Ischemic hepatitis. Dig. Dis. Sci. 1979; 24: 129—135.
16. Arcidi J. M., Moore G. W. et al. Midzonal necrosis as a pattern of hepatocellular injury after shock. Gastroenterology 1984; 86: 627—631.
17. Raman J., Kochi K., Morimatsu H. et al. Severe ischemic early liver injury after cardiac surgery. Ann. Thorac. Surg. 2002; 74: 1601—1606.
18. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина; 1986.
19. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность. Клин. фармакол. и тер. 2005; 1: 1—4.
20. Альманах психологических тестов. М.: 1995. 112—116; Методика определения кратковременной памяти. В кн.: Альманах психологических тестов. М.: 1995. 88.
21. Белова А. Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: 2004.
22. Ruesh S., Levy V. Постперфузионный период — системный подход. В кн.: Консли Ф., Мартин Д., Грэвли Г. (ред.). Кардиоанестезиология М.: МИА; 2008. 377—400.
23. Michalopoulos A., Alivizatos P., Geroulanos S. Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. Hepatogastroenterology 1997; 44: 779—783.
24. Rawson J. S., Achord J. L. Shock liver. South. Med. J. 1985; 78: 1421—1425.
25. Lefkoviitch J. H., Mendez L. Morphologic features of hepatic injury in cardiac disease and shock. J. Hepatol. 1986; 2: 313—327.
26. Еременко А. А., Зюляева Т. П., Егоров В. М. и др. Влияние мексидола на выраженность системного воспалительного ответа у больных при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения. Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2008; 1: 29—30.
27. Григорьев К. Б., Аневалов С. И., Матюков А. Э. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных с тяжелым сепсисом в сочетании с острыми и хроническими заболеваниями печени. Эффектив. фармакотер. в анестезиол. и реаниматол. 2010; 1: 16—20.
28. Bansal V., Schuchert V. D. Jaundice in the intensive care unit. Surg. Clin. N. Am. 2006; 86 (6): 1495—1502.
29. Буеверов А. О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2007; 5: 1—7.
30. Гальперин Э. И., Семендяева Е. Н., Неклюдова Е. А. Недостаточность печени. М.: Медицина; 1978.
31. Bianchi G., Bugianesi E., Ronchi M. et al. Glutathione kinetics in normal man and in patients with liver cirrhosis. J. Hepatol. 1997; 26 (3): 606—613.
32. Яковенко Э. П. Внутрпеченочный холестаз от патогенеза к лечению. Практик. врач 1998; 2 (13): 2024.
33. Fallon M. B., Anderson J. M., Boyer J. L. Intrahepatic cholestasis. In: Schiff L., Schiff E. R., eds. Diseases of the liver. 7th ed. Philadelphia: J. B. Lippincott comp.; 1993. 343—361.
34. Еременко А. А., Зюляева Т. П., Бабаев М. А., Павлов М. В. Случай успешного лечения синдрома вторичной полиорганной недостаточности, развившегося у больного после комбинированной операции протезирования митрального и аортального клапанов в сочетании с аортокоронарным шунтированием и эндартерэктомией из внутренней и наружной сонных артерий. Анестезиол. и реаниматол. 2009; 4: 58—60.
35. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Патогенетическое обоснование применения адemetионина в лечении больных с внутрпеченочным холестазом. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2009; 5: 24—29.

Поступила 20.05.12