

В. П. Захарова, О. А. Лоскутов, Є. В. Епштейн, Ю. В. Єрмолович,  
О. С. Головенко, П. В. Кіструга, О. В. Руденко, В. В. Лазоришинець

## ВПЛИВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА СТАН СУДИННОГО ТОНУСУ ПРИ ОПЕРАЦІЯХ ЗІ ШТУЧНИМ КРОВООБІГОМ

Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України, Київ

### Вступ

Останнім часом відзначаються неабиякі успіхи в техніці проведення штучного кровообігу (ШК), анестезіологічного забезпечення, удосконалюються методики регуляції основних життєво-важливих функцій організму. Проте масштаби негативного впливу під час кардіохірургічних операцій залишаються значними. Це великою мірою зумовлене порушенням гомеостатичних механізмів функціонального стану серцево-судинної системи, що виникають під час проведення ШК [1; 2]. В періодичній науковій літературі велика увага приділяється функціональному стану системи мікроциркуляції, якій відводиться чимала роль у формуванні специфічних гемодинамічних реакцій, що виникають після операцій на «відкритому» серці [3; 4].

На нашу думку, виникнення цих порушень багато в чому залежить від дисфункції гормональної ланки регуляції судинного тонузу, яка у свою чергу спричинюється порушенням функціонування ренін-ангіотензинової системи (РАС).

Як відомо, існують два види РАС: локальна і центральна [5–7]. Компоненти локальної РАС у кровоносному руслі виробляються, в основному, ендотеліоцитами артерій м'язового типу. Їх призначення — спазм тієї артерії, в якій вони секретуються, з метою запобігання гіперперфузії більш дистального відділу мікроциркуляторного русла. Центральна

РАС функціонує за допомогою гуморальних механізмів, здійснює системний контроль за тонусом усіх артерій, отже, за рівнем артеріального тиску. Основними компонентами РАС є ренін, ангіотензиноген, ангіотензин I (A-I), ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), ангіотензин II (A-II) і альдостерон.

Ренін виробляється юктагломерулярним апаратом нирок, в основному, у відповідь на зниження артеріального тиску в аорті та ниркових артеріях. Через ниркові вени він надходить у нижню порожнисту вену. В крові ренін відщеплює від ангіотензиногену декапептид A-I, який з кровотоком потрапляє в мале коло кровообігу (МКК) — основне джерело A-II циркулюючої РАС. Особливістю мікроциркуляторного русла легенів є високий рівень продукції АПФ, який секретується ендотелієм не тільки дрібних артерій і артеріол, як у великому колі кровообігу, але й ендотеліоцитами капілярів. Саме це забезпечує можливість ефективного перетворення практично необмеженої кількості A-I в A-II [8]. З легень у ліві відділи серця і велике коло кровообігу надходить A-II, що є основним ефекторним компонентом РАС. Він спричинює спазм периферичних судин і підвищує артеріальний тиск (АТ), внаслідок чого юктагломерулярний апарат функціонує за принципом зворотного зв'язку [5; 9; 10].

Природжені вади серця (ПВС), зокрема зі зниженим легене-

вим кровотоком, можуть спричинювати неабиякі зміни в басейнах як малого, так і великого кола кровообігу. Є всі підстави вважати, що ці зміни певним чином впливають на РАС. На особливо пильну увагу заслуговує етап хірургічного лікування з використанням ШК, при якому в оксигенаторі відтворюється тільки газообмін, тимчасом як недихальні функції легень залишаються некомпенсованими. Напевно, внаслідок цього під час ШК відбувається порушення функціонування РАС [11].

**Метою** даного дослідження було вивчення особливостей впливу РАС у хворих із ПВС на динаміку зміни судинного тонузу під час проведення операцій зі ШК.

### Матеріали та методи дослідження

До групи дослідження увійшло 37 пацієнтів, прооперованих на базі ІССХ ім. М. М. Амосова АМН України в 2004 р. з приводу радикальної корекції ПВС.

Середній вік хворих становив 1,6 року — від 6 міс до 4 років ( $\delta = 12,8$ ), серед них хлопчиків — 23 хворих, дівчаток — 14. Було діагностовано такі види ПВС: тетраду Фалло (ТФ) — у 17 (45,9 %) пацієнтів, дефект міжшлуночкової перегородки зі 100%-ю легеневою гіпертензією (ДМШП + 100%-на ЛГ) — у 20 (54,1 %).

Анестезіологічне забезпечення включало: премедикацію — сибазон 0,25 мг/кг + каліпсол 5 мг/кг + атропін 0,01 мг/кг



(внутрішньом'язово). За допомогою венозного катетера внутрішньовенно вводили калісол (1–2 мг/кг). Центральна аналгезія забезпечувалася введенням фентанілу дозою 10–12 мкг/кг на годину (близько 50–75 мкг/кг на весь час операції). Міорелаксація проводилася з використанням ардуану (0,08–0,1 мг/кг кожні 40–60 хв операційного часу). Штучний кровообіг здійснювався в умовах помірної гіпотермії ( $T_{\text{ц}} = +28...+30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Продуктивність апарата ШК протягом перфузії становила 2,5 л/(хв·м<sup>2</sup>). Захист міокарда проводився фармако-холодовим кардіopleгічним розчином (рецептура ІССХ, Київ). Ішемічний час залежав від складності оперованої вади і становив від 28 до 49 хв (у середньому 37,5 хв).

За даними моніторингу ЕКГ, артеріального тиску, центрального венозного тиску, серцевого індексу (під час проведення ШК і виключення серця із системного кровотоку він відповідав перфузійному індексу) розраховувався середній артеріальний тиск та індекс загального периферичного опору (ІЗПО).

Функціональний стан РАС оцінювали за двома параметрами: активністю ренину плазми (АРП) та концентрацією у крові А-II — головного ефекторного компонента РАС. Ці дослідження проводилися за допомогою радіоімунних методик, використовувалися специфічні імунні набори фірми "Immunotech". Проби крові для дослідження брали під час операцій з правого і лівого передсердя до підключення ШК, а наприкінці ШК — з венозної й артеріальної магістралі оксигенатора, а також з периферичних артерій і вен великого кола кровообігу на тих же етапах операції.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Проведено порівняльний аналіз динаміки ІЗПО у пацієнтів з наявністю збідненого легеневого кровотоку (пацієнти з ТФ — 1-ша група) і у пацієнтів з гіперволемією малого кола кровообігу (пацієнти з ДМШП + 100%-на ЛГ — 2-га група). Було відзначено, що початкові значення ІЗПО в обох групах мало відрізнялися між собою і перебували в межах нормальних величин (табл. 1), що свідчило про достатнє знеболювання й адекватну інфузійну терапію.

Проте на етапі паралельної перфузії у 1-й групі хворих спостерігалось зменшення значень ІЗПО в середньому на 10 % відносно початкового показника, тимчасом як у пацієнтів 2-ї групи зниження ІЗПО було більш значимим і становило 40,9 % від початкового показника.

Такі вірогідні відмінності в динаміці судинного тонуру у пацієнтів обстежених груп можуть свідчити про те, що з моменту зупинки кровотоку по МКК розривається ланцюг перетворень, що пов'язує воедино ренін-ангіотензин-ендотеліальну систему. А зниження в цьому періоді ІЗПО у пацієнтів другої групи, напевно, є наслідком зниження концентрації А-II в плазмі великого кола кровообігу. І навпаки, ІЗПО у пацієнтів 1-ї групи зі збідненим легеним кровотоком знижувався незначно, що швидше за все зумовлене наявністю колатеральних магістралей, які забезпечують до-

статній кровотік у МКК. До того ж, ІЗПО був тим вищим, чим більшим було колатеральне повернення в легеневу артерію.

Перед зняттям затискача з аорти ІЗПО у пацієнтів першої групи був зафіксований на рівні  $(1950 \pm 150)$  дин·с·см<sup>-5</sup>·м<sup>2</sup> і вірогідно не відрізнявся від попередніх значень ( $P > 0,1$ ). Тим часом у пацієнтів 2-ї групи відзначалося зростання показників ІЗПО в середньому на 27,8 % відносно значень попереднього етапу обстеження ( $P < 0,05$ , див. табл. 1). Перед зняттям затискача з аорти показники судинного опору в пацієнтів обох груп підвищувалися приблизно до однакових значень, що корелює з підвищенням концентрації А-II у периферичних артеріях (табл. 2); пов'язано це, швидше за все, з компенсаторною активізацією локальних судинних РАС.

На етапі реперфузії та згрівання спостерігалось закономірне зниження ІЗПО в обох групах пацієнтів: у 1-й групі — на 23,1 %, у другій — на 13,9 %, що зумовлено як тепловим впливом на судини, так і появою в цей період пульсуючих поступальних рухів крові, пов'язаних із включенням серця у системний кровотік.

Радіоімунне вивчення АРП у різних відділах кровоносного русла у хворих із ТФ показало, що до проведення штучного кровообігу АРП постренальної крові практично не відрізняється від показника,

Таблиця 1  
Значення індексу загального периферичного опору у досліджуваних групах на різних етапах проведення штучного кровообігу

Період ШК	ІЗПО, дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup>	
	1-ша група, n=17 (зі збідненим легеним кровотоком)	2-га група, n=20 (з гіперволемією МКК)
Гіпотермія ( $T_{\text{ц}}=34\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	2000±120	2200±200
П'ятихвилинне перетискання аорти	1800±80	1300±100*
Перед зняттям затискача з аорти	1950±150	1800±50*
Реперфузія ( $T_{\text{ц}}=34\text{ }^{\circ}\text{C}$ )	1500±50*	1550±150

Примітка. \* —  $P \leq 0,05$  порівняно з попереднім значенням.



**Показники АРП і рівень А-II  
у різних відділах кровоносного русла хворих  
на тетраду Фалло до початку штучного кровообігу  
та наприкінці його, n=17**

Зона взяття	АРП, нг/(мл·год)		А-II, пмоль/л	
	до ШК	під час ШК	до ШК	під час ШК
Праве передсердя	2,8±0,8	—	22,6±7,9	—
Венозна магістраль оксигенатора	—	5,6±1,2*	—	38,8±4,4*
Ліве передсердя	1,9±0,6*	—	57,3±9,4*	—
Артеріальна магістраль оксигенатора	—	5,3±0,7*	—	42,4±8,1
Периферична артерія	—	—	60,4±10,1*	67,9±12,2**
Центральна вена	2,4±0,3	—	42,3±11,7*	60,4±14,8**

*Примітка.* \* — різниця вірогідна порівняно з пробами із правого передсердя ( $P \leq 0,01$ ); \*\* — порівняно з пробами з венозної магістралі оксигенатора ( $P \leq 0,05$ ).

що належить до характеристики периферичної венозної крові ( $2,8 \pm 0,8$ ) проти ( $2,4 \pm 0,3$ ) нг/(мл·год).

При ШК з метою мінімізації травми формених елементів у оксигенаторі проводиться розведення крові, що, згідно із законами гідродинаміки, неминуче приводить до зниження АТ. У наших спостереженнях середній АТ у цих пацієнтів до підключення ШК становив ( $52,4 \pm 5,6$ ) мм рт. ст. Під час ШК він знижувався до ( $37,1 \pm 4,6$ ) мм рт. ст., при цьому АРП постренальної крові ( $5,6 \pm 1,2$ ) підвищувалася порівняно з доопераційним періодом ( $2,8 \pm 0,8$ ) на 50 %. Це підтверджує положення про викид нирками у венозну кров реніну у відповідь на зниження АТ [5].

При проходженні крові через МКК (на етапі до ШК) АРП у хворих на ТФ знижувалася на 32 %. Після пасажу крові через оксигенатор було зафіксовано зниження цього показника всього на 5,3 %, а це свідчить, що істотна частина метаболізму реніну здійснювалася в легенях (табл. 2).

Дослідження рівня А-II в різних відділах кровоносного русла хворих на ТФ показали, що після МКК концентрація А-II підвищувалася до ( $57,3 \pm$

$9,4$ ) пмоль/л порівняно з ( $22,6 \pm 7,9$ ) пмоль/л у постренальної крові. Ці дані підтверджують важливу роль легенів в утворенні А-II центральної (гуморальної) РАС. В артеріях великого кола кровообігу, за умов основного обміну, не відбувалося статистично вірогідної зміни рівня А-II порівняно з аналогічними показниками, отриманими з проб лівого передсердя. У венах великого кола кровообігу рівень А-II ( $42,3 \pm 11,7$  пмоль/л) знижувався майже до верхньої межі норми (38 пмоль/л). Ймовірно, це відбувалося внаслідок взаємодії А-II з рецепторами на гладком'язових клітинах резистентних судин, що реалізувалося системним спазмом периферичних судин на фізіологічному рівні в межах функціонування центральної РАС.

Оскільки апарат ШК позбавлений АПФ, можна було очікувати, що рівень А-II в пробах із артеріальної магістралі оксигенатора, порівняно з пробами із венозної магістралі оксигенатора, не підвищується. Проте у хворих зі зменшеним легеневим кровотоком значно розвинута сітка системно-легеневих анастомозів, що зумовлює надходження певної кількості крові з легенів в апарат

ШК. Мабуть, саме тому ми відзначали деякий підйом концентрації А-II в пробах із артеріальної магістралі оксигенатора порівняно з пробами з венозної магістралі оксигенатора.

Вивчення А-II в периферичній крові великого кола кровообігу показало, що рівень його в периферичних артеріях підвищувався порівняно з пробами із артеріальної магістралі оксигенатора з ( $42,4 \pm 8,0$ ) до ( $67,9 \pm 12,2$ ) пмоль/л. Цей феномен можна пояснити тільки активізацією локального судинного компонента РАС. Причому цю активізацію можна кваліфікувати як надмірну, оскільки до ШК рівень А-II в лівому передсерді становив тільки 57,3 пмоль/л, а в периферичній артерії — 60,4 пмоль/л. Мабуть, надходження у велике коло кровообігу надмірної кількості не метаболізованого в апараті ШК реніну: ( $5,3 \pm 0,7$ ) нг/(мл·год) проти ( $1,9 \pm 0,6$ ) нг/(мл·год) — провокує компенсаторне системне включення судинних локальних РАС. Це узгоджується з даними I. Karnezis, який досліджував компоненти РАС у хворих після резекції легенів [12]. На цьому фоні концентрація А-II у венозній крові виявилася також підвищеною, що, крім того, могло бути пов'язано ще й зі значним шунтуючим кровотоком.

### Висновки

1. Вірогідні відмінності в динаміці судинного тону у пацієнтів обстежених груп свідчать про те, що з моменту припинення кровотоку по малому колу кровообігу розривається ланцюг перетворень у ренін-ангіотензин-ендотеліальній системі. А зниження протягом цього часу ІЗПО у пацієнтів з гіперволемією малого кола кровообігу (пацієнти другої групи), напевно, є наслідком зниження концентрації А-II у плазмі крові великого кола кровообігу.

2. У пацієнтів зі збідненим легеневим кровообігом (1-ша



група) ІЗПО знижався незначно, що, швидше за все, пояснюється наявністю колатеральних магістралей, які забезпечують достатній кровотік у МКК. При цьому ІЗПО був тим вищий, чим більшим було колатеральне повернення в легеневу артерію.

3. Метаболізм реніну, який потрапляє у венозну кров із юктагломерулярного апарату нирок, у відповідь на зниження тиску в аорті та ниркових артеріях, реалізує свою ферментативну активність, перетворюючи ангіотензиноген в ангіотензин-І переважно в малому колі кровообігу. При цьому виключення легенів з кровотоку призводить до підвищення концентрації реніну в артеріях великого кола кровообігу.

4. На етапі ШК в периферичній крові великого кола кровообігу рівень А-II підвищувався порівняно із пробами з артеріальної магістралі оксигенатора, що можна пояснити компенсаторною активізацією ло-

кального судинного компонента РАС у відповідь на зниження функцій центральної РАС.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Состояние современной кардиохирургии раннего возраста в Украине* / Г. В. Кнышов, И. Н. Емец, Н. Н. Руденко, А. П. Мазур // *Международ. мед. журнал.* — 2000. — Т. 7, № 1. — С. 61-63.

2. *Лоскутов О. А.* Функциональные состояния системной гемодинамики при протезировании клапанов сердца и аорто-коронарного шунтировании: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30. — К., 1999. — 201 с.

3. *Miller D. L., Roberts A. M.* Pulmonary artery occlusion and reperfusion causes microvascular constriction in the rabbit lung // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 323-328.

4. *Morphometric identification of luminal narrowing of myocardial capillaries after cardioplegic arrest* / Y. Chen, S. Wu, C. Huang et al. // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 243-248.

5. *Кровоносні судини, ренін-ангіотензинова система та артеріальні гіпертензії* / Ю. М. Сиренко, О. І. Плиска, В. В. Лазоршинець, Г. В. Книшов. — К.: Муар, 2000. — 144 с.

6. *Tissue renin-angiotensin system: fact or fiction?* / T. Unger, P. Gohkle, M. Paul, R. Retting // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 18, Suppl. 2. — P. 20-25.

7. *Захарова В. П.* Коарктация аорты: роль микроциркуляторного русла в патогенезе гипертензионного синдрома: Дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 199 с.

8. *Angiotensin I Converting enzyme of the lung* / R. Igic, E. G. Erdos, H. S. J. Yeh et al. // *Circ. Res.* — 1972. — Vol. 31, Suppl. II. — P. 1151-1161.

9. *Воронков Л. Г., Коваленко В. Н., Рябенко Д. В.* Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечение. — К.: Морион, 1999. — 127 с.

10. *Erdos E. G.* Conversion of angiotensin I to angiotensin II // *Am. J. Med.* — 1976. — Vol. 60 (N 6). — P. 749-759.

11. *Heck I., Hack G., Wickenhofer R.* Renin-angiotensin system under extracorporeal circulation during heart valve surgery // *Anaesthesist.* — 1983. — Vol. 32 (N 8). — P. 392-394.

12. *Karnezis I. A.* Variations in serum angiotensin-converting enzyme activity following lung resection: a controlled study in a clinical setting // *Ann. Clin. Biochem.* — 1999. — Vol. 32 (N 2). — P. 212-215.

УДК 616-091-08:616-008.9.397-08

М. Ю. Колесник

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН ЕЛАСТИЧНОГО ТИПУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Запорізький державний медичний університет

### Вступ

Останніми роками у низці досліджень продемонстровано, що при цукровому діабеті (ЦД) в артеріях еластичного типу відбуваються суттєві структурні та функціональні зміни (васкулярне ремоделювання), які характеризуються не лише потовщенням артеріальної стінки, але й зміною її

пружнорозтяжливості [1]. При цьому слід зазначити, що саме зміни функціонального стану артеріальних судин сприяють формуванню ангіопатій та розвитку ускладнень, а також зумовлюють збільшення ступеня кардіоваскулярного ризику [2; 3]. Згідно з сучасними уявленнями, клінічний перебіг та індивідуальний прогноз розвитку ЦД залежать

від ступеня розповсюдженості та виразності судинних розладів при цьому захворюванні [3]. У деяких роботах автори досліджували жорсткість великих артеріальних судин у хворих на ЦД і взаємозв'язок між ураженням артеріальних судин при ЦД і збільшенням жорсткості аорти [4–6], проте залишаються не зовсім вивченими проблеми оцінки власти-

