

616.12-008.331.1

ISSN 0367-3855

150

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность

*Республиканский
межведомственный сборник*

Издается с 1966 года

Выпуск 20

2

392616

Залозвений
медіцинскі
БІБЛІОТЕКА

КИЕВ «ЗДОРОВ'Я» 1988

УДК 616.12—008.331.1

В сборнике представлены результаты научных исследований по важнейшим проблемам кардиологии. Рассматриваются патогенез, клиника, ранняя диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены данные о распространенности, первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Для научных работников, практических врачей-терапевтов, кардиологов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ПРИ КИЕВСКОМ
НИИ КАРДИОЛОГИИ им. акад. Н. Д. СТРАЖЕСКО

В. А. Бобров, В. В. Братусь, Е. М. Вовченко (зам. отв. редактора), И. М. Ганджа, Н. А. Гватуа, А. И. Грицюк, Ю. И. Децик, Н. С. Заноздра, Л. Т. Малая (зам. отв. редактора), Е. Л. Ревуцкий, И. И. Сахарчук, И. К. Следзевская, И. П. Смирнова, Н. П. Строганова (отв. секретарь), Р. А. Фролькис, Н. К. Фуркало (отв. редактор), Б. М. Шепотин.

Адрес редколлегии: 252151, г. Киев-151, ул. Народного ополчения, 5, Киевский НИИ кардиологии; тел.: 277-87-22.

Рецензент проф. Я. А. БЕНДЕТ

Г $\frac{4112010000-037}{M209(04)-88}$ КУ-5-077-88

ISBN 5-311-00157-7

© Издательство «Здоров'я», 1988

бран по-прежнему оставался достоверно ($P < 0,02$) повышенным по сравнению с нормой, но также достоверно ($P < 0,01$) снижался по отношению к показателям у больных ГБ. У лиц этой же подгруппы регистрировали максимальный уровень диеновых конъюгатов плазмы; кетоны и в мембранах, и в плазме крови достоверно не отличались от норм.

Таким образом, суммируя приведенные данные, можно отметить, что в клеточных мембранах при ГБ имеет место интенсификация ПОЛ, причем более глубокая по своей выраженности (учитывая динамику уровней диеновых кетонов мембран и плазмы), чем в плазме крови. Уровень перекисных процессов особенно возрастал у больных в ближайший период после криза. По существу, клинический гипертонический криз — это и перекисно-липидный криз на уровне клеточных мембран.

Перекисно-липидные изменения выявили и в плазме крови больных ГБ. Однако, несмотря на внешнюю однонаправленность процессов в мембранах и плазме, корреляции между ними, по нашим данным, нет. Более того, в ближайший после криза период уровень ПОЛ плазмы был наиболее низким. Эти обстоятельства позволяют говорить о различии этих процессов во времени. Остается пока неясным, является ли интенсификация ПОЛ плазмы при ГБ самостоятельной или она связана с ростом перекисного окисления липидов в мембранах; здесь, по-видимому, не может быть исключено предположение о вымывании тканевых (клеточных) продуктов ПОЛ в русло крови.

Оценивая в заключение концепцию «ГБ как мембранная патология», следует отметить, что выявленная интенсификация ПОЛ мембран сочетается с наследственным их повреждением, причем действие этих двух факторов, вероятно, характеризуется синергизмом. И если наследственные повреждения мембран при ГБ рассматривать как основной фактор риска в развитии болезни, то интенсификация ПОЛ в мембранах при этом может представляться как один из возможных факторов-реализантов предрасположенности к ГБ в болезнь.

Поступила в редколлегию 13.10.86.

УДК 616.12—008.331.1:612.825.5

ОБ УЧАСТИИ ПЛАЗМЕННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ СЕРИЙ E И F_{2α} В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А. Д. Визир, З. Е. Григорьева. Запорожский медицинский институт

Имеющиеся данные о простагландинах (ПГ) при гипертонической болезни (ГБ) представлены в основном сообщениями об экскреции ПГ с мочой. Лишь в единичных сообщениях имеются данные об уровне плазменных ПГ при ГБ [3, 6, 8, 9].

Функциональный подход к оценке плазменных ПГ при ГБ позволил А. А. Некрасовой и соавторам (1977) обнаружить компенсаторное повышение ПГЕ в начальной стадии заболевания, изменение адаптационной роли ПГ на нагрузки и снижение ПГА у больных ГБ IБ—IIБ стадий. Ими также обнаружено увеличение коэффициента ПГФ/ПГЕ у больных ГБ IБ стадии. По мнению М. Амен (1975), степень сосудистой реактивности может определять количественное соотношение ПГФ и ПГЕ в сосудистой стенке.

Предполагая определенную зависимость между уровнем ПГ серий Е и $\Phi_{2\alpha}$ в плазме и синтезом их в сосудистой стенке, А. А. Некрасова и соавторы приходят к заключению о полученном ими косвенном признаке повышения сосудистой реактивности у больных с начальной гипертензией. В то же время другие исследователи не нашли изменений плазменных ПГ серий А и Е при лабильной и стабильной гипертензии или выявили снижение ПГА при стабильной гипертензии, относительное повышение суммы ПГ серий А и Е при ГБ II стадии по сравнению с таковым у больных ГБ I стадии.

В немногочисленных сообщениях о плазменных ПГ при пограничной артериальной гипертензии (ПАГ) представлены противоречивые данные. Так, некоторые авторы [1] обнаружили у подростков с ПАГ снижение плазменных ПГЕ и ПГА и относительное преобладание ПГФ₂. Отношение ПГЕ+ПГА/ПГФ₂ также было ниже, чем у здоровых подростков того же возраста. Другие авторы [4], обследовав 8 молодых мужчин с ПАГ и 8 человек того же возраста с нормальным артериальным давлением, не нашли изменений ПГЕ ни в плазме, ни в моче исследуемых пациентов.

ПГ серии Е₁ обладают депрессорным действием и отличаются преимущественно сосудорасширяющим эффектом. Гипотензивный эффект их осуществляется через снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и при применении экзогенных ПГ в значительной мере зависит от путей введения препарата. Так, в эксперименте на крысах при внутриаортальном, внутривенном и внутрикратидном введении ПГЕ дозозависимое снижение артериального давления (АД) было отмечено лишь при внутриартериальной инфузии, что, очевидно, связано с его разрушением во время прохождения через легкие при других путях введения [2].

Кардиоваскулярные эффекты ПГ серии Е осуществляются через модуляцию нейротрансмиссии. В эксперименте было показано, что ПГЕ и ПГФ₂ при всех способах введения вызывают снижение или исчезновение исходной реакции на норадреналин (НА), а в нервных клетках, исходно не реагировавших на НА,— появление ответов на этот медиатор, особенно при внутривенном введении ПГЕ.

В серии опытов было также показано, что ПГ серии Е и катехоламины (КА) существуют по типу обратной связи.

У больных ГБ ПГЕ оказывает ингибирующее воздействие на реакцию к НА [8]. Предварительная блокада биосинтеза ПГЕ путем применения гексаметония изменяет реакцию больных на введение НА: происходит значительное повышение систолического, диастолического и среднего АД, в то время как при одновременном введении НА и ПГЕ АД повышается значительно меньше по сравнению с подъемом при введении только НА. Значительное усиление вазопрессорной активности адреналина (А) и НА в условиях ингибирования эндогенного биосинтеза ПГ ацетилсалициловой кислотой или индометацином было показано и в эксперименте на крысах [5].

Введение ПГ на фоне адренергической стимуляции и ингибции показало, что эффекты ПГ изменяются незначительно под воздействием КА и сами ПГ в значительной степени модулируют действие КА [7]. ПГЕ оказывает депрессорное действие не только через ингибцию симпатической нервной стимуляции, но и посредством взаимодействия с другими прессорными и депрессорными системами.

ПГФ $_{2\alpha}$ оказывает прессорное действие на сердечно-сосудистую систему. В механизме прессорного действия ПГФ $_{2\alpha}$ определенное значение имеет его способность непосредственно стимулировать сердечную деятельность, увеличивать сердечный выброс, а также повышать ОПСС. Полагают, что прессорное действие ПГФ $_{2\alpha}$ связано с венострикторным эффектом, увеличивающим венозный приток к сердцу и сердечный выброс, хотя не исключается и опосредующая роль симпатико-адреналовой системы.

Учитывая кардиоваскулярные эффекты ПГ и КА, а также противоречивость данных о роли нейрогуморальных факторов в патогенезе ГБ, особенно начальных стадий заболевания, мы провели настоящее исследование. Обследовали 167 больных: с ПАГ — 43 человека, с ГБ I стадии (по классификации ВОЗ) — 68 больных, с ГБ II стадии — 56 человек. Средний возраст больных ПАГ 20,5 года \pm 0,5 года, ГБ I стадии — 22 года \pm 1 год, ГБ II стадии — 46,9 года \pm 1,7 года. Мужчины составили среди больных ПАГ 72%, ГБ I стадии — 73%, ГБ II стадии — 47%.

Отягощенность анамнеза по ГБ отмечена у 46% лиц с ПАГ и у 13,6% больных ГБ.

ПГ серии Е $_1$ и Ф $_{2\alpha}$ определяли в венозной крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест-наборов СЕА-IRE-SORIN (Франция) и «Clinical lessays» (США), КА в суточной моче — флюорометрически триоксииндолловым методом в модификации Э. Ш. Шатлиной, Э. М. Киселевой, И. З. Софиевой. Полученные данные обработаны методом вариационной ста-

тики. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц обоего пола разного возраста.

Согласно нашим данным, содержание эндогенных ПГ серии E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ повышено у больных ПАГ и ГБ I стадии и составляет соответственно: при ПАГ — $2,11 \text{ нмоль/л} \pm 0,20 \text{ нмоль/л}$, (в контроле — $1,50 \text{ нмоль/л} \pm 0,14 \text{ нмоль/л}$, $P < 0,02$) и $1,53 \text{ нмоль/л} \pm 0,15 \text{ нмоль/л}$ (в контроле — $0,60 \text{ нмоль/л} \pm 0,09 \text{ нмоль/л}$, $P < 0,01$), при ГБ I стадии — $2,20 \text{ нмоль/л} \pm 0,27 \text{ нмоль/л}$, $P < 0,05$ и $1,66 \text{ нмоль/л} \pm 0,18 \text{ нмоль/л}$, $P < 0,01$. У больных ГБ II стадии ПГЕ₁ значительно ниже ($0,82 \text{ нмоль/л} \pm 0,13 \text{ нмоль/л}$) уровня у здоровых лиц ($P < 0,01$) и больных ПАГ ($P < 0,01$), а ПГФ_{2 α} — не отличается от уровня у здоровых лиц ($0,58 \text{ нмоль/л} \pm 0,12 \text{ нмоль/л}$, $P > 0,05$), но значительно ниже уровня у больных с ПАГ ($P < 0,01$).

Для выявления соотношения депрессорной и прессорной серий ПГ, а также направленности изменений суммарного синтеза ПГ мы определили отношение ПГЕ₁/ПГФ_{2 α} и сумму ПГЕ₁+ПГФ_{2 α} , сравнив их с соответствующими показателями у здоровых лиц. Согласно нашим данным, суммарный уровень ПГ серий E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ увеличился значительно при ПАГ ($3,64 \text{ нмоль/л}$) и ГБ I стадии ($3,86 \text{ нмоль/л}$). У больных ГБ II стадии суммарный уровень плазменных ПГ серий E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ снизился до 70% ($1,40 \text{ нмоль/л}$, в контроле — $2,1 \text{ нмоль/л}$). Однако, несмотря на разнонаправленные изменения суммарного уровня ПГЕ₁ и ПГФ_{2 α} , соотношение их (ПГЕ₁/ПГФ_{2 α}) оказалось однозначным у больных всех трех групп (при ПАГ — 1,4, ГБ I стадии — 1,3, ГБ II стадии — 1,4; в контроле — 2,5) и свидетельствовало о значительном преобладании прессорных ПГ.

В процессе лечения содержание ПГЕ₁ и ПГФ_{2 α} у обследованных больных существенно не изменилось и характеризовалось превышением контрольного уровня ПГ прессорного и депрессорного действия у больных ПАГ (ПГЕ₁ — $2,48 \text{ нмоль/л} \pm 0,22 \text{ нмоль/л}$, $P \text{ контроля} < 0,01$; ПГФ₂ — $2,08 \text{ нмоль/л} \pm 0,26 \text{ нмоль/л}$, $P \text{ контроля} < 0,01$) и ГБ I стадии (ПГЕ₁ — $2,18 \text{ нмоль/л} \pm 0,18 \text{ нмоль/л}$, $P \text{ контроля} < 0,01$; ПГФ_{2 α} — $1,58 \text{ нмоль/л} \pm 0,21 \text{ нмоль/л}$, $P \text{ контроля} < 0,01$) и снижением у больных ГБ II стадии (ПГЕ₁ — $0,84 \text{ нмоль/л} \pm 0,13 \text{ нмоль/л}$, $P \text{ контроля} < 0,01$; ПГФ_{2 α} — $0,42 \text{ нмоль/л} \pm 0,02 \text{ нмоль/л}$, $P \text{ контроля} > 0,05$).

Суммарный уровень ПГ серии E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ после лечения также существенно не изменился у больных всех групп по сравнению с базальным, прессорная фракция ПГ осталась значительно преобладающей у больных ПАГ (ПГЕ₁/ПГФ_{2 α} — 48%) и ГБ I стадии (ПГЕ₁/ПГФ_{2 α} — 56%). У больных ГБ II стадии при сохраняющемся низком суммарном уровне ПГЕ₁ и ПГФ_{2 α} (60% контрольного) соотношение ПГЕ₁/ПГФ_{2 α} изменилось в сторону уменьшения прессорного воздействия — 80% (базальный — 56% от контрольного).

При изучении мочевой экскреции КА обнаружили повышение экскреции А у больных с начальными стадиями заболевания: при ПАГ — $48,52 \text{ нмоль/сут} \pm 2,30 \text{ нмоль/сут}$ (контроль — $29,47 \text{ нмоль/сут} \pm 2,29 \text{ нмоль/сут}$, $P > 0,05$), при ГБ I стадии — $41,48 \text{ нмоль/сут} \pm 3,00 \text{ нмоль/сут}$ ($P < 0,05$). У лиц с ГБ II стадии экскреция А с мочой не отличалась от уровня у здоровых лиц ($36,90 \text{ нмоль/л} \pm 3,54 \text{ нмоль/л}$, $P > 0,05$). Не выявили изменений экскреции НА в моче у больных всех исследуемых групп (при ПАГ — $70,18 \text{ нмоль/сут} \pm 3,51 \text{ нмоль/сут}$, контроль — $81,57 \text{ нмоль/сут} \pm 10,93 \text{ нмоль/сут}$, $P > 0,05$; при ГБ I стадии — $74,48 \text{ нмоль/сут} \pm 6,15 \text{ нмоль/сут}$, $P > 0,05$; при ГБ II стадии — $82,17 \text{ нмоль/сут} \pm 6,56 \text{ нмоль/сут}$, $P > 0,05$). В процессе комплексного лечения экскреция КА с мочой существенно не изменилась. Учитывая взаимосвязь ПГ и КА, мы определили соотношение отдельных компонентов их, являющихся антагонистами по своему действию, но тесно связанных в процессе биосинтеза или активации. Получены коэффициенты в виде средних данных показателей базального уровня для каждого обследуемого: $\text{ПГЕ}_1/\text{А}$, $\text{ПГЕ}_1/\text{НА}$. Величины коэффициентов выражены в процентах и приняты у здоровых лиц за 100. Выявили следующие изменения у больных обследованных групп: при ПАГ соотношение $\text{ПГЕ}_1/\text{А}$ составляет 96%, $\text{ПГЕ}_1/\text{НА}$ — 135%, при ГБ I стадии — соответственно 100 и 150%, при ГБ II стадии — 40 и 50%. Таким образом, по мере прогрессирования заболевания соотношение гуморальных веществ-антагонистов изменяется в сторону преобладания прессорных субстанций. Нарушение функциональной взаимосвязи ПГЕ_1 с НА у больных с начальными стадиями ГБ характеризуется повышением коэффициента $\text{ПГЕ}_1/\text{НА}$, что может свидетельствовать об усилении физиологической роли ПГЕ_1 , направленной на уменьшение симпатической нервной стимуляции путем усиления захвата НА нервными окончаниями и снижения уровня его в синаптической щели, а следовательно, ограничение воздействия этого прессорного агента на адренорецепторы эффекторных органов. При ГБ II стадии коэффициент $\text{ПГЕ}_1/\text{НА}$ значительно снижается, что может быть следствием уменьшения ингибирующего влияния ПГЕ_1 на симпатическую нервную стимуляцию. Полученные нами данные об изменении ПГ при ПАГ и ГБ I стадии, когда повышение АД менее значительно и непродолжительно, и уменьшение суммарного уровня ПГЕ_1 и $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ при сохраняющемся нарушении их соотношения у больных со II стадией заболевания согласуются с экспериментальными наблюдениями у крыс с ДОКА-солевой гипертензией [1]. Снижение биосинтеза ПГЕ_2 и значительное ускорение биосинтеза $\text{ПГФ}_{2\alpha}$ было обнаружено на 1-й неделе опыта при нормальном АД. К концу опыта изменения в обмене ПГ становились в 2 раза менее выраженными в почках, а в аорте исчезали полностью. АД к этому времени устанавливалось на высоких цифрах. Подобные изменения в обмене

ПГ были обнаружены и у спонтанно гипертензивных крыс (СГК): снижение биосинтеза ПГЕ₂ как у молодых, так и у взрослых крыс в начальной и хронической стадии гипертензии, нормальный биосинтез ПГФ_{2α} у молодых крыс и повышение его с увеличением возраста животных. Обмен ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} у СГК изменен таким образом, что преобладает действие ПГФ₂. Полученные данные позволили предположить, что система ПГ более активно участвует в патогенезе ГБ, чем в повышении АД.

Таким образом, при ГБ изменения в системе ПГ серии Е₁ и Ф_{2α} выявляются уже на этапе предгипертензии (при ПАГ) и характеризуются повышением суммарного уровня их и изменением соотношения в сторону преобладания прессорных фракций. По мере прогрессирования заболевания суммарный уровень ПГЕ₁ и ПГФ_{2α} снижается, но преобладание прессорных фракций сохраняется, снижается модулирующее действие ПГЕ₁ на симпатическую нейротрансмиссию. Учитывая выявленный характер изменений в системе ПГ, функциональную взаимосвязь последней с симпатико-адреналовой системой, можно предположить, что система ПГ в значительной мере участвует в этиологии и патогенезе ГБ. Дальнейшие исследования системы ПГ могут быть использованы в совершенствовании не только лечения заболевания, но и первичной профилактики ГБ.

1. Марков Х. М. Простогландины и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия.— М.: Медицина, 1980.— С. 124—139.

2. Марков Х. М. Простанолы в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология.— 1982.— Т. 22, № 3.— С. 13—26.

3. Некоторые ПГ плазмы крови у больных гипертонической болезнью / Курашвили Р. Б., Церивадзе Т. Н., Дундзе М. Г. и др. // Материалы науч. конф. молодых медиков Грузии.— Тбилиси, 1981.— С. 722—723.

4. Прессорные и депрессорные гуморальные системы у молодых мужчин с пограничной гипертонией (Pinsker P., Bultasova H., Veselkova A., Rotnaglova Z. // Cor et vasa.— 1982.— Т. 24, N 2.— С. 133—135.

5. Родионов Ю. Я. Эссенциальная гипертензия как одно из следствий недостаточности простогландиногенеза депрессорного действия // Простогландины и кровообращение.— Ереван, 1980.— С. 125—127.

6. Уровень ПГА, Е, Ф_{2α} в плазме крови при гипертонической болезни / Лапшина Л. А., Наугольнова С. Б., Малюков В. М. и др. // Актуальные проблемы кардиологии.— Харьков, 1981.— С. 44—46.

7. Fenerstain G., Kopin Z. J. Effect of PGD₂, PGE₂, PGF₂ and PGI₂ on blood pressure, heart rate and plasma catecholamine responses to spinal cord stimulation in rat // Prostaglandins.— 1984.— V. 21, N 2.— P. 189—206.

Поступила в редколлегию 23.10.86,

Зинодра Н. С., Черногуз Л. С., Купчинская Е. Г. Электролитный баланс при различных гемодинамических типах гипертонической болезни . . .	62
Бозданов Н. Н., Куницына Л. А., Лещинская Н. П., Мельников В. Н., Чибирева Е. М., Буявых А. Г., Зоров П. Н., Ежов В. В. Немедикаментозные методы лечения и профилактики гипертонической болезни и сосудистой мозговой недостаточности атеросклеротического генеза . . .	64
Бережницкий М. Н., Орынчак М. А. Состояние прессорных механизмов, циклических нуклеотидов и гемодинамики при ранних проявлениях сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью . . .	67
Мягков И. И., Яскицкая М. Я., Охримович Л. М., Пришляк В. Д., Бадюк Р. А., Жура И. И., Сергета Л. Н. Состояние компонентов калликреин-кининовой системы крови у больных гипертонической болезнью, стенокардией и инфарктом миокарда . . .	71
Шеринев В. Г., Поливода С. Н., Ситниченко В. А., Фуштей И. М., Коломиец Л. М., Носиков В. П., Токаренко А. И. Состояние прекалликреин-кининовой системы крови у больных ювенильной пограничной артериальной гипертензией в условиях функциональных нагрузок . . .	74
Сюрин А. А., Соркина Д. А., Кулагин Ю. И. О перекисно-липидных процессах в клеточных мембранах и плазме крови при гипертонической болезни . . .	77
Визир А. Д., Григорьева З. Е. Об участии плазменных простагландинов серий Е и F_2^x в патогенезе гипертонической болезни . . .	79
Коркушко О. В., Гидзинская И. Н. Особенности интракардиальной гемодинамики и сократимости миокарда у больных артериальной гипертензией пожилого возраста . . .	85
Щепотин Б. М., Ена Я. М., Дидковская Л. А. Гемокоагуляционные нарушения у больных гипертонической болезнью . . .	89
Безруков В. В., Пугач Б. В., Рушкевич Ю. Е. Гипоталамические механизмы развития артериальной гипертензии в старости . . .	93
Фролькис Р. А., Лихтенштейн И. Е., Кузнецова О. А., Драченко В. П. Эпикардальная флюоресценция НАДН и сократимость миокарда при ограничении коронарной перфузии . . .	98
Плиска А. И., Безусько А. Г., Шаваран С. С. Функциональные изменения миокарда в ранний реперфузионный период после кратковременной ишемии . . .	100
Микунис Р. И., Серкова В. К., Монастырский Ю. И. Выявление и профилактика ишемической болезни сердца и гипертонической болезни у лиц, проживающих в сельской местности . . .	106
Кочетов А. М., Марусенко А. В., Терещенко В. В., Колчин Ю. Н., Кабельский В. В., Бабицкий В. Л. Первичная и вторичная профилактика ишемической болезни сердца и гипертонической болезни на промышленном предприятии . . .	110
Золотарев А. Е., Закатова Л. В., Коноваленко А. В., Годзиева И. Н., Зозуля В. А., Коцюбок А. А., Колесин Н. С., Луки Л. Г., Салтыков И. И., Тягай О. Я., Чередищенко А. В., Штанько В. А. Эффективность длительной диспансеризации больных артериальной гипертензией на промышленных предприятиях . . .	114
Коблянский В. В., Литкевич О. Н., Негрей Л. Н. Некоторые проблемы старения научных документов по кардиологии . . .	117