

**А. І. Гоженко, О. В. Беляков, Л. А. Ковалевська,
В. Т. Селиваненко, О. О. Свірський, Г. С. Попік,
О. Б. Волошина, В. В. Степанов**

Вміст катехоламінів у міокарді хворих на природжені та набуті пороки серця

У тяжелобольных с пороками сердца активизируется симпатoadренальная система, что подтверждается возрастанием содержания адреналина и норадреналина в миокарде больных как с врожденными, так и с приобретенными пороками сердца, особенно в его отделах с большей функциональной нагрузкой. Учитывая повышение содержания адреналина и норадреналина в различных отделах сердца у больных с пороками сердца часто на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности, показана временная превентивная кардиостимуляция во время операции на сердце для коррекции возможного появления сердечных аритмий.

Вступ

Хірургічні втручання у хворих на природжені та набуті пороки серця супроводжуються корекцією анатомічних структур та одночасною перебудовою гемодинаміки. Часто операції на серці виконуються за умов гіпотермії та штучного кровообігу з побічно вираженим стресовим станом та подальшим розвитком різноманітних ускладнень [11]. У крові кардіохірургічних хворих значно збільшується вміст катехоламінів після операцій, які виконані у разі штучного кровообігу та зупинки серця [8]. Катехоламінам, особливо норадреналіну, властиво у великих кількостях накопичуватися всередині інтрамуральних аксонів міокарда у вигляді так званих “катехоламінових бомб” [10], що виявляється флюоресцентним мікроскопічним дослідженням міокарда у понад 25% планових кардіохірургічних втручань і тісно корелює з інтра- та післяопераційними ускладненнями, перш за все з порушеннями ритму серця аж до асистолії, гострим інфарктом міокарда та синдромом низького серцевого викиду.

Проте розподіл катехоламінів у різних відділах серця у разі природжених і набутих пороках серця вивчений недостатньо.

Дослідження вмісту катехоламінів проводили у ранньому післяопераційному періоді на вушках обох передсердь і папілярних м'язах лівого шлуночка. Кусочки тканини брали під час операцій.

Методика

У 63 хворих на природжені та набуті пороки серця у вушках правого (ВПП) та лівого (ВЛП) передсердь та у м'язах вихідного відділу правого шлуночка (ВВПШ) визначали вміст катехоламінів – адреналіну та норадреналіну. У 17 пацієнтів було діагностовано ревматичний мітральний

стеноз, у 9 – ревматичний мітрально-аортальний порок серця, у 12 – тетраду Фалло, у 11 – дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП), у інших 11 – дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП) і ще у 3 – стеноз легеневої артерії.

Корекцію вторинних ДМПП, клапанних стенозів легеневої артерії проводили за умов помірної гіпотермії (29-30°C), решту операцій - за умов гіпотермічного штучного кровообігу, кров'яної та холодової кардіоплегії.

Концентрацію катехоламінів у міокарді визначали триоксіндоловим методом на спектрофлюориметрі “Люмилан” виробництва ЦКЛ Російської АМН. Кусочки тканини зразу ж після відокремлення поміщали у зріджений азот.

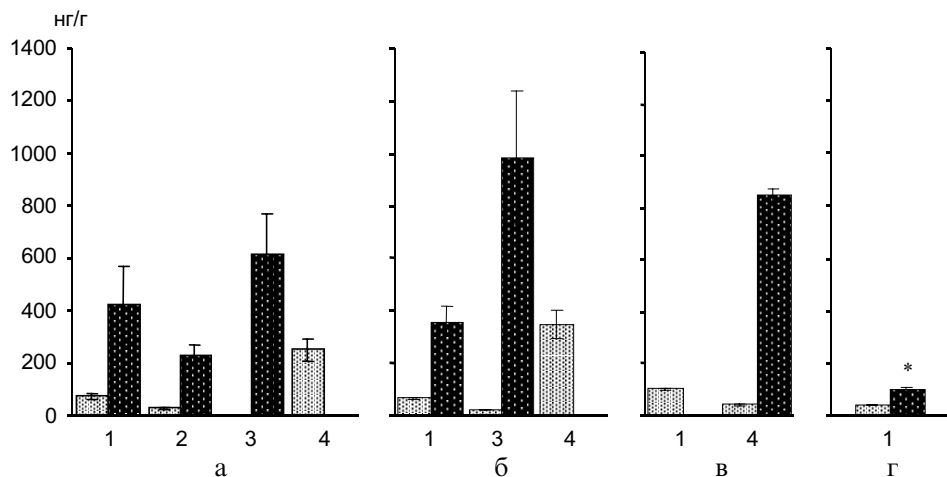
Результати та їх обговорення

У оперованих хворих за різних природжених і набутих пороках серця існують значні розбіжності вмісту адреналіну та норадреналіну. Зокрема, у хворих з ДМПП та ДМШП, які мають артеріо-венозні шунти (скиди) крові, вміст адреналіну у тканинах вушка правого передсердя, був відповідно $75,4 \pm 10,7$ і $65,8$ нг/г $\pm 4,3$ нг/г, а норадреналіну - $423,2 \pm 143,9$ і $359,4$ нг/г $\pm 56,0$ нг/г. Саме в цих відділах серця у хворих на ДМПП накопичування катехоламінів у вушку правого передсердя було вірогідно більшим ($P < 0,05$), ніж у хворих на ДМШП, - співвідношення ж вмісту норадреналіну до адреналіну при ДМПП становило 5,6, а при ДМШП – 5,4.

Проте співвідношення середніх значень не відображує кількісних змін вмісту катехоламінів. Зокрема, при ДМПП констатовано значне збільшення вмісту катехоламінів у вушку правого передсердя порівняно зі значеннями у тих же відділах серця хворих на ДМШП. При цих же пороках помітна пряма залежність між рівнем функціонального навантаження на відділ серця та вмістом адреналіну та норадреналіну. У хворих на ДМПП вміст катехоламінів у правому передсерді був більшим, ніж у такому ж відділі серця хворих на ДМШП внаслідок навантаження об'ємом цієї камери серця при ДМПП.

У хворих із розширенням правого передсердя потоншення (перерозтягування) стінки даного відділу серця супроводжувалося зниженням концентрації адреналіну, водночас при поєднанні гіперфункції з гіпертрофією виявлявся підвищений вміст адреналіну до $120,0$ нг/г $\pm 38,4$ нг/г і норадреналіну до $618,0$ нг/г $\pm 152,3$ нг/г, хоч середні значення і не відображували справжнього стану на тлі коливань рівня норадреналіну у стінці правих відділів серця від незначного вмісту до $864,5$ нг/г.

Певне значення мала й величина викиду крові, у відповідь на яку підвищувався вміст катехоламінів у тканинах міокарда, і саме в тих відділах, де перш за все виникала патологія – дефект перегородок серця. Це підтверджується порівнянням значень при ДМПП та ДМШП. Вміст катехоламінів прямо пропорційний змінам внутрішньосерцевої гемодинаміки. Зокрема, для ДМПП найбільші прояви стосувалися правого передсердя. І хоч об'єми крові, які викидав правий шлуночок у легеневу артерію при ДМПП, були не менші за ті самі об'єми при ДМШП, - при ДМПП концентрація адреналіну та норадреналіну в стінці правого шлуночка була меншою (рисунок), тобто, якщо кінцеві об'єми крові з обох шлуночків при



Вміст адреналіну (світлі стовпчики) та норадреналіну (темні стовпчики) у тканинах різних відділів міокарда: 1 - вушко лівого передсердя, 2 - стінка лівого передсердя, 3 - стінка правого шлуночка, 4 - вихідний відділ правого шлуночка у хворих на пороки серця: а - дефект міжпередсердної перегородки; б - дефект міжшлуночкової перегородки; в - тетрада Фалло; г - ревматичний мітральний стеноз.

* Використовували підхід через вушко лівого передсердя.

дефектах перегородок практично були рівними, то концентрації катехоламінів у м'язових тканинах тих самих відділів серця були різними.

Ми вважаємо, що у даному явищі, мала значення змішана форма гіперфункції міокарда правого шлуночка серця, коли окрім перевантаження об'ємом внаслідок надмірного викиду крові відбувалося ще й перевантаження тиском, і струмінь крові з лівого шлуночка надходив під тиском у правий, подразнюючи рецептори у стінці останнього.

У м'язах правого шлуночка відмічено також чітке збільшення концентрації норадреналіну при ДМШП до $982,8 \text{ нг/г} \pm 251 \text{ нг/г}$ зі збільшенням співвідношення вмісту норадреналіну та адреналіну до 41,2, тобто, вкотре підтверджується реакція-відповідь правого шлуночка гіперпродукцією норадреналіну внаслідок функціонального перевантаження цього шлуночка. Співвідношення вмісту норадреналіну та адреналіну в міокарді розглядають як важливу фізіологічну константу [5], яка свідчить про активізацію симпатoadреналової системи, що спостерігали у хворих зі змішаною гіперфункцією правого шлуночка.

У хворих на тетраду Фалло також відбувалися виражені зміни у разі надмірного перевантаження правого шлуночка, коли на тлі вено-артеріального шунту крові на рівні шлуночків правий з них працює проти навантаження опором, викидаючи об'єм крові і через ДМШП в аорту, і додатково в мале коло кровообігу через стенотичну легеневу артерію. І це відбувається постійно на тлі вираженої гіпоксії міокарда, яка може впливати на вміст катехоламінів у ньому. При цьому, якщо в тканині вушка правого передсердя при ДМШП у крові міститься нормальне чи підвищене насичення крові киснем, то при тетраді Фалло концентрація кисню зменшена, - навіть у таких випадках за умов низького парціального тиску кисню та, звичайно, насичення ним крові значно підвищується вміст адреналіну до $103,2 \text{ нг/г} \pm 33,0 \text{ нг/г}$.

Здавалося б, що по аналогії з дефектами перегородок, і при тетраді Фалло на тлі гіперфункції правого шлуночка потрібно очікувати підвищення вмісту норадреналіну та адреналіну. Проте за цього пороку серця вміст адреналіну знижувався до $44,13 \text{ нг/г} \pm 4,7 \text{ нг/г}$ у вихідному відділі правого шлуночка та в конусній перегородці ($21,6 \text{ нг/г} \pm 3,4 \text{ нг/г}$) з паралельним підвищенням вмісту норадреналіну до $850,1 \text{ нг/г} \pm 26,4 \text{ нг/г}$.

У двох хворих на тетраду Фалло ми спостерігали чітке збільшення концентрації норадреналіну в стінці правого шлуночка до $2260,5 \text{ нг/г} \pm 365,8 \text{ нг/г}$, що узгоджується з даними літератури [10]. Післяопераційний період у одного з них супроводжувався вираженою недостатністю міокарда, внаслідок чого його екстубовано лише через 3 доби, а виписано - через 19 діб. В іншому випадку також після радикальної корекції тетради Фалло у післяопераційному періоді розвилися складні порушення ритму серця, що вимагало підшивання тимчасових електродів та нав'язування міокардові штучного ритму електрокардіостимулятором із частотою серцевих скорочень 90 хв^{-1} . При цьому системний артеріальний тиск (АТ) був на рівні $110/60 \text{ мм рт.ст.}$, АТ у правому шлуночку становив $40/0 \text{ мм рт.ст.}$, а в легеневій артерії - $30/15 \text{ мм рт.ст.}$. І хоч хвора перебувала на штучній вентиляції легенів, керованій нормотензії (допамін 5 мкг/кг), при свідомості, недостатність міокарда все ж прогресувала, що спонукало до збільшування доз симпатоміметичних засобів, і через 3 доби на тлі прогресуючої недостатності міокарда хвора померла.

В обох випадках збільшення вмісту катехоламінів крові визначало підвищену уразливість шлуночків серця, оскільки стресові пошкодження міокарда досить подібні до ішемічних [7].

Активізація симпатoadреналової системи є до певної міри проявом адаптивної реакції організму у відповідь на виражену гіперфункцію міокарда. Та ще й у деяких хворих відмічається поліморфна картина від самого низького вмісту катехоламінів, - перш за все це стосується адреналіну, - до вкрай високих концентрацій, особливо у хворих на тетраду Фалло.

Виражені розлади внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на природні пороки серця також супроводжуються активізацією симпатoadреналової системи. Проявляється це у відділах серця з переважанням гіперфункції і стосується в основному норадреналіну, коли його зміни досягають значних величин у хворих на ДМШП та тетраду Фалло. У тих випадках, коли в наявності великий опір у ВВПШ, але міжшлуночкова перегородка залишається інтактною, адреналін і норадреналін мало змінюються. І як приклад - стеноз легеневої артерії, коли вміст норадреналіну у вихідному відділі становив $377,4 \text{ нг/г} \pm 7,2 \text{ нг/г}$, хоч недостатнє число спостережень і не дозволяє бути абсолютно впевненим.

Окрім цього, у хворих на ревматичний мітральний стеноз також відмічено коливання концентрацій адреналіну та норадреналіну за виражених змін провідної системи серця. Зокрема, і при частковій, і при повній блокаді будь-якої з ніжок пучка Гіса виявлено чітке зниження концентрації норадреналіну у вушку лівого передсердя до $166 \text{ нг/г} \pm 27,4 \text{ нг/г}$ (проти $600 \text{ нг/г} \pm 54,2 \text{ нг/г}$ при нормальній провідності пучка Гіса) та вмісті адреналіну на рівні $28 \text{ нг/г} \pm 3,7 \text{ нг/г}$. За відсутності вказаних порушень з боку

провідної системи серця у тканині вухка лівого передсердя вміст адреналіну і норадреналіну був $- 42,05 \pm 2,26$ і $- 100,6$ нг/г $\pm 7,62$ нг/г. І, як висновок, вважаємо, що однією з причин порушень провідності може бути виснаження резерву нейромедіатора норадреналіну.

Відомо також, що порушення провідності за природних і набутих пороків серця при часткових чи повних блокадах ніжок пучка Гіса можуть бути пов'язані з концентрацією катехоламінів у аксоплазмі нервових волокон, що характерно для деяких пороків серця, та катехоламіни з певною періодичністю викидаються безпосередньо з мембрани кардіоміоцитів [3] і гладеньком'язових судинних клітин, контактуючи з різними тканинними рецепторами [8].

Враховуючи широке використання симпатоміметичних засобів у кардіохірургії, отримані нами результати підсилюють значимість визначення вмісту медіаторів симпатоадреналової системи в міокарді у разі хірургічної корекції природних та набутих пороків серця.

Підвищення вмісту норадреналіну було достовірним у відділах серця зі значним функціональним навантаженням, але все ж проявлявся і вплив гіпоксемії, що можна було спостерігати у хворих на ДМШП і тетраду Фалло, коли, здавалось би, навантаження у ВВПШ значно вище, ніж у хворих на ДМШП. При цьому у хворих на тетраду Фалло підвищення вмісту норадреналіну було менш значимим на противагу очікуваному, оскільки існує пряма кореляція між вмістом норадреналіну в міокарді та його скоротливістю [4, 5].

Більша гетерогенність концентрації катехоламінів у міокарді перш за все пояснюється, на нашу думку, функціональною скоротливою неоднорідністю різних відділів міокарда. Оперативне втручання за умов штучного гіпотермічного кровообігу з помірною гемодилуцією призводить, як правило, до зниження у крові рівня стрес-гормонів симпатоадреналової системи, і можна думати, що їх вміст у міокарді також знижується, оскільки перфузія міокарда відбувається розбавленою кров'ю. Насправді за дуже високого вмісту норадреналіну спостерігається важкий перебіг післяопераційного періоду, який проявляється прогресуючою недостатністю міокарда, або складними порушеннями ритму серця. При радикальній корекції тетради Фалло у цих хворих значно зростає ризик.

Окрім цього, виключення серця з кровообігу та введення кардіоплегічних розчинів спричинює, як правило, до гормонально-метаболічних порушень у міокарді, які поглиблюються з подовженням виключення серця із кровообігу, а у підсумку викликають його функціональну недостатність. За даними Kyosala K. і співавт. [10], стрес призводить до порушень метаболізму та функції серця внаслідок активізації гіпофізарно-адреналової системи з порушенням процесів окиснення та фосфорилування в мітохондріях серця. Пригнічення функції міокарда внаслідок стресового пошкодження [6] детермінується переважно безпосереднім впливом адреналіну на скоротну спроможність серця через прямий гістотоксичний вплив [5] та підвищення АТ під впливом катехоламінів [6].

У тих спостереженнях, де ми реєстрували великий вміст катехоламінів і складні порушення ритму серця з прогресуючою його недостатністю,

можливо порушувались електролітні катіонні насоси, і, перш за все, натрій-калієвий насос, що відіграє істотну роль у електростабільності серця та порушеннях ритму серця [2, 9]. Пошкодження катіонних насосів при стресі значною мірою пов'язане з активізацією перекисного окиснення ліпідів з подальшими глибокими змінами молекул натрій-калій-аденозинтрифосфатази сарколеми міокарда [1].

Посилення в клітинах перекисного окиснення ліпідів, ліполіз, підвищення концентрації жирних кислот [1] та порушення кальцієвого гомеостазу [9] призводить до порушень у міокарді, які проявляються, як уже зазначалося, порушенням провідності, збудливості, зміною сегмента ST та зубця T, появою патологічного зубця Q та скороченням тривалості інтервалу QRS, зменшенням вольтажу зубців R і S [8].

Отже, виділяється чітка залежність між функціональним навантаженням міокарда та зміною концентрації катехоламінів у ньому. Слід відзначити вплив гіпоксії на ступінь вираженості вмісту та співвідношення вмісту норадреналіну та адреналіну, хоч і розмірковувати так остаточно не можна, оскільки при ДМШП немає тієї загальної роботи міокарда, котра виконується останнім у хворих на тетраду Фалло, а найбільш вираженим співвідношення вмісту норадреналіну та адреналіну було у хворих на ДМШП. За нормальних умов у міокарді домінуючим аміном є норадреналін. На частку самого адреналіну припадає не більше ніж 10% від загального вмісту катехоламінів серця [5]. Співвідношення вмісту норадреналіну та адреналіну свідчить про депонування норадреналіну, підвищення вмісту якого можна вважати результатом інтенсивної роботи міокарда, а чітке зниження його вказує про надмірне виснаження симпатoadреналової системи після надзвичайного підвищення її активності у відповідь на екстремальні умови функціонування.

Висновки

1. У міокарді хворих на природні та набуті пороки серця підвищується вміст адреналіну та норадреналіну, особливо у тих відділах, на які припадає більше функціональне навантаження.

2. Прогресуюча недостатність серця із розвитком міогенної дилатації супроводжується важким перебігом післяопераційного періоду на тлі зростаючої гіпоксії.

3. У досить важких хворих на пороки серця відбувається активізація симпатoadреналової системи, що повинно бути прямим показанням для підготовки таких пацієнтів до оперативного втручання із залученням засобів, які сприяють нормалізації функції клітинних мембран.

4. Виявлення значного підвищення вмісту катехоламінів у міокарді під час операції повинно бути показанням до тимчасової кардіостимуляції для корекції можливої появи аритмій серця.

**A.I.Gozhenko, O.V.Belyakov, L.A.Kovalevskay, V.T.Selivanenko,
O.O.Swirskiy, G.S.Popik, O.B.Voloshina, V.V.Stepanov**

**CONTENT OF ADRENALINE AND NOR-ADRENALINE IN
MIOCARD OF PATIENTS WITH NATIVE AND ACQUISITION OF
THE HEART DISEASE**

Approved by increased considered of adrenaline and nor-adrenaline in miocard of patients with native and acquisition of the heart diseases a speciality at part of the heart with largest functional working load. Taking encreased levels of adrenaline and nor-adrenaline in the different parts of the heart at the sever patients with heart diseases usually with progressive heart's decompensation the recommendation preventive cardio-stimulation of the time of the surgery operation on the heart for correction of cardiac arrhythmic.

Odessa Medical University Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Божко Г.Х., Царинский В.И., Смеляная Е.И. и др. Действие света повышенной интенсивности на экскрецию катехоламинов у больных депрессией // Журн. неврологии и психиатрии. - 1996.- № 1. - С.58-60.
2. Воронков Л.Г. Бета-адреноблокада при сердечной недостаточности: предпосылки и реальные результаты. Адренергическая система сердца и её изменения при застойной сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн. - 1995. - №2. - С. 78-82.
3. Гнатюк М.С., Сливка Ю.И., Гнатюк Л.А. Секреторная активность предсердных кардиомиоцитов при адреналиновой миокардиодистрофии // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1998. - № 2. - С. 36-37.
4. Казьмин С.Г., Дудка С.Б., Мойбенко А.А. Взаимодействие инотропных влияний ацетилхолина, адреналина и увеличения частоты стимуляции предсердий у адаптированных и неадаптированных к физической нагрузке крыс // Физиол. журн. - 1991. - **37**, № 6. - С. 27-32.
5. Киселёва З.М. Сердце и катехоламины с позиции адаптационно-трофической функции симпатoadреналовой системы // Кардиология. - 1988. - №8. - С. 10-14.
6. Мыц Б.В. Отдалённые результаты операций на симпатoadреналовой системе по поводу гипертонической болезни // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. - 1994. - **152**, №3-4.- С. 23-26.
7. Слинко С.К. Состояние симпатoadреналовой системы и гемодинамики у детей при коррекции врождённых пороков сердца на фоне высокой торакальной эпидуральной анестезии лидокаин-клофелином // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 1. - С. 10-13.
8. Цветковская Г.Н., Науменко С.Е., Князькова Л.Г. и др. Реакция симпатoadреналовой системы при коррекции приобретенных митральных пороков в условиях бесперфузионной гипотермии // Анестезиология и реаниматология. - 1996. - № 3. - С. 135-138.
9. Balalanova S., Hartmann J., Tollner et al. Effect of stress on Calcium homeostasis in sheep // Hormone Res. - 1986. - 24. - P. 302-306.
10. Kyosala K., Mattila H., Harjula A. et al. Life threatening complications of cardiac operations and occurrence of myocardial catecholamine bombe // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1988. - 95.- P. 334-339.
11. Leitman J., Paull D., Barie P. et al. Intra-abdominal complications of cardiopulmonary bypass operations // Surg., Gynecol., Obstetr. - 1987. - 165. - P. 251-254.

*Одес. мед. ун-т М-ва
охорони здоров'я України*

*Матеріал надійшов
до редакції 20.03.2001*