

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИОННОГО СТРЕССА НА ЦИТОХРОМ Р-450-ЗАВИСИМУЮ МИКРОСОМАЛЬНУЮ СИСТЕМУ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (СООБЩЕНИЕ 2)

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

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

Представлены данные о состоянии микросомального окисления в печени у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК) и «of pump». Активность микросомальных монооксигеназ оценивали с помощью антипиринового теста. Установлено, что после операции на «открытом сердце» печеночный метаболизм антипирина существенно снижался. При этом степень замедления клиренса антипирина зависела от его исходного уровня, фракции выброса (ФВ) и длительности ИК.

Известно, что биотрансформация большинства ксенобиотиков и эндогенных соединений осуществляется системой цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ печени, уровень активности которых генетически детерминирован и зависит от множества факторов внешней и внутренней среды [1, 13, 15]. Доказано, что окислительный стресс и синдром системного воспалительного ответа, сопровождаясь избыточной генерацией активированных форм кислорода и цитокинов, приводит к существенному повреждению мембран эндоплазматического ретикулума гепатоцитов [3, 4, 8, 11]. Возникающие при этом сложные нарушения микросомального окисления в печени могут закономерно приводить к замедлению клиренса ксенобиотиков и эндогенных токсинов, сопровождаясь кумуляцией лекарственных препаратов и эндогенной токсемией [9, 10].

Клинически и экспериментально установлено, что в условиях ишемии миокарда возможна существенная активация процессов перекисного окисления липидов и системного воспаления [3, 14, 17]. В связи с этим актуальным является исследование влияния кардиохирургического вмешательства на интенсивность метаболизма антипирина, являющего «золотым стандартом» оценки биотрансформации фармакологических препаратов в печени [16].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период 2004–2005 гг. обследован 41 больной ИБС в возрасте от 39 до 69 лет (средний возраст составил $53,7 \pm 7,7$ года). Недостаточ-

ность кровообращения I стадии была у 20% больных, II А – у 75%, II Б – у 5%; нестабильная стенокардия – у 40,8% больных; средний функциональный класс по NYHA – $2,8 \pm 0,4$. Всем больным была выполнена операция аорто- и маммарно-коронарного шунтирования. Из них 10 больным были проведены сочетанные операции. У 6 пациентов реваскуляризация миокарда сочеталась с пластикой постинфарктной аневризмы и тромбэктомией из левого желудочка. Четверым больным по поводу сопутствующей клапанной патологии выполнена коррекция порока. Из них троим пациентам проведено протезирование аортального клапана, одному больному – пластика митрального клапана.

Все обследуемые больные были оперированы под общим обезболиванием согласно протоколу, принятому в клинике. В качестве обеспечения у 34 больных использовалось искусственное кровообращение, у 7 пациентов операция проводилась на работающем сердце («of pump»). ИК проводили в нормотермическом режиме. При этом время перфузии составило 115 ± 10 мин, а продолжительность окклюзии аорты – 79 ± 7 мин.

Больные, оперированные в условиях ИК, были разделены на две группы в зависимости от показателей ФВ до операции. В первую группу вошли 18 больных с ФВ выше 40% ($59,7 \pm 11,0\%$), во вторую – 16 пациентов с ФВ ниже 40% ($28,7 \pm 8,0\%$). У 7 пациентов второй группы использовалась внутриаортальная баллонная контрапульсация.

Активность микросомальных монооксигеназ печени (монооксигеназная функция печени¹) оценивали по показателям фармакокинетики антипирина (AP) [5]. Обследуемые принимали AP внутрь, из расчета 10 мг на кг массы тела. Забор слюны или крови производили через 3, 6, 9, 12 и 24 ч после приема AP с ночным перерывом. После определения концентраций AP спектрофотометрическим методом [4] рассчитывали его период полувыведения ($T_{1/2}$ AP), клиренс (Cl AP) и объем распределения (Vd AP). Показатели фармакокинетики AP изучали при поступлении, в первые и на 8–12-е сутки после кардиохирургического вмешательства.

Биохимическую оценку функционального состояния печени проводили по содержанию в плазме общего билирубина, общего белка, альбумина, холестерина, активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Анализ данных проводили с помощью программы для статистического анализа «Statistica 5.5». Для сравнения показателей двух групп, полученных при повторных измерениях, использовали t-тест для двух зависимых выборок. Анализ зависимости количественных признаков проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты представлены 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 у больных ИБС до операции монооксигеназная функция печени (МФП) была незначительно снижена по сравнению со здоровыми лицами, о чем свидетельствовало достоверное удлинение периода полувыведения AP. При этом исследование традиционных функциональных проб печени указывало на отсутствие их патологических изменений и достоверных различий в сравнении с таковыми у здоровых лиц (табл. 1).

При анализе МФП в динамике установлено, что у больных, оперированных в условиях ИК, в первые сутки после кардиохирургического вмешательства имелось существенное замедление печеночного метаболизма. При этом период полувыведения AP увеличивался

Таблица 1

Показатели МФП и функциональные пробы печени у больных ИБС и здоровых лиц до операции

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные ИБС (n=41)
$T_{1/2}$ AP, ч	9,8±0,6	14,1±1,1**
Cl AP, мл/(кг · ч)	41,6±1,7	38,4±2,7
Vd AP, л/кг	0,57±0,014	0,69±0,02*
ОБ, г/л	77±1,4	74±0,9
АБ, г/л	49,6±0,9	43,1±0,4
БР, мкмоль/л	11,9±0,8	9,6±0,8
ЩФ, ед/л	189±9,8	198±1,1
АЛТ, ед/л	37,2±1,7	29,4±2,7
АСТ, ед/л	44,3±0,4	35,8±1,4
ГГТ, ед/л	40,9±3,3	42,5±5,4

* $P < 0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями у здоровых лиц

на 40%, а клиренс AP снижался на 32% по сравнению с исходными данными. На 8–12-е сутки после операции скорость микросомального окисления в печени заметно увеличивалась, а показатели фармакокинетики AP приближались к дооперационным значениям (табл. 2).

В группе больных, оперированных на работающем сердце («of pump»), показатели фармакокинетики AP как в первые, так и на 8–12-е сутки после операции достоверно не изменялись, что указывало на отсутствие нарушений МФП в послеоперационном периоде (табл. 2). Следовательно, снижение скорости печеночного метаболизма у больных, оперированных в условиях ИК, свидетельствовало о повреждающем действии последнего на систему микросомальных ферментов печени, что вполне объяснимо активирующим влиянием перфузии на перекисное окисление липидов и системный воспалительный ответ, ответственных за образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, обладающих существенным ингибирующим действием на ферментативную систему в печени, включая монооксигеназную [4, 6, 11].

При проведении корреляционного анализа показателей фармакокинетики AP с исходной ФВ зависимости не обнаружено. Однако у пациентов, оперированных на «открытом» сердце, выявлена прямая корреляционная связь в первые сутки после операции между клиренсом AP и степенью изменения ФВ ($r = 0,61$; $P < 0,05$), а также обратная зависимость между периодом

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

Таблица 2

**Динамика показателей фармакокинетики антипирина
у больных ИБС, оперированных в условиях ИК и «of pump»**

Показатели	Операции					
	с использо- ванием ИК (n=34)	«of pump» (n=7)	с использо- ванием ИК (n=34)	«of pump» (n=7)	с использо- ванием ИК (n=34)	«of pump» (n=7)
	T $\frac{1}{2}$ AP, ч		Cl AP, мл/(кг · ч)		Vd AP, л/кг	
До операции	14,1±1,1	14,7±2,3	38,4±2,7	33,7±5,1	0,69±0,02	0,62±0,04
После операции, сут.						
1-е	19,8±1,2*	16,8±2,0	26,3±1,8*	30,6±5,1	0,67±0,02	0,65±0,04
$\Delta\%$	+40	+14	-32	-9	-3	+5
8–12-е	16,3±1,4	14,9±2,1	32,6±2,1	34,6±6,1	0,64±0,03	0,68±0,08
$\Delta\%$	+16	+1	-15	+3	-7	+10

* $P < 0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями в исходном периоде

полувыведения AP и степенью изменения ФВ ($r = -0,58$; $P < 0,05$). Это свидетельствовало, что с повышением сократительной способности миокарда скорость микросомального окисления в печени возрастала.

При исследовании МФП в группах больных с высокой и низкой ФВ разницы между исходными показателями фармакокинетики AP не обнаружено. В первые сутки после операции степень замедления печеночного метаболизма у пациентов обеих групп была также идентична. Однако в более отдаленный период в динамике МФП выявлены существенные различия. Если у больных с исходно высокой ФВ печеночный метаболизм на 8–12-е сутки после операции заметно повышался, то у пациентов с низкой ФВ МФП оставалась достоверно сниженной (табл. 3). При этом выявлено, что длительность перфузии у пациентов с низкой сократительной способностью миокарда была примерно в полтора раза выше по сравнению с первой группой.

Проведенный корреляционный анализ позволил установить, что у пациентов с низкой ФВ как в первые, так и на 8–12-е сутки после операции имелась положительная зависимость между длительностью перфузии и степенью увеличения периода полувыведения AP ($r = 0,51$; $0,77$; $P < 0,05$). Это свидетельствовало, что степень повреждающего действия ИК на микросомальные ферменты печени зависит от его длительности. Выраженный депрессивный эффект длительной перфузии на печеночный метаболизм, вероятно, связан с избыточным образованием продуктов перекисного окисления ли-

пидов и провоспалительных цитокинов, оказывающих, как известно, повреждающее действие на микросомальные монооксигеназы печени [7, 12].

При оценке функциональных проб печени (табл. 4) установлено, что у больных, оперированных в условиях ИК, в первые сутки после операции умеренно снижалось содержание общего белка, альбумина и холестерина. При этом концентрация общего билирубина несколько возрастала, однако не превышала нормальных значений. На 8–12-е сутки после операции показатели общего белка и билирубина восстанавливались до исходного уровня. Содержание альбумина оставалось достоверно сниженным, что отражало замедление белковосинтетической функции печени, которая, как известно, связана с синтезом мембран эндоплазматического ретикула гепатоцитов. При этом восстановление общего белка к 8–12-м суткам происходит, вероятно, за счёт глобулиновой фракции. Снижение общего холестерина в первые сутки после хирургического вмешательства, возможно, связано с повышенным его расходом вследствие активации процессов перекисного окисления липидов [2].

Анализ ферментативных систем печени выявил умеренное повышение активности АСТ в первые сутки после операции и нормализацию ее показателей в более отдаленный период. При этом показатели АЛТ, ЩФ и ГГТ были несколько снижены, достигая исходного уровня на 8–12-е сутки после хирургического вмешательства (табл. 4). Так как АСТ является не строго специфичным маркером цитолиза гепа-

Таблица 3

Динамика показателей фармакокинетики антипирина у пациентов ИБС с различной фракцией выброса

Показатели	Фракция выброса			
	более 40% (n=18)	менее 40% (n=16)	более 40% (n=18)	менее 40% (n=16)
	T $\frac{1}{2}$ AP, ч		Cl AP, мл/(кг · ч)	
До операции	14,7±1,7	13,3±1,3	35,2±2,9	42±4,6
После операции, сут.				
1-е	20,6±1,8*	18,9±1,7*	23,7±2,0*	25,5±2,2*
$\Delta\%$	+40	+42	-33	-39
8–12-е	15,2±1,8	18,2±2,1*	36,4±2,5	29,1±2,9*
$\Delta\%$	+3	+37	+3	-31

* $P < 0,05$ различия достоверны по сравнению с показателями в исходном периоде

Таблица 4

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

Показатели	До операции (n=34)	После операции, сутки	
		1-е (n=34)	8–12-е (n=34)
Общий белок, г/л	72,2±0,9	60,3±1,0*	70,3±1,1
Альбумин, г/л	42,2±0,58	34,7±0,63*	38,3±0,7*
Холестерин, ммоль/л	5,9±0,3	4,0±0,19*	5,2±0,24
Общий билирубин, мкмоль/л	10,5±0,95	14,5±1,52*	9,11±1,03
АЛТ, ед/л	27,2±2,7	28,9±3,4	37,5±9,5
АСТ, ед/л	30,4±1,4	69,8±10,4*	31,1±3,6
ГГТП, ед/л	37,8±4,9	28,2±2,72*	68,7±10
ЩФ, ед/л	195,8±24,7	160,9±14,4*	247,6±28,5

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

тоцитов, динамика активности ферментов свидетельствовала об отсутствии холестаза и воспаления в печени, которые, как известно, обладают значительным повреждающим эффектом на систему цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ вследствие детергентного действия ненасыщенных жирных кислот и цитолиза.

Важно отметить, что замедление печеночного метаболизма в послеоперационном периоде подтверждали и клинические наблюдения. Так, больные с длительной перфузией требовали более редкого назначения анальгетиков и седативных препаратов. Более того, прогрессирующее снижение МФП на 8–12-е сутки после операции являлось неблагоприятным призна-

ком, свидетельствующим о возможном развитии полиорганной недостаточности.

Полученные данные о замедлении микросомального окисления в печени указывают на необходимость тщательной коррекции стандартных доз фармакопрепаратов в лечении кардиохирургических больных в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

1. Кардиохирургические вмешательства на «открытом сердце» у больных ИБС приводят к подавлению монооксигеназной функции печени в первые и восстановлению ее на 8–12-е сутки после операции.

2. Искусственное кровообращение оказывает выраженное повреждающее действие на активность микросомальных монооксигеназ печени.
3. Степень замедления печеночного метаболизма имеет прямую зависимость от длительности перфузии и уровня снижения фракции выброса левого желудочка.
4. Динамика восстановления печеночного метаболизма зависит от величины исходной фракции выброса и продолжительности искусственного кровообращения.
5. Замедление микросомального окисления в печени после операций на открытом сердце повышает чувствительность кардиохирургических больных к лекарственной терапии и требует дифференцированного подхода к ее назначению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. М.: Медицина, 1973. 288 с.
2. Цветовская Г.А., Сергеева Г.И., Князькова Л.Г. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2003. № 3. С. 41–44.
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. // *Inten. Care Medicine*. 2003. V. 29. № 6. P. 980–984.
5. Davidsson D., Mac Intyre I. // *Biochem. J.* 1956. V. 62. P. 37.
6. El-Kadi A., Bleau A-M., Dumont I. et al. // *Drug Metab. Dispos.* 2000. V. 28. № 9. P. 1112–1120.
7. Holley F., Ponganis K., Stanski D. // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984. V. 35. P. 617–626.
8. Luiz A., Brasil M.D., Walter J. // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. V. 66. P. 56–59.
9. McKindley D., Hanes S., Boucher B. // *Pharmacotherapy*. 1998. V. 18. № 4. P. 759–778.
10. Meyer U. // *Acute and Chronic Liver Diseases*. Boston-London: Kluwer Academic Publishers. 1995. P. 137–144.
11. Morgan E. // *Drug Metab. Dispos.* 2001. V. 28. № 3. P. 207–212.
12. Paparella D., Yau T., Young E. // *Europ. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2001. V. 21. P. 232–244.
13. Pfafsky K. // *Clin. Pharmacokinet.* 1980. V. 5. P. 246–262.
14. Prondzinsky R., Knüpfer A., Loppnow H. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. V. 129. № 6. P. 760–766.
15. Remmer H. // *Am. J. Med.* 1970. V. 49. P. 617–629.
16. Shrarer J., Wrighton S. // *Drug Metab. Dispos.* 1996. V. 24. № 4. P. 487–494.
17. Wei M., Kuukasjarvi P., Laurikka J. // *Aging Clin. Exp. Res.* 2003. V. 15. № 6. P. 469–474.