

# ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И МОНООКСИГЕНАЗНАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

ФГУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Росмедтехнологий

## Oxidative Stress and Hepatic Monooxygenase Function in Coronary Heart Disease Patients with Multiple Organ Dysfunction

V. A. Nepomnyashchikh, V. V. Lomivorotov, M. N. Deryagin,  
V. N. Lomivorotov, L. G. Knyazkova, A. A. Yefimov

Acad. Ye. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Diseases, Russian Agency for Russian Agency of Medical Technologies

**Цель работы.** Исследование монооксигеназной функции печени (МФП) у кардиохирургических больных с полиорганной недостаточностью (ПОН). **Материал и методы.** Обследовано 26 больных с явлениями ПОН после операции на открытом сердце и 29 пациентов с неосложненным послеоперационным периодом. Интенсивность ПОН оценивали по шкале SOFA, МФП — по данным фармакокинетики антипирина (АР). **Результаты.** В первые сутки после операции в основной группе отмечены выраженные явления ПОН и замедление МФП примерно в два раза. В контрольной группе имелось менее значительное подавление МФП. На 3–4-е сутки после операции суммарный индекс ПОН в основной группе заметно снижался. В обеих группах отмечено повышение МФП. На 10–12-е сутки после операции тяжесть ПОН в основной группе заметно возрастала, сопровождаясь существенным снижением МФП. В этот же период в контрольной группе МФП соответствовала исходным значениям. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость суммарного показателя тяжести ПОН с  $T_{1/2}$  АР, а также отрицательную связь количества органных поражений с клиренсом АР. **Заключение.** Полиорганная дисфункция у кардиохирургических больных приводит к значительному и длительному снижению МФП по сравнению с неосложненным послеоперационным периодом. Степень замедления МФП имеет прямую зависимость от количества органных поражений и суммарного показателя тяжести ПОН. **Ключевые слова:** монооксигеназная функция печени, полиорганная недостаточность, антипирин, кардиохирургические больные.

**Objective:** to study hepatic monooxygenase function (HMF) in cardiosurgical patients with multiple organ dysfunction (MOD). **Subjects and methods.** Twenty-six patients with MOD signs after operations on the open heart and 29 patients with an uncomplicated postoperative period were examined. The severity of HMF was evaluated by the SOFA scale and HMF was assessed by the pharmacokinetics of antipyrine (AP). **Results.** Within the first 24 hours after surgery, there were significant signs of MOD and a nearly two-fold reduction in HMF in the study group. A less significant depression of HMF was observed in the control group. On postoperative days 3–4, the total index of MOD noticeably decreased in the study group. There was an increase in HMF in both groups. On days 10–12 after surgery, the severity of MOD distinctly increased in the study group, which was accompanied by a considerable reduction in HMF. In this period, in the control group HMF corresponded to the baseline values. Correlation analysis revealed a direct relationship of the total index of MOD severity with AP  $T_{1/2}$  and a negative correlation of the number of organ lesions with AP clearance. **Conclusion.** In cardiosurgical patients, MOD causes a more significant and longer diminution of HMF than in those with an uncomplicated postoperative period. The rate of HMF reduction is directly related to the number of organ lesions and the total index of MOD severity. **Key words:** hepatic monooxygenase function, multiple organ dysfunction, antipyrine, cardiosurgical patients.

Известно, что у кардиохирургических больных операция на открытом сердце приводит к развитию системного воспалительного ответа и оксидативного стресса [1]. Ведущую роль в данных процессах играет искусственное кровообращение (ИК) и реперфузия миокарда [2–4]. Увеличение образования провоспалительных цитокинов и свободных радикалов может вызывать значительные структурные нарушения эндоплазматического ретикула гепатоцитов с подавлением активности цитохром Р450-зависимых микросомальных монооксигеназ печени (монооксигеназной функции) [5–7]. Возникающее при этом замедление микросомального

окисления в печени закономерно сопровождается кумуляцией лекарственных препаратов в организме [8–10]. Существенно, что интенсивность системной воспалительной реакции и перекисидации липидов в значительной мере зависит от течения послеоперационного периода и, в частности, развития осложнений, включая сердечную, дыхательную, почечную дисфункцию и, в конечном итоге, полиорганную недостаточность [1, 11]. В связи с этим представляется актуальным исследовать монооксигеназную функцию печени (МФП) у кардиохирургических больных с явлениями полиорганной дисфункции после операции на сердце.

Таблица 1

**Тяжесть и структура полиорганной недостаточности у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде (n=26)**

Показатель	Значения показателей на этапах исследования			
	до операции	1-е сутки	3–4-е сутки	10–12-е сутки
Суммарный показатель тяжести ПОН (по шкале SOFA), баллы	—	6,42±0,86	3,18±0,75*	4,92±0,91*
Дыхание (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ), мм рт. ст.	426,8±252	247,1±198	346,2±246,8	324±350,2
Баллы	—	1,5±1,2	0,48±0,35*	0,75±0,83*
%	—	23,4	15,1	15,2
Сердечно-сосудистая система (допмин), мкг/кг/мин	—	5,8±3,5	2,1±3,8*	2,3±1,8*
Баллы	—	2,2±1,4	0,86±1,6*	0,93±0,72*
%	—	34,3	27,1	18,9
Печень (билирубин крови), мкмоль/л	12,8±10,7	24,5±35,8	22,9±15,3	25,2±41,6
Баллы	—	0,42±0,6	0,26±0,17	0,47±0,8
%	—	6,5	8,2	9,6
Коагуляция (количество тромбоцитов), 10 <sup>9</sup> /л	226,3±186	98,6±89,1	113,2±92,7	132,8±328
Баллы	—	1,0±0,92	0,78±0,64	0,30±0,74*
%	—	15,6	24,5	6,1
ЦНС (шкала комы Глазго), баллы	14,9±12,1	13,8±40,6	13,7±7,1	13,5±43,3
Баллы	—	0,17±0,5	0,22±0,11	0,51±1,7
%	—	2,6	6,9	10,4
Почки (креатинин крови), мкмоль/л	78,9±39,3	187±129,2	141,3±196,9	294±188,5*
Баллы	—	1,13±0,78	0,58±0,81*	1,96±1,3*
%	—	17,6	18,2	39,8

**Примечание.** % — указана органная дисфункция, выраженная в процентах по отношению к суммарному показателю тяжести ПОН; достоверность различий: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с данными в первые сутки после операции.

**Материалы и методы**

Основную группу обследуемых составили 16 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 10 пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС) в возрасте 56,8±9,6 лет (функциональный класс по NYHA 2,9±0,4). Всем пациентам с ИБС была выполнена операция аорто- и маммарокоронарного шунтирования. Из них у 3-х пациентов реваскуляризация миокарда сочеталась с пластикой постинфарктной аневризмы левого желудочка, у 9-и — с протезированием или пластикой одного клапана. Всем больным с ППС было выполнено многоклапанное протезирование. Из них у 4-х пациентов осуществлено протезирование трех клапанов, у 9-и — двухклапанное протезирование. Время ИК в основной группе составило 165,7±83,2 мин, продолжительность окклюзии аорты — 108,5±59,3 мин. После операции на различных этапах обследования у всех пациентов данной группы установлены в той или иной мере выраженные признаки полиорганной недостаточности.

Контрольную группу составили 18 пациентов ИБС и 11 больных ППС с неосложненным послеоперационным периодом. Характерно, что в этой группе характер и объем оперативных вмешательств, примерно соответствовал основной группе обследуемых. Время ИК и продолжительность окклюзии аорты составили 152,1±71,8 и 94,7±69,3 мин. Отметим, что все больные основной и контрольной групп оперированы под общим обезболиванием с использованием нормотермического ИК.

Для диагностики и оценки проявлений полиорганной недостаточности (ПОН) была использована система SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [12]. При этом учитывался каждый из показателей ПОН и сумма в баллах у конкретного больного на этапах послеоперационного периода. Показатели газового состава крови исследовали на газоанализаторе «Bayer Rapidlab-865» (Великобритания). Уровень в крови билирубина и креатинина определяли с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Состояние МФП оценивали по показателям фармакокинетики антипирина (AP), отражающих суммарную активность цитохром Р450-зависимой микросомальной монооксигеназной системы печени [13, 14]. Обследуемые принимали AP внутрь, из расчета 10 мг на кг массы тела. Забор слюны

или крови производили через 3, 6, 9, 12 и 24 часа после приема AP. Оптическую плотность проб измеряли на спектрофотометре СФ-26 [15], рассчитывая концентрацию AP, период его полувыведения (T<sub>1/2</sub> AP), клиренс (Cl AP) и объем распределения (Vd AP). Интенсивность МФП, а также суммарный индекс тяжести ПОН (по шкале SOFA) изучали при поступлении, в первые, 3–4-е и на 10–12-е сутки после кардиохирургического вмешательства. Анализ данных проводили с помощью программы «Statistika 5.5», используя дисперсионный анализ повторных измерений с критерием Даннета и t-тест для двух независимых выборок, а также коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение (M±σ). Статистически значимыми считались различия данных и корреляция при  $p < 0,05$ . Исследования выполнены в соответствии с этическими стандартами биоэтического комитета ФГУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина.

**Результаты и обсуждение**

До операции у больных основной и контрольной групп признаков ПОН не выявлено. При исследовании МФП установлено, что величина T<sub>1/2</sub> AP как в основной, так и контрольной группе была увеличена до 16,4±7,2 и 15,9±10,2 ч, показатели Cl AP были снижены до 30,0±15,7 и 27,9±16,4 мл/кг·ч по сравнению со здоровыми лицами (T<sub>1/2</sub> AP — 10,1±3,1 ч; Cl AP — 40,9±7,2 мл/кг·ч).

В первые сутки после операции суммарный показатель тяжести полиорганной недостаточности (по шкале SOFA) у пациентов основной группы имел выраженное повышение до 6,42±0,86 балла. При анализе частоты и тяжести поражения различных систем установлено, что сердечно-сосудистая и легочная недостаточность составляла 34,3 и 23,4%, нарушение функции почек и коагуляции — 17,6 и 15,6%, дисфункция печени и центральной нервной системы (ЦНС) — 6,5 и 2,6% (табл. 1). В этот же период в основной группе T<sub>1/2</sub> AP увеличивался на

Динамика показателей МФП у кардиохирургических больных с полиорганной недостаточностью ( $n=29$ ) и неосложненным послеоперационным периодом ( $n=29$ )

Показатель	Значения показателей на этапах исследования						
	до операции	1-е сутки	$\Delta\%$	3–4-е сутки	$\Delta\%$	10–12-е сутки	$\Delta\%$
$T_{1/2}$ AP, ч	16,4±7,2	30,6±14,9*	+86,6	20,1±15,3	+22,6	28,7±19,6*	+75,0
CI AP мл/кг·ч	15,9±10,2	20,7±5,9*	+30,2	10,5±6,2*	-44,0	12,1±7,8	-23,9
Vd AP, л/кг	30,0±15,7	14,9±19,1*	-50,3	21,0±16,4	-30,0	16,7±13,8*	-44,3
	27,9±16,4	18,9±9,2*	-32,3	40,3±12,3*	+44,4	34,4±17,9	+23,3
	0,71±0,28	0,66±0,18	-7,0	0,61±0,20	-14,1	0,69±0,28	-2,8
	0,64±0,34	0,59±0,18	-7,9	0,62±0,28	-3,1	0,60±0,19	-6,3

**Примечание.** В первой строке — показатели больных с полиорганной недостаточностью. Во второй строке — показатели больных с неосложненным послеоперационным периодом. Достоверность различий: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до операции.

86,6%, CI AP уменьшался на 50,3%. В контрольной группе  $T_{1/2}$  AP повышался на 30,2%, CI AP снижался на 32,3% по сравнению с дооперационными данными (табл. 2).

На 3–4-е сутки после операции суммарный показатель тяжести ПОН в основной группе снижался до  $3,18 \pm 0,75$  балла. При структурном анализе органических дисфункций доля нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и коагуляции составляла 27,1 и 24,5%, почечная и дыхательная дисфункция — 18,2 и 15,1%, печеночная недостаточность и нарушение ЦНС — 8,2 и 6,9% (табл. 1). На этом же этапе в основной группе показатели фармакокинетики AP достоверно не отличались от исходного уровня, в контрольной —  $T_{1/2}$  AP снижался на 44%, CI AP увеличивался на 44,4% по сравнению с дооперационными значениями (табл. 2).

На 10–12-е сутки после операции суммарный показатель тяжести ПОН у больных основной группы равнялся  $4,92 \pm 0,86$  балла. При этом почечная и сердечно-сосудистая недостаточность составляла 39,8 и 18,9%, дисфункция со стороны легких и ЦНС — 15,2 и 10,4%, нарушение функции печени и коагуляции — 9,6 и 6,1% (табл. 1). В это же время в основной группе  $T_{1/2}$  AP увеличивался на 75%, CI AP снижался на 44,3% по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе показатели МФП соответствовали дооперационным значениям (табл. 2).

При исследовании корреляционной зависимости между показателями полиорганной дисфункции и интенсивности печеночного метаболизма выявлена отрицательная связь количества органических поражений с величиной CI AP ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ), а также прямая зависимость суммарного показателя тяжести ПОН с длительностью  $T_{1/2}$  AP ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ).

До операции у пациентов как с осложненным, так и неосложненным послеоперационным периодом на фоне отсутствия клинико-лабораторных признаков ПОН имелось относительно незначительное замедление печеночного метаболизма ксенобиотиков по сравнению со здоровыми лицами. При этом показатели фармакокинетики AP в обеих группах достоверно между собой не различались.

В первые сутки после операции у больных основной группы отмечены выраженные проявления полиорганной дисфункции с увеличением всех ее исследуемых компонентов. Характерно, что наиболее значимый рост

нарушений и их тяжесть выявлены со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной систем. Значительно реже и менее выраженными были нарушения коагуляции, дисфункция печени и признаки поражения ЦНС. Исследование МФП выявило, что у пациентов основной группы было выраженное замедление микросомального окисления в печени (примерно в два раза) по сравнению с исходными данными. У больных контрольной группы в этот период имелось также существенное подавление печеночного метаболизма. Однако степень снижения МФП в основной группе была выраженной по сравнению с контрольной группой.

На 3–4-е сутки после операции тяжесть синдрома ПОН в основной группе существенно снижалась. Отличительно, что наиболее значимыми и частыми были нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и коагуляции, а также дисфункция почек. Существенно реже и менее выраженными были дыхательная и печеночная недостаточность, а также нарушения со стороны ЦНС. В этот же период при изучении показателей фармакокинетики AP установлено, что в основной группе уровень печеночного метаболизма заметно повышался по сравнению с предыдущим этапом и достоверно не отличался от исходных данных. Отличительно, что в контрольной группе скорость микросомального окисления в печени не только не отличалась от дооперационного уровня, но и заметно его превышала.

На 10–12-е сутки после операции степень тяжести полиорганной дисфункции в основной группе заметно увеличивалась по сравнению с предыдущим периодом. Характерно, что наиболее частыми и выраженными в структуре ПОН были нарушения со стороны почечной и сердечно-сосудистой систем. Значительно реже и менее существенными были нарушения со стороны легких и ЦНС, а также дисфункция печени и коагуляции. При исследовании показателей фармакокинетики AP выявлено, что активность микросомальных ферментов печени в основной группе заметно уменьшалась и была более чем в полтора раза ниже по сравнению с исходными данными. Отличительно, что в контрольной группе интенсивность печеночного метаболизма оставалась на достаточно высоком уровне и соответствовала дооперационным значениям.

При сравнительном анализе показателей МФП в зависимости от характера послеоперационного периода выявлено, что для пациентов основной группы в первые

сутки после операции было характерно выраженное замедление печеночного метаболизма по сравнению с больными контрольной группы. Более того, в дальнейшем динамика печеночного метаболизма в обеих группах носила диаметрально противоположный характер. Если в основной группе на 3–4-е и 10–12-е сутки после операции МФП имела тенденцию к замедлению или значительно снижалась, то в контрольной — скорость монооксигеназных реакций в печени существенно увеличивалась или соответствовала исходному уровню. Следовательно, развитие полиорганной недостаточности после кардиохирургического вмешательства сопровождается более значительным и длительным снижением МФП по сравнению с неосложненным послеоперационным периодом. Полученные данные, вероятно, связаны с развитием системной воспалительной реакции и окислительного стресса в условиях полиорганной несостоятельности, приводящих к увеличению образования провоспалительных медиаторов и свободных радикалов, способных подавлять активность цитохром P450-зависимых монооксигеназ печени [8]. В связи с этим, определенный интерес представляют данные корреляционного анализа. Выявленные при этом зависимости показателей ПОН с интенсивностью печеночного метаболизма, бесспорно, свидетельствуют о повреждающем действии полиорганной дисфункции на систему митохондриальных монооксигеназ печени.

Отметим, что замедление печеночного метаболизма ксенобиотиков имеет существенное клиническое значение, ибо биотрансформация большинства лекарственных препаратов, включая антагонисты кальция,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-пре-

вращающего фермента, антикоагулянты, нитраты, барбитураты, транквилизаторы и наркотические анальгетики, происходит с участием цитохром P-450-зависимой митохондриальной системы гепатоцитов [16]. Отметим, что исследование лекарственной толерантности, в зависимости от интенсивности печеночного метаболизма, выходит за рамки данного сообщения. Однако, очевидно, что для кардиохирургических пациентов с признаками полиорганной дисфункции характерно снижение толерантности к мидазоламу, анаприлину и варфарину, что требовало определенной коррекции их доз и частоты приема. Более того, отсутствие восстановления МФП на 10–12-е сутки после операции являлось неблагоприятным признаком, свидетельствующим о возможном развитии полиорганной недостаточности. Полученные данные о замедлении митохондриального окисления в печени, несомненно, указывают на необходимость тщательной коррекции стандартных доз фармакопрепаратов в лечении кардиохирургических больных с явлениями полиорганной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

## Выводы

1. Полиорганная недостаточность у кардиохирургических больных приводит к более значительному и длительному снижению МФП после операции на открытом сердце по сравнению с неосложненным послеоперационным периодом.

2. Степень замедления МФП имеет прямую зависимость от количества органных поражений и суммарного показателя тяжести ПОН.

## Литература

1. Караськов А. М., Ломиворотов В. В. Биохимическая адаптация после кардиохирургических вмешательств. Новосибирск: Издательство СО РАН; 2004.
2. Скопец А. А. Метаболические сдвиги у больных приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермической и нормотермической перфузии: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск; 2004.
3. Трубицина Е. С. Применение антиоксиданта мексидола у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск; 2006.
4. Gottlieb R. A. Cytochrome P450: major player in reperfusion injury. Arch. Biochem. Biophys. 2003; 420 (2): 262–267.
5. El-Kadi A., Bleau A., Dumont I. et al. Role of reactive oxygen intermediates in the decrease of hepatic cytochrome P450 activity by serum of humans and rabbits with an acute inflammatory reaction. Drug Metab. Dispos. 2000; 28 (9): 1112–1120.
6. Harbrecht B., Frye R., Zenati M. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients. Crit. Care Med. 2005; 33 (3): 541–546.
7. Lee S. H., Lee S. M. Suppression of hepatic cytochrome P450-mediated drug metabolism during the late stage of sepsis in rats. Shock 2005; 23 (2): 144–149.
8. Carcillo J., Dougty L., Kofos D. et al. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. Intens. Care Med. 2003; 29 (6): 980–984.
9. Murray M., Petrovic N. Cytochromes P450: decision-making tools for personalized therapeutics. Curr. Opin. Mol. Ther. 2006; 8 (6): P. 480–486.
10. Nebert D., Russell D. Clinical importance of the cytochromes P450. Lancet 2002; 360 (9340): 1155–1162.
11. Motoyama T., Okamoto K., Kukita I. et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. Crit. Care Med. 2003; 31 (4): 1048–1052.
12. Vincent J. Organ dysfunction as an outcome measure: The SOFA Score. Sepsis 1997; 1 (1): 53–54.
13. Shriver J., Wrighton S. Identification of the human hepatic cytochromes P-450 involved in the in vitro oxidation of antipyrine. Drug Metab. Dispos. 1996; 24 (4): 487–494.
14. Tanaka E., Breimer D. In vivo function tests of hepatic drug-oxidizing capacity in patients with liver disease. J. Clin. Pharm. Ther. 1997; 22 (4): 237–249.
15. Неделькина С. В., Дианова И. И., Субботина Р. С., Салганик Р. И. Непрямой метод определения активности ферментов, метаболизирующих лекарственные вещества и его применение в клинике. Вопр. мед. химии 1977; 6: 844–847.
16. Zuber R., Anzenbacherová E., Anzenbacher P. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. J. Cell. Mol. Med. 2002; 6 (2): 189–198.

Поступила 09.07.07