

В.А. Непомнящих¹, В.В. Ломиворотов¹, М.Н. Дерягин¹, В.Н. Ломиворотов¹,
Л.Г. Князькова¹, М.А. Новиков¹, Е.С. Розенталь², О.В. Торгашева²

ОСТРАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ И ЦИТОХРОМ P-450-ЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ПРИБРОТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина
Росмедтехнологий¹, г. Новосибирск; Краевая клиническая больница №1 им. С.И. Сергеева²,
тел.: 8-(4212)-39-04-47, kkb1@dvmc.khv.ru, г. Хабаровск

Кардиохирургическое вмешательство у больных приобретенными пороками сердца (ППС) приводит к развитию системного воспалительного ответа [13]. Ведущую роль в данном процессе играет искусственное кровообращение (ИК) и реперфузия миокарда [7]. Острая фаза воспалительной реакции сопровождается избыточной генерацией провоспалительных цитокинов, способных угнетать активность цитохром P-450-зависимых монооксигеназ печени (монооксигеназная функция), ответственных за биотрансформацию многочисленных ксенобиотиков и эндогенных соединений [10, 12]. Возникающее при этом замедление микросомального окисления в печени может закономерно приводить к кумуляции лекарственных препаратов и эндогенной интоксикации [1, 4]. В связи с этим представляется актуальным исследовать интенсивность острой воспалительной реакции и монооксигеназную функцию печени (МФП) у больных ППС до и после их хирургической коррекции.

Материалы и методы

Обследовано 58 больных ППС в возрасте 48,2±6,2 лет (функциональный класс по NYHA 3,0±0,4). У 35 пациентов выполнено одноклапанное, 19 больным — двухклапанное, 4 больным — трехклапанное протезирование. Все больные оперированы под общим обезболиванием в условиях ИК. Время перфузии составило 167±7,9 мин, продолжительность окклюзии аорты — 112±6,4 мин. Интенсивность воспалительного ответа оценивали по содержанию белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ), α_1 -антитрипсина (α_1 АТ), α_2 -макроглобулина (α_2 МГ) и церулоплазмина (ЦП) исследовали иммунотурбидиметрическим методом. Состояние МФП определяли по показателям фармакокинетики антипирина (АР), биотрансформация которого отражает в общей форме метаболизм большинства липофильных соединений [15]. Концентрацию АР определяли спектрофотометрическим методом [2], рассчитывая период его полувыведения ($T_{1/2}$ АР), клиренс (С1 АР) и объем распределения (Vd АР).

Острофазовые белки и МФП исследовали при поступлении в 1; 3-4 и 10-12 сут после кардиохирургического вмешательства. Эти показатели были также исследованы у 22 здоровых добровольцев. Анализ данных проводили, используя t-тест для двух зависимых и независимых выборок, а также коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Резюме

Острая воспалительная реакция (ОВР) и монооксигеназная функция печени (МФП) исследованы у 58 больных приобретенными пороками сердца (ППС). Интенсивность ОВР определяли по концентрации белков острой фазы, МФП — по показателям фармакокинетики антипирина. В первые сутки после операции отмечена резкая активация ОВР и замедление МФП в 2 раза. На 3-4 сут после операции выявлена высокая активность ОВР и повышение МФП. На 10-12 сут после операции интенсивность ОВР снижалась, МФП соответствовала исходному уровню. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость между $T_{1/2}$ антипирина и С-реактивным белком. Следовательно, одной из основных причин замедления МФП является активация ОВР. Снижение МФП может повышать чувствительность больных ППС к лекарственной терапии.

Ключевые слова: острая воспалительная реакция, монооксигеназная функция печени, приобретенные пороки сердца.

V.A. Nepomniashchikh, V.V. Lomivorotov, M.N. Deryagin,
V.N. Lomivorotov L.G. Kniazkova, M.A. Novikov,
E.S. Rosenthal, O.V. Torgasheva

ACUTE INFLAMMATORY REACTION AND CYTOCHROME P450-DEPENDENT LIVER METABOLISM IN PATIENTS WITH ACQUIRED VALVULAR HEART DISEASE

Academician E.N. Meshalkin Research Institute of Circulation
Pathology, Novosibirsk; Regional Hospital, Khabarovsk

Summary

Acute inflammatory reaction (AIR) and liver monooxygenase function (LMF) were studied in fifty-eight patients with acquired valvular heart disease (AVHD). AIR and LMF were quantified with acute-phase proteins and antipyrine pharmacokinetic parameters. The first postoperative day was characterized by high AIR activation and LMF decrease in two times. On the 3rd-4th days after cardiac surgery AIR high intensity and LMF increase were noticed. On the 10th-12th postoperative day AIR intensity decrease and LMF were consistent with the baseline. The correlation analysis showed a positive relationship between $T_{1/2}$ of antipyrine and C-reactive protein. It was revealed, that AIR activation is one of the main causes of LMF depression. LMF slowdown might change pharmacokinetic response under drug therapy.

Key words: acute inflammatory reaction, monooxygenase liver function, acquired valvular heart disease.

Показатели острофазовых белков и МФП у больных ППС до операции

Показатели	Здоровые, n=22	Больные ППС, n=58
СРБ, мг/дл	0,53±0,01	1,26±2,16
α_1 АТ, мг/дл	130,5±3,5	144,8±28,4*
α_2 МГ, мг/дл	152,3±6,1	145,2±54,3
ЦП, г/л	0,31±0,05	0,47±0,14*
T $\frac{1}{2}$ AP, ч	10,1±3,1	13,6±7,7*
С1 мл/кг×ч	40,9±7,2	38,0±16,9
Vd AP, л/кг	0,57±0,097	0,6±0,15

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Результаты исследования

При исследовании БОФ до операции установлено незначительное повышение концентрации α_1 АТ и ЦП. Показатели СРБ и α_2 -МГ соответствовали нормальным значениям. Изучение МФП в этот же период выявило достоверное удлинение T $\frac{1}{2}$ AP. Показатели С1 AP достоверно не различались по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

При исследовании острофазового ответа в первые сутки после операции выявлено резкое повышение СРБ (на 900%). Концентрация α_1 АТ увеличилась на 22,5%. Содержание ЦП и α_2 МГ снизилось на 17 и 39%. Изучение МФП в этот же период показало, что T $\frac{1}{2}$ AP увеличился на 118,4%. Клиренс AP снизился на 54,2% по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

На 3-4 сут после коррекции пороков концентрация СРБ оставалась значительно увеличенной (+900%), показатели α_1 АТ возросли на 90,1%, содержание ЦП повышалось, приближаясь к дооперационному уровню. Уровень α_2 МГ оставался незначительно сниженным (-16,3%). При исследовании МФП в этот же период выявлено, что скорость печеночного метаболизма существенно увеличивалась, а показатели T $\frac{1}{2}$ AP и С1 AP соответствовали исходным значениям (табл. 2).

Исследования на 10-12 сут после операции свидетельствовали, что показатели СРБ и α_1 АТ заметно снизились по сравнению с предыдущим этапом, превышая исходный уровень на 286 и 71,7%. Содержание ЦП увеличилось на 20,4%. Уровень α_2 МГ восстанавливался до исходных значений. При изучении МФП на этом же этапе установлено, что скорость биотрансформации AP оставалась на высоком уровне и соответствовала исходным данным (табл. 2).

При проведении корреляционного анализа между показателями БОФ и фармакокинетики AP установлена прямая зависимость концентраций СРБ и α_1 АТ с величиной T $\frac{1}{2}$ AP в первые сут после операции ($r=0,32$; $r=0,38$; $p < 0,05$), а также обратная связь содержания СРБ и α_1 АТ с величиной клиренса AP в этот же период ($r=-0,31$; $r=-0,44$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствовали, что у больных ППС до операции имелась невысокая активность воспалительной реакции, что, вероятно, связано с

Динамика острофазовых белков и МФП у больных ППС в послеоперационном периоде

Показатели	1 сут; n=58	3-4 сут; n=31	10-12 сут; n=38
СРБ, мг/дл	1,26±2,16 12,6±4,2*	1,25±2,37 12,5±7,6*	1,37±2,3 5,3±3,1*
Δ ,%	+900	+900	+286,9
α_1 АТ, мг/дл	144,8±28,4 177,4±27,8*	147,5±26,1 280,4±50,8*	150,6±30,0 258,6±40,2*
Δ ,%	+22,5	+90,1	+71,7
ЦП, г/л	0,47±0,14 0,39±0,12*	0,47±0,14 0,51±0,13	0,49±0,15 0,59±0,18*
Δ ,%	-17	+8,5	+20,4
α_2 МГ, мг/дл	145,2±54,3 118,1±36,2*	153,2±69,6 127,6±54,4*	148±66,0 137,6±47,6
Δ ,%	-18,7	-16,3	-7
T $\frac{1}{2}$ AP, ч	13,6±7,7 29,7±28,5*	15,9±9,8 11,7±4,8	13,9±7,9 12,4±6,4
Δ ,%	+118,4	-26,4	-10,8
С1 AP, мл/кг×ч	38,0±16,9 17,4±10,9*	34,0±16,7 37,3±15,0	36,5±15,3 40,6±15,9
Δ ,%	-54,2	+9,7	+11,2
Vd AP, л/кг	0,6±0,15 0,51±0,13*	0,62±0,15 0,55±0,16	0,61±0,17 0,61±0,15
Δ ,%	-15	-11,3	0

Примечания. В первой строке — показатели больных до операции, обследованных на данном этапе, во второй строке — показатели, соответствующие этапу обследования; * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до операции.

исходно существующим ревматическим процессом или инфекционным эндокардитом. При исследовании МФП выявлено ее незначительное снижение по сравнению с печеночным метаболизмом у здоровых лиц.

В первые сутки после коррекции пороков сердца отмечена резкая интенсификация воспалительного процесса. В этот же период установлено выраженное замедление МФП (в 2 раза) по сравнению с исходными данными. На 3-4 сут после операции у больных сохранялась высокая активность воспалительного ответа. Характерно, что в это же время показатели печеночного метаболизма заметно повышались и достигали исходного уровня. Исследования на 10-12 сут после операции указывали на значительное снижение интенсивности воспалительной реакции. В этот же период показатели МФП оставались на достаточно высоком уровне и соответствовали дооперационным данным.

Таким образом, показатели исследований в послеоперационном периоде свидетельствовали, что замедление печеночного метаболизма у больных ППС носит резкий и кратковременный характер, сопровождаясь при этом выраженной интенсификацией воспаления. Можно предположить, что выявленные нарушения гомеостаза связаны с особенностями кардиохирургического вмешательства и, в частности, с индуцирующим влиянием ИК и реперфузии миокарда на синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), способных угнетать активность микросомальных ферментов печени, а также оказывающих регуляторное воздействие на синтез БОФ. В этой связи весьма информативными являются данные корреляционного анализа. Выявленные при этом зависимости между

показателями острофазовых белков и фармакокинетики АР указывают, с одной стороны, на подавляющий эффект воспалительной реакции в отношении активности микросомальных ферментов печени. С другой стороны, свидетельствуют, что снижение экспрессии цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ печени, возможно, носит адаптивный характер, направленный на увеличение синтеза острофазовых белков в печени, играющих важную роль в регуляции системного воспалительного ответа [11].

Однако, очевидно, что комплекс факторов, определяющих уровень печеночного метаболизма, является более сложным. Подтверждением этому служит динамика показателей БОФ и МФП на 3-4 сут после операции, когда на фоне высокой интенсивности воспаления наблюдается увеличение печеночного метаболизма. Это свидетельствует, что МФП регулируется как цитокинами, так и не цитокиновыми составляющими воспалительного ответа и, в частности, глюкокортикоидами, синтез которых в условиях воспаления может существенно повышаться с увеличением их индуцирующего влияния на цитохром Р-450-зависимую монооксигеназную систему печени [8, 10].

Отметим, что замедление МФП имеет существенное клиническое значение, ибо биотрансформация многих лекарственных препаратов происходит почти исключительно микросомальными ферментами гепатоцитов [5, 6, 9, 14]. Имеются многочисленные клинические наблюдения об изменении фармакодинамики при заболеваниях с выраженным воспалительным компонентом [1, 4]. В ряде исследований показано, что для фармакопрепаратов, метаболизируемых печенью, имеется существенный риск передозировки при грамнегативных бактериальных инфекциях [14]. Доказано, что снижение МФП может изменять эффективность фармакотерапии у больных с застойной сердечной недостаточностью [3].

Однако, несмотря на имеющиеся данные, информация о МФП у больных ППС и ее зависимости от интенсивности воспалительного процесса отсутствует. В данном исследовании мы впервые показали, что у больных ППС в первые сутки после кардиохирургического вмешательства имелось выраженное снижение печеночного метаболизма, существенную роль в котором играет острая воспалительная реакция. Несомненно, что замедление микросомального окисления в печени может изменять фармакологический ответ и поэтому требует тщательной коррекции доз лекарственных препаратов в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

1. У больных ППС до операции имелась невысокая активность воспалительного процесса и незначительное замедление печеночного метаболизма.

2. После кардиохирургического вмешательства отмечено выраженное подавление (в 2 раза) МФП в первые сутки и нормализация ее показателей на 3-4 и 10-12 сут после операции.

3. Одной из основных причин замедления биотрансформации ксенобиотиков после коррекции ППС является развитие острой воспалительной реакции.

4. Снижение активности цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ печени, возможно, связано с увеличением синтеза острофазовых белков в печени.

5. Замедление микросомального окисления в печени может повышать чувствительность больных ППС к лекарственной терапии и требует дифференцированного подхода к ее назначению.

Л и т е р а т у р а

1. Carcillo J., Dougty L., Kofos D. et al. Cytochrome P-450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure // *Intensive Care Med.* - 2003. - Vol. 29, №6. - P. 980-984.

2. Davidsson D. Estimation of antipyrine in plasma // *Biochem. J.* - 1956. - Vol. 62. - P. 37.

3. Frye R., Schneider V., Frye C. et al. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P-450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure // *J. Card. Fail.* - 2002. - Vol. 8, №5. - P. 315-319.

4. Harbrecht B., Frye R., Zenati M. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients // *Crit. Care Med.* - 2005. - Vol. 33, №3. - P. 541-546.

5. Hoen P., Bijsterbosch M., van Berkel T. et al. Midazolam is a phenobarbital-like cytochrome P-450 inducer in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2001. - Vol. 299, №3. - P. 921-927.

6. Hung D., Siebert G., Chang P. et al. Hepatic pharmacokinetics of propranolol in rats with adjuvant-induced systemic inflammation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2006. - Vol. 290, №2. - P. 343-351.

7. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist // *Anesthesiology.* - 2002. - Vol. 97, №1. - P. 215-252.

8. Liddle C., Goodwin B., George J. et al. Separate and interactive regulation of cytochrome P-450 3A4 by triiodothyronine, dexamethasone, and growth hormone in cultured hepatocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1998. - Vol. 83, №7. - P. 2411-2416.

9. Minamiyama Y., Takemura S., Yamasaki K. et al. Continuous administration of organic nitrate decreases hepatic cytochrome P-450 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2004. - Vol. 308, №2. - P. 729-735.

10. Morgan E. Regulation of cytochromes P-450 during inflammation and infection // *Drug Metab. Rev.* - 1997. - Vol. 29. - P. 1129-1188.

11. Morgan E. Suppression of constitutive cytochrome P-450 gene expression in livers of rats undergoing an acute phase response to endotoxin // *Mol. Pharmacol.* - 1989. - Vol. 36, №5. - P. 699-707.

12. Nebert D., Russell D. Clinical importance of the cytochromes P-450 // *Lancet.* - 2002. - Vol. 360, №9340. - P. 1155-1162.

13. Paparella D., Yau T., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2002. - Vol. 21, №2. - P. 231-244.

14. Renton K. Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* - 2005. - Vol. 1, №4. - P. 629-640.

15. Tanaka E., Breimer D. In vivo function tests of hepatic drug-oxidizing capacity in patients with liver disease // *J. Clin. Pharm. Ther.* - 1997. - Vol. 22, №4. - P. 237-249.

Координаты для связи с авторами: *Непомнящих Валерий Анатольевич* — доктор мед. наук, старший

научный сотрудник Научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина, e-mail: peromna57@mail.ru, тел.: 8-913-739-52-47, г. Новосибирск; *Ломиворотов Владимир Владимирович* — доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина; *Дерягин Михаил Николаевич* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина; *Ломиворотов Владимир Николаевич* — доктор мед. наук, профессор, зам. директора Научно-исследователь-

ского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина; *Князькова Любовь Георгиевна* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина; *Новиков Максим Анатольевич* — аспирант отдела анестезиологии-реаниматологии Научно-исследовательского института патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина; *Розенталь Евгений Сергеевич* — врач анестезиолог-реаниматолог Краевой клинической больницы №1, г. Хабаровск; *Торгашева Ольга Викторовна* — врач-лаборант Краевой клинической больницы №1, г. Хабаровск.

