

616.12 - 008.331.1(043.3)
Г 83

ХАРЬКОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ МЗ СССР

На правах рукописи

ГРИГОРЬЕВА
Земфира Ефимовна

УДК 616.12—008.331.1—07:616.154—074

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

(14.00.06 — КАРДИОЛОГИЯ)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Харьков — 1985

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Запорожского медицинского института и в филиале Киевского НИИ кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско (г. Харьков).

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **И. П. Бондаренко**,

доктор медицинских наук, профессор **Н. С. Заноздра**,

доктор медицинских наук, профессор **Ю. Д. Шульга**.

Ведущее учреждение, давшее отзыв о научно-практической ценности работы, — 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 1985 г. в 13.30 на заседании специализированного Совета (Д074.18.02) при Харьковском медицинском институте (г. Харьков, пр. Ленина, 4).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «_____» _____ 1985 г.

Ученый секретарь
специализированного Совета
доцент

Л. В. НЕДРИГАЙЛО

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

М. Савва

Актуальность темы. Артериальная гипертония относится к наиболее распространенным заболеваниям сердечно-сосудистой системы, которые в свою очередь занимают первое место в структуре заболеваемости населения. В настоящее время, по материалам ВОЗ, в экономически развитых странах у 10—15% взрослого населения отмечается повышение АД. Многолетние наблюдения показали, что у лиц даже с весьма умеренной артериальной гипертонией возможность развития в будущем застойной сердечной недостаточности возрастает в 6 раз, инфарктов мозга — в 3—5 раз при сравнении с нормотониками.

Начало изучения проблемы АГ связано с именами отечественных ученых — Г. Ф. Ланга и А. Л. Мясникова, не только определивших понятие АГ и предложивших впервые классификацию заболевания, но и наметивших пути изучения нейрогуморальных факторов патогенеза АГ. Принципы классификации АГ Г. Ф. Ланга явились основой последующих классификаций заболевания (А. Л. Мясников, 1951, ВОЗ, 1962). Развивая идеи Г. Ф. Ланга и А. Л. Мясникова, сотрудники ВКНЦ СССР внесли большой вклад в изучение нейрогуморальных факторов патогенеза АГ — роли и места САС в этиологии и патогенезе АГ (З. М. Киселева, 1965—82; И. К. Шхвацабая, 1971—84; Е. В. Парфенова, 1980—82), значения РАС (И. А. Учитель, 1973—84; А. А. Некрасова, 1984; И. К. Шхвацабая, 1980—84) и депрессорных почечных систем (А. Л. Некрасова, 1970—84; Н. А. Чернова, 1971—76; 1984; В. В. Хухарев, 1973 и др.) в становлении и прогрессировании гипертонической болезни).

Большинство работ по изучению нейрогуморальных факторов патогенеза АГ посвящено определению состояния САС и характеризуется противоречивостью результатов, что, вероятно, в определенной мере обусловлено попытками характеризовать систему по уровню отдельных компонентов ее.

В большом литературном обзоре по исследованию САС по уровню плазменных КА при АГ показано, что частота положитель-

ных результатов зависит от выбора объекта измерения и уменьшается в следующем порядке: общие КА—А—НА—А+НА (D. S. Goldstein, 1983). Чаще выявляются различия в уровне плазменного НА при стабильной гипертонии, по данным Е. В. Парфеновой (1980, 1982) — при лабильной, но по уровню А.

Более полную характеристику состояния САС при АГ представила Т. Д. Большакова (1973) на основании изучения коэффициентов обмена КА (ДА/Д, НА/ДА, А/НА, ВМК/А+НА) и показала увеличение интенсивности обмена КА с преобладанием адреналового звена у больных I стадии АГ, а также повышение метаболизма А и НА по мере прогрессирования АГ. Однако Л. В. Баль (1975), пользовавшаяся этими же критериями оценки состояния САС, нашла в период становления АГ повышение активности медиаторного звена.

Также противоречивы данные и о состоянии РАС при АГ. Среди больных всех стадий АГ есть лица с высокой, нормальной и низкой АРП. Однако, несмотря на противоречивость литературных данных все же большинство исследователей находят высокую и нормальную АРП при I стадии АГ (В. А. Алмазов, 1982; А. А. Павлов и др., 1982; Е. П. Свищенко, 1983; К. Ногку, J. Gregorova, 1980; A. Jindra et al., 1982), некоторые — при II стадии заболевания (Л. Н. Валенкевич и др., 1981; А. Д. Яворский, 1981; Г. С. Ершова, 1984), еще реже — при III стадии АГ, рассматривая это как казуистику и объясняя повышение АРП возникающими осложнениями в течение заболевания (К. Ногку, J. Gregorova, 1980).

В последние годы большое внимание уделяется изучению депрессорных систем при АГ. С особой тщательностью изучена благодаря работам сотрудников института кардиологии им. А. Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР (Л. А. Некрасова, 1970—84; Н. А. Чернова, 1971—76 и др.) калликрени-кишечная система почек при АГ в базовых условиях и при различных стимуляциях (симпатической, изменением объема воды и содержания натрия, солевой нагрузке). Иммунопоказана функциональная перестройка ККСП при АГ и обоснована ее адаптационная роль в условиях почечной ишемии.

Значительно меньше исследований выполнено по изучению ККСК при АГ, хотя кардиоваскулярные эффекты кининов, несомненно, предполагают участие их в патогенезе заболевания и его осложнений. Полученные результаты противоречивы. Наряду с сообщениями о повышении активности ККСК только при лабильной гипертонии (Р. Г. Диденко, 1980; Г. И. Фурменко и др., 1981; Ю. А. Панфилов и др., 1980; Б. Х. Ахметова и др., 1982), имеются данные и об активации ее при всех стадиях заболевания (В. М. Жолоб и В. П. Выговский, 1984).

Немногочисленны и противоречивы данные об уровне плазменных ПГ при АГ. Наряду с сообщениями о повышении прессорной активности при лабильной гипертонии (А. А. Некрасова, 1978, Л. А. Лапшина и др., 1981; V. Kucsegoва, 1982 и др.) и АГ у подростков (Х. М. Марков, 1980), имеются наблюдения и о повышении депрессорной активности при этой стадии заболевания (V. Kucsegoва, 1982; P. Saukavalainni et al., 1979 и др.). При АГ II стадии чаще находят преобладание прессорных ПГ (А. А. Некрасова, 1978; Л. А. Лапшина, 1981; V. Kucsegoва, 1982 и др.), хотя иногда и не выявляют изменений ни уровня, ни соотношения прессорных и депрессорных ПГ (Р. Б. Курашвили и др., 1981).

Обобщая результаты работ сотрудников Института кардиологии им. А. Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР, а также данные литературы, И. К. Шхвацабая (1982) представил патогенетические механизмы АГ согласно предложенным им периодам заболевания (1972) следующим образом. В период становления АГ наблюдается чаще активация прессорных и депрессорных систем, в период стабилизации АГ отмечается снижение активности прессорных систем до нормы, а депрессорных — ниже нормы, что выявляется в условиях различных видов стимуляции. В поздних стадиях заболевания изменяется также функциональная взаимосвязь систем регуляции АД, что также лучше проявляется в условиях стимуляции: снижение симпатического ответа на специфическую стимуляцию и отсутствие ренинового ответа в этих условиях.

Хотя значимость прессорных и депрессорных систем при АГ трудно переоценить, однако участие их в этиологии заболевания, повышении АД, патогенеза АГ, а также функциональное состояние и взаимоотношение их в различные периоды течения АГ во многом остаются неясными.

Таким образом, клинические данные несомненного участия прессорных (клинические симптомы, обусловленные симпатическими эффектами и нарушением водно-электролитного обмена, а также результаты применения симпатикотропных препаратов и диуретиков) и депрессорных (физиологические эффекты кининов почек, гипотензивное действие ПГЕ₂) систем в патогенезе АГ и ее осложнений, установление роли указанных систем в этиологии и патогенезе гипертонии у СГК, признанных лучшей моделью АГ человека (Х. М. Марков, 1980), требуют лабораторного подтверждения изменения функционального состояния и взаимосвязи нейрогуморальных систем при АГ. Решение этого вопроса представляет не только теоретический интерес, но и имеет большое практическое значение как в решении вопросов проведения первичной и вторичной профилактики АГ, так и в лечении этого грозного заболевания с целью предупреждения фатальных осложнений.

Вместе с тем недостаточно изученным остается вопрос о значимости прессорных и депрессорных систем в патогенезе осложнений при АГ, функциональной взаимосвязи нейрогуморальных систем при различных стадиях заболевания. Продолжаются исследования реактивности, функционального состояния и взаимовлияния САС, РАС, ККСК, ККСП и ПГ серии Е и $\Phi_{2\alpha}$ в различные периоды течения АГ, роли системы ПГ в этиологии заболевания. Решение указанных вопросов затруднено ввиду немногочисленности комплексных исследований названных систем при различных стадиях АГ с неосложненным и осложненным течением.

Лишь единичные сообщения посвящены исследованию некоторых нейрогуморальных систем при ПАГ. Вместе с тем изучение именно этой группы больных может явиться ключом к пониманию роли нейрогуморальных систем в этиологии АГ.

По-прежнему остается актуальной проблема лечения АГ. Расширение наших знаний о метаболизме и взаимоотношении прессорных и депрессорных субстанций в процессе возникновения, становления и стабилизации АГ позволит не только совершенствовать схемы патогенетической терапии, но может явиться отправным пунктом в поисках препаратов, наиболее адекватных механизму нарушения нейрогуморального обмена.

Учитывая вышесказанное, нами с 1974 года было начато разностороннее комплексное исследование нейрогуморальных систем при АГ. Многолетние исследования выполнены в соответствии с научным планом МЗ УССР и являются фрагментом темы «Значение кининовой системы крови и почек, прессорных субстанций (биогенные амины) и изоферментов ЛДГ в механизме АГ и ИБС» (№ гос. регистрации 74065958) и темы «Изучить состояние кининовой и симпатико-адреналовой системы при ХНК с целью использования полученных данных для диагностики и лечения» (№ гос. регистрации 78009074).

Цель и основные задачи исследования. Основной целью работы явилось разностороннее изучение депрессорных и прессорных систем, определение функциональной взаимосвязи их при АГ с неосложненным и осложненным течением, а также ПГ прессорного и депрессорного действия при ПАГ и АГ и разработка рекомендаций для последующего использования их в клинической практике.

Для достижения этой цели были поставлены задачи:

1. Изучить состояние симпатико-адреналовой системы (уровень КА, ДОФА и ВМК в моче, биосинтез, метаболизм КА, активность MAO, суточный ритм, функциональные резервы, уровень КА в крови), РАС (АРП и активность ангиотензиназ), кининовой системы крови (прекалликреин, калликреин, кининоген, кининазу, общую БАЕЕ-активность плазмы крови, их метаболизм), почек

(киннины и калликреин) при АГ различных стадий с неосложненным и осложненным течением.

2. Изучить уровень и соотношение эндогенных плазменных простагландинов серии E_1 и $F_{2\alpha}$ при ПАГ и АГ I—II стадии.

3. Определить функциональную взаимосвязь нейрогуморальных систем при различных стадиях АГ.

4. На основании полученных данных о функциональном состоянии и взаимосвязи нейрогуморальных систем дать рекомендации по совершенствованию диагностики и коррекции патогенетической терапии при различных формах АГ.

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. Роль симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой и кининовой систем в этиологии и патогенезе артериальной гипертонии с неосложненным и осложненным течением.

2. Эндогенные простагландины серии E_1 и $F_{2\alpha}$ при ПАГ и АГ I—II стадии. Участие ПГ системы в модуляции нейротрансмиссии и роль ее в этиологии и патогенезе АГ.

3. Практическая значимость новых данных о роли ПГ в этиологии и патогенезе АГ, функциональном состоянии САС и ККСК при неосложненной и осложненной АГ в совершенствовании диагностики и коррекции патогенетической терапии при АГ.

Научная новизна работы:

1) в условиях естественных нагрузок (при гипертонических кризах, стенокардии) впервые показана функциональная перестройка и реактивность нейрогуморальных систем в период становления и стабилизации артериальной гипертонии, чем подтверждено отсутствие «истощения» прессорных и депрессорных систем в поздних стадиях АГ;

2) выявлена при ХНК последовательность изменений нейрогуморального баланса по мере развития недостаточности кровообращения и зависимость его от стадии АГ;

3) впервые выявлено различие в метаболизме кининов крови при гипертонических кризах у больных периода становления и стабилизации АГ;

4) определены взаимоотношения депрессорных и прессорных систем и показаны изменения их по мере прогрессирования АГ с нарушением регулирующих взаимосвязей между системами;

5) показана недостаточная информативность уровней отдельных базовых показателей той или иной системы для суждения о ее состоянии и рекомендовано пользоваться коэффициентами обмена для характеристики системы;

б) впервые рекомендована коррекция патогенетической терапии гипертонических кризов путем включения кининоактивных препаратов разного механизма действия соответственно периоду АГ.

Практическая значимость работы заключается в том, что в результате проведенных исследований установлено функциональное состояние и взаимосвязь депрессорных и прессорных систем при различных стадиях АГ и показана целесообразность контроля за состоянием нейрогуморальных систем для коррекции патогенетической терапии, определения прогноза заболевания; даны новые рекомендации по коррекции патогенетической терапии гипертонических кризов, совершенствованию диспансеризации гипертоников путем выделения группы риска; рекомендовано новое направление в медицинской профилактике АГ путем назначения стимуляторов биосинтеза ПГ; показана динамика прессорных и депрессорных систем в процессе лечения АГ.

Основные сведения о внедрении. Результаты исследований внедрены: 1) в виде информационного письма «Использование показателей кининовой, симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензивной систем в диагностике и лечении гипертонической болезни» (Запорожье, 1978); 2) в виде семинаров для врачей поликлиник г. Запорожья и г. Мелитополя; 3) в лекционном курсе для студентов лечебного факультета Запорожского медицинского института и для врачей Запорожского государственного института усовершенствования врачей им. М. Горького; 4) в виде докладов на Всесоюзных и республиканских съездах, конференциях, симпозиумах, городских конференциях г. Запорожья и г. Мелитополя; 5) в виде публикаций в журналах и сборниках.

Практические рекомендации, вытекающие из полученных результатов, апробированы и внедрены в клинических больницах г. Запорожья (1, 3, 4, 5, 6, 9, 10), медико-санитарных частях промышленных предприятий (Днепровского алюминиевого завода, автозавода «Коммунар»), а также в Запорожской областной больнице и больнице г. Мелитополя.

Апробация диссертации состоялась 25 декабря 1984 года на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней и госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Запорожского медицинского института.

Основные положения диссертации были доложены на:

- 1) республиканской научной конференции «Гипертония большого и малого круга кровообращения», г. Киев, 1975 г.;
- 2) республиканской конференции «Актуальные проблемы терапии», посвященной 100-летию со дня рождения акад. Н. Д. Стражеско, г. Киев, 1976 г.;

3) II съезде республиканского научного общества врачей-лаборантов, г. Черновцы, 1977 г.;

4) X съезде терапевтов УССР, г. Одесса, 1977 г.;

5) третьей институтской конференции по результатам внедрения изобретений и рационализаторских предложений в практику, посвященной 60-летию Великой Октябрьской социалистической революции, г. Запорожье, 1977 г.;

6) II Всесоюзном симпозиуме «Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства», г. Москва, 1978 г.;

7) I съезде кардиологов Украинской ССР, г. Киев, 1978 г.;

8) II Всесоюзном съезде врачей-лаборантов, г. Ворошиловград, 1979 г.;

9) республиканской научной конференции «Биохимия — медицине», г. Одесса, 1981 г.;

10) IV Всесоюзном съезде геронтологов и геронтологов, г. Кишинев, 1982 г.;

11) XI съезде терапевтов УССР, г. Харьков, 1982 г.;

12) II съезде кардиологов УССР, г. Харьков, 1983 г.;

13) V Всесоюзном симпозиуме «Центральная регуляция кровообращения», г. Ростов-на-Дону, 1984 г.;

14) итоговых научных конференциях Запорожского медицинского института, г. Запорожье, 1975, 1980 гг.;

15) заседаниях Запорожского научного общества терапевтов, г. Запорожье, 1976, 1977, 1979, 1985 гг.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 31 научная работа, сделано 4 рационализаторских предложения.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 8 глав, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текстовая часть работы изложена на 356 страницах машинописного текста. Диссертация включает также 115 таблиц и 27 рисунков. Список литературы содержит 163 отечественных и 299 иностранных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач обследовано 366 больных: 323 человека с артериальной гипертензией I—III стадии (по классификации ВОЗ) и 43 больных с пограничной артериальной гипертензией в условиях стационара при соблюдении диеты № 10 и свободном питьевом режиме. Диагноз АГ ставили после тщательного исследования, исключавшего симптоматическую АГ. Определение уровня гормонов в крови проводилось в покое, натощак, когда больной находился еще в постели. Исследование проводилось в первые три дня пребывания больного в стационаре (базальный уровень) и через 10—12 дней активной этиопатогенетической терапии. В работе были использованы следующие дополнительные методы исследования:

1. Определение А и НА в плазме крови флуорометрическим триокси-индолловым методом в модификации Э. Ш. Матлиной (1965).

2. Определение А, НА, ДА и ДОФА в моче методом Э. Ш. Матлиной, З. М. Киселевой и И. Э. Софиевой (1965), суточного ритма и функциональных резервов САС пробой с инсулином, суточной экскреции ванилдил-миндальной кислоты (ВМК) по методу В. В. Меньшикова и Т. Д. Большаковой (1967).

3. Определение активности фермента моноаминоксидазы (МАО) по методу Mc Ewen в модификации Д. М. Аронова (1968).

4. Определение активности ренина в плазме (АРП) крови по методу Ю. А. Серебровской и И. А. Учитель (1970) и активности ангиотензиназ плазмы крови по методу Ю. А. Серебровской, И. А. Учитель, И. П. Раевой (1967).

5. Исследование кининогена в крови биологическим методом Т. С. Пасхиной (1967), общей БАЕЕ-эстеразной активности сыворотки крови спектрофотометрически по методу Т. С. Пасхиной, В. П. Зыковой, Г. П. Егоровой (1967), калликрена и прекалликрена в сыворотке крови по методу Т. С. Пасхиной и А. В. Крынской (1974), активности кининаз в сыворотке крови по методу J. E. Folk et al. (1960).

6. Определение кининов мочи биологическим методом Т. С. Пасхиной (1967) с предварительной обработкой мочи по методу А. А. Некрасовой, Н. А. Черновой, Л. А. Ланцберг и сопр. (1972), калликрена мочи спектрофотометрическим методом G. Trautschold, E. Werle (1961) с предварительной обработкой мочи по методу А. А. Некрасовой, Н. А. Черновой, Л. А. Ланцберг и сопр. (1972).

7. Исследование простагландинов E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ в плазме крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тестнаборов «Clinical Assays» (США).

8. Регистрация тетраполярной реографии по методике W. Kubisek et al. (1974) в модификации Ю. Т. Пушкаря (1977).

9. Обработка результатов исследования методом вариационной статистики по А. И. Ойвину (1960). Различие считалось достоверным при $P < 0.05$.

Результаты обследования здоровых лиц представлены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 366 больных, в том числе 43 человека с ПАГ и 323 больных с АГ I—III стадии, среди которых было 200 (54,6%) мужчин и 166 (45,4%) женщины в возрасте от 17 до 76 лет. Все больные ПАГ были молодого возраста, большинство составляли мужчины, среди больных АГ преобладали лица среднего возраста (табл. 2).

Результаты исследования здоровых лиц

№ п.п.	Показатели	n	M	m
1.	Содержание А в крови (нмоль/л)	14	2,29	0,27
2.	Содержание НА в крови (нмоль/л)	14	6,91	1,36
3.	Экскреция А с мочой (нмоль/24ч)	16	29,47	2,29
4.	Экскреция НА с мочой (нмоль/24ч)	16	81,57	10,93
5.	Экскреция ДА с мочой (нмоль/24ч)	16	2079,52	223,04
6.	Экскреция ДОФА с мочой (нмоль/24ч)	16	282,91	20,78
7.	Экскреция ВМК с мочой (мкмоль/24ч)	17	16,14	1,06
8.	Активность МАО (ед.)	22	28,90	1,50
9.	АРП (мкг% А)	10	0,68	0,10
10.	Активность ангиотензиназы плазмы крови (%)	8	62,00	6,90
11.	Содержание кининогена в плазме крови (г/л)	31	$2,6 \cdot 10^{-3}$	$0,15 \cdot 10^{-3}$
12.	Общая БАЕЕ активность сыворотки крови (КЕ)	28	30,40	1,90
13.	Содержание калликреина в сыворотке крови (МЕ/мл)	13	36,40	6,10
14.	Содержание калликреиногена (прекалликреина) в сыворотке крови (МЕ/мл)	13	541,80	28,90
15.	Активность кининазы в сыворотке крови (нмоль ГЛ/мин.мл)	29	302,70	6,20
16.	Экскреция кининов с мочой (мкг/24ч)	13	50,60	4,30
17.	Экскреция калликреина с мочой (КЕ/24ч)	13	68,00	4,80
18.	Содержание ПГЕ ₁ в крови (нмоль/л)	44	1,50	0,14
19.	Содержание ПГФ _{2α} в крови (нмоль/л)	44	0,60	0,09

Таблица 2

Распределение больных по полу и возрастным группам (в %)

Больные	Пол	Кол-во больных	Возрастные группы (в годах)			
			до 45	45—59	60—74	75—80
ПАГ	Мужчины	72	72			
	Женщины	28	28			
	Всего:	100	100			
АГ	Мужчины	50,5	14,6	27,5	6,6	1,8
	Женщины	49,5	3,4	38,4	6,8	0,9
	Всего:	100	18,0	65,9	13,4	2,7

Длительность заболевания при ПАГ у большинства больных была до трех лет, при АГ I стадии — до 5 лет, АГ II—III стадии — свыше 6 лет (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных по стадиям и длительности заболевания

Больные	Длительность заболевания				Количество больных
	до 3 лет	3—5	6—10 лет	>10	
ПАГ	24	17	2		43
АГ-1	49	39	44	39	171
АГ-2	18	12	34	44	108
АГ-3	4	12	4	24	44
Всего:	95	80	84	107	366

Преимущественно кардиальная форма заболевания отмечалась у 44 человек, церебральная — у 67 и смешанная — у 255 больных.

Гипертонический криз явился непосредственной причиной госпитализации 145 больных.

Гипертоническая болезнь сочеталась с ИБС у 184 больных. Последняя проявлялась преимущественно стенокардией у 131 больного, в том числе у 33 больных I функционального класса, у 54 — II функционального класса и у 44 — III функционального класса (по классификации канадских кардиологов). Признаки

хронической недостаточности кровообращения отмечались у 184 больных (табл. 4), у большинства из них — I—II А стадии (по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, 1936).

Таблица 4

Распределение больных по функциональному состоянию кровообращения

Больные	Без декомпенсации	Стадии декомпенсации				Всего
		I	II А	II Б	III	
ПАГ	43					43
АГ-1	98	57	14	2		171
АГ-2	36	33	32	6	1	108
АГ-3	5	16	10	6	7	44
Итого:	182	106	56	14	8	366

Факторы риска выявлены у 177 больных: у 89 — ожирение разных степеней, у 24 — сотрясение головного мозга в анамнезе, у 64 — гипертоническая болезнь у родственников (в том числе у 46% лиц с ПАГ и у 13,6% больных АГ). Курили 90% мужчин и 1% женщин. Злоупотребляли алкоголем 29 мужчин с АГ.

Состояние симпатико-адреналовой системы (САС) изучено у 193 больных АГ. Согласно нашим данным изменения в экскреции КА и ДОФА выявлены только у больных II А стадии АГ (повышение экскреции А и снижение ДОФА), а снижение экскреции ДОФА — у больных III стадии АГ (табл. 5). При сравнении содержания А в суточной моче у больных различных стадий АГ выявлено повышение его у больных II А стадии по отношению к больным I стадии АГ и снижение у лиц III стадии заболевания по отношению к больным II А стадии (табл. 5).

В процессе лечения экскреция А существенно не изменилась, НА — повысилась у больных I стадии, превысив не только исходную, но и контрольную, и не изменилась у больных II—III стадии АГ, увеличилась экскреция ВМК при II А и III стадии АГ (табл. 5).

Полученные нами данные о снижении гормональной активности у больных III стадии АГ по сравнению со II А стадией АГ согласуются с наблюдениями К. А. Исмаиловой (1973), И. К. Шхвацабая и сотр. (1974), С. Е. Березкина (1976) и др.

Вместе с тем, по данным мочевой экскреции, мы не смогли подтвердить повышение активности САС у больных I стадии АГ, как это показали К. А. Исмаилова (1973), Н. И. Штельмах и сотр. (1973), Л. В. Баль (1975), С. Е. Березкин (1976), З. М. Киселева и сотр. (1982), Е. В. Парфенова и сотр. (1982).

Экскреция КА и ДОФА (нмоль/24ч), ВМК (мкмоль/24ч) больными различных стадий артериальной гипертонии до и после лечения

		А		НЛ		Дофамин		ДОФА		ВМК	
		М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
АГ-1	а	29,80(16)	3,82	60,29	7,68	2036,88	347,68	233,72	29,91	19,17×(18)	1,26
	б	26,19(10)	1,63	109,94×.ах	15,95	2133,96	188,92	262,12	57,29	18,67(13)	1,96
АГ-2	а	41,48×.хх(52)	3,00	74,48	6,15	2069,02	153,50	190,63×	13,69	17,15(81)	0,65
	б	37,11×(46)	2,56	83,34	6,73	2196,94	162,68	231,19	18,25	18,67×(64)	0,70
АГ-3	а	36,90(28)	3,54	82,17×х	6,56	2184,48	206,64	235,75	28,39	17,15(60)	1,01
	б	31,65(25)	3,60	69,15	6,97	2242,86	238,78	213,95×	27,88	18,67(51)	1,01
АГ-4	а	23,85×хх(16)	3,76	70,93	10,16	2368,82	508,40	168,32×	34,48	18,16(28)	1,46
	б	24,72(12)	4,36	79,20	17,61	1927,32	217,13	199,75×	32,44	25,23×.ах(24)	2,11

АГ-1 — I стадия АГ, АГ-2 — II А стадия АГ, АГ-3 — II Б стадия АГ, АГ-4 — III стадия АГ; () — п; а — до лечения; б — после лечения; различие достоверно: х — с контролем; хх — с больными I стадией; ххх — с больными II А стадией, ах — с исходной.

Наибольшую гормональную активность мы обнаружили у больных II А стадии АГ, что согласуется с наблюдениями М. В. Бобрин (1971), Е. В. Парфеновой (1980, 1982), З. М. Киселевой и сотр. (1982). В то же время А. Л. Мясников с сотр. (1967), А. З. Цфасман с сотр. (1975) не обнаружили изменений в экскреции А и НА при II стадии АГ, а В. В. Меньшиков (1961), Б. И. Шевченко (1965), М. Д. Сперанский (1967) и А. Д. Джаппуев (1970) обнаружили снижение экскреции НА при неизменном выделении А у лиц этой группы.

Убедительные данные о повышении гормональной активности САС при лабильной гипертонии нами были получены при исследовании А и НА в плазме крови: уровень А более чем в 2 раза превышал контрольный ($6,76 \pm 1,14$ нмоль/л, $P < 0,001$) при незначительном изменении содержания НА ($9,93 \pm 2,12$ нмоль/л, $P > 0,2$).

Учитывая, что уровень экскреции КА и ДОФА зависит от активности ферментов, катализирующих образование и метаболизм аминов, уровня депонирования и секреции их, мы определили предложенные Т. Д. Большаковой (1967) показатели относительной активности отдельных звеньев обмена КА с целью характеристики интенсивности биосинтеза и метаболизма КА, полагая таким образом расширить наши представления о состоянии САС при АГ. Нами вычислены коэффициенты отношений: ДА к ДОФА (ДА/ДОФА), характеризующие суммарную активность процесса синтеза ДА; НА к ДА (НА/ДА), позволяющие составить представление об активности синтеза НА с участием дофамин-бета-гидроксилазы и относительной направленности процессов биосинтеза КА; А к НА (А/НА), характеризующие соотношение активности звеньев САС (гормонального и медиаторного); ВМК к сумме А и НА (ВМК/А+НА), свидетельствующие о направленности процессов метаболизма КА (адекватности процессов инактивации КА уровню их секреции). Изменение этих соотношений оценивалось в процентах к соответствующему коэффициенту у здоровых лиц.

Согласно полученным данным (табл. 6) уровень обмена КА повышен, а биосинтез, метаболизм и инактивация их изменены при всех стадиях АГ. Так, при I стадии АГ обмен КА характеризуется преобладанием гормональной активности и процессов инактивации КА над уровнем их секреции.

При II А стадии заболевания гормональная активность становится еще выше, увеличивается синтез ДА, инактивация КА снижается и становится адекватной синтезу А и НА. У больных II Б стадии АГ направленность обмена КА соответствует таковой у больных II А стадии, а уровень синтеза ДА и А несколько снижается, по-прежнему превышая контрольный. У гипертоников III стадии заболевания значительно возрастает синтез ДА, увеличи-

Таблица 6

Соотношение катехоламинов, ДОФА и их метаболита ВМК у больных артериальной гипертонией до и после лечения

Группы обследованных	ДА/Д		НА/ДА		А/НА		ВМК/А+НА	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Контрольная группа	7,35	100	0,04	100	0,36	100	145	100
Больные:								
АГ-IB стадии								
до лечения	8,71	118	0,03	74	0,49	137	212	146
после лечения	8,14	111	0,05	129	0,24	66	137	94
АГ-IIА стадии								
до лечения	10,85	147	0,03	74	0,55	154	148	102
после лечения	9,50	129	0,04	100	0,44	124	155	107
АГ-IIБ стадии								
до лечения	9,26	126	0,04	100	0,45	125	144	99
после лечения	10,48	142	0,03	74	0,45	125	185	127
АГ-III стадии								
до лечения	14,07	191	0,03	74	0,34	93	191	131
после лечения	9,65	131	0,04	100	0,31	87	212	167

Примечание. 1 — в абсолютных числах; 2 — в % к соотношению у здоровых лиц.

вается интенсивность обмена КА в сторону преобладания процессов инактивации над синтезом их.

Таким образом, при АГ происходит функциональная перестройка САС. Преобладание процессов инактивации над синтезом КА у больных I стадии заболевания является, вероятно, адаптационным, направленным на уменьшение эффектов симпатической нервной системы.

По мере прогрессирования заболевания увеличивается синтез ДА, снижается инактивация КА.

Изменение соотношения НА и ДА в сторону преобладания ДА отмечается у большинства больных АГ. Поскольку ДА и НА обладают разнонаправленным действием на почечные, мезентериальные сосуды и натрийурез, полагают, что в организме существует баланс между этими аминами и его нарушение в сторону преобладания НА может быть одной из причин гипертензии (J. L. Cuche et al, 1974 и др.). Учитывая свойства ДА вызывать расширение почечных и мезентериальных сосудов, увеличивать натрийурез (K. Abe et al., 1976; L. J. Goldberg, 1974), обуславливать дилатацию некоторых областей венозного русла (M. W. Osborne, 1976), уменьшать высвобождение НА из симпатических нервных окончаний путем воздействия на специфические пресинаптические рецепторы (J. P. Long et al., 1975) и ингибировать стимуляцию синтеза альдостерона ангиотензином (T. J. McKenna et al., 1979), увеличение синтеза его при АГ можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию САС.

После лечения у больных I стадии АГ нормализуются процессы инактивации КА, повышается активность медиаторного звена САС. У больных II А стадии адекватность инактивации КА их секреции сохраняется, снижается активность гормонального звена и синтез ДА. У гипертоников II Б стадии обмен КА увеличивается: повышается синтез ДА, увеличивается инактивация КА, гормональное звено САС остается преобладающим. При III стадии АГ интенсивность обмена КА повышается на стадии инактивации. Синтез ДА остается повышенным, преобладающей оказывается медиаторная активность.

Активность MAO была определена у 102 больных АГ. Получены данные о тенденции к снижению ее при II Б стадии АГ ($24,0 \pm 2,32$ ед, $P \rightarrow 0,05$) и отсутствии изменения ее при других стадиях заболевания. После лечения активность MAO значимо снизилась у больных I стадии АГ ($18,5 \pm 4,43$ ед, $P < 0,05$) и не изменилась у остальных больных. Снижение активности MAO у больных I стадии после лечения сочетается со значительным повышением НА (до $109,94 \pm 15,95$ нмоль/24ч против $60,29 \pm 7,68$ нмоль/24ч до лечения, $P < 0,001$). Вероятно, в цепи превращения НА окислительное дезаминирование является ведущим. Снижение активности MAO способствует повышению уровня А и НА даже в условиях нормального их синтеза (Д. М. Аронов, 1968).

С целью выявления зависимости между состоянием САС и уровнем АД в контрольный период нами были распределены больные на три группы (Н. А. Чернова, А. А. Некрасова, 1971): I группа — АД 145/90—125/75 мм рт. ст. (19/12—16,5/10 кПа); II группа — 180/110—140/85 мм рт. ст. (24/14,5—18,5/11 кПа), больные этой группы были доставлены в состоянии гипертонического кри-

за; III группа — стойко высокое АД 250/130—180/110 мм рт. ст. (33,5/17—24/14,5 кПа).

Указанные группы выделены в период становления (I—II А стадия) и стабилизации (II Б—III стадия) АГ.

Согласно полученным данным у больных I группы в период становления АГ снижается экскреция ДОФА ($206,85 \pm 22,81$ нмоль/24ч, $P < 0,05$), в период стабилизации АГ—ДОФА ($148,55 \pm 29,40$ нмоль/24ч, $P < 0,05$) и дофамина ($1354,64 \pm 251,90$ нмоль/24ч, $P < 0,05$). У больных II группы повышается экскреция А как в период становления АГ ($44,20 \pm 4,74$ нмоль/24ч, $P < 0,05$), так и стабилизации заболевания ($49,66 \pm 1,09$ нмоль/24ч, $P < 0,05$), снижается экскреция ДОФА при лабильной гипертонии ($185,56 \pm 15,71$ нмоль/24ч, $P < 0,05$). У больных III группы не выявлено изменений в экскреции КА, ДОФА и ВМК. Полученное лабораторное подтверждение повышения симпатико-адреналовой активности при гипертонических кризах совпадает с клиническими данными, характеризующимися преобладанием нейро-вегетативного синдрома и согласуется с наблюдениями Т. Д. Большаковой (1973), В. М. Жаврид (1974) и др.

Учитывая полученные данные об изменении экскреции КА и ДОФА преимущественно у больных с гипертоническими кризами по сравнению с больными с постоянным АД в контрольный период, а также имеющиеся литературные данные об истощении САС по мере прогрессирования АГ, мы изучили интенсивность биосинтеза и метаболизма КА у этой группы больных. Выявлена значительная активация синтеза ДА как в период становления (ДА/Д—159%), так и стабилизации (ДА/Д—149%) АГ. Отмечено также повышение активности мозгового слоя надпочечников и смещение гормонально-медиаторной активности в сторону преобладания гормонального звена, особенно у больных поздних стадий АГ (при лабильной гипертонии А/НА—122%, при стабильной—171%). Наряду с этим снижается интенсивность инактивации КА (соотношение ВМК/А+НА при лабильной гипертонии—89%, при стабильной—93%).

Таким образом, выявленные изменения в интенсивности биосинтеза и метаболизма КА при различных стадиях АГ становятся еще более значительными в условиях гипертонического криза, что подтверждает наличие функциональной перестройки САС и не позволяет говорить об «истощении» САС в поздних стадиях заболевания.

Изменения активности МАО выявлены у больных I группы периода становления АГ ($41,60 \pm 3,78$ ед, $P < 0,05$) и у больных III группы ($20,00 \pm 2,42$ ед, $P < 0,05$).

Сравнительное изучение состояния САС у больных со стенокардией и без нее в период становления и стабилизации АГ по-

зволило выявить повышение гормональной активности у больных со стенокардией как при лабильной ($A = 40,17 \pm 3,87$ нмоль/24ч, $P < 0,05$), так и при стабильной ($37,66 \pm 4,63$ нмоль/24ч, $P \rightarrow 0,05$) гипертонии, а также тенденцию к снижению ДОФА при лабильной гипертонии ($225,10 \pm 21,29$ нмоль/24ч, $P \rightarrow 0,05$). У больных без стенокардии в оба периода заболевания отмечено лишь снижение экскреции ДОФА (при лабильной АГ — $220,54 \pm 26,36$ нмоль/24ч, $P < 0,05$; при стабильной АГ — $199,75 \pm 35,49$ нмоль/24ч, $P < 0,05$). Экскреция ВМК выявила тенденцию к повышению лишь у больных без болевого синдрома в период стабилизации АГ ($19,17 \pm 1,26$ мкмоль/24ч, $P \rightarrow 0,05$).

Метаболизм КА при стенокардии в оба периода заболевания характеризовался преобладанием гормональной активности (А/НА 151% и 155% соответственно периодам АГ), повышением синтеза ДА (ДА/Д в период становления АГ — 135%, в период стабилизации — 132%), отсутствием изменения интенсивности ин-активации КА (ВМК/А+НА 106% и 102% соответственно периодам АГ). У лиц без стенокардии отмечено повышение гормональной активности при лабильной гипертонии (А/НА — 148%) и медиаторной — при стабильной (А/НА — 87%), увеличение биосинтеза ДА при стабильной АГ (ДА/Д — 159%) и интенсивности ин-активации КА (при лабильной гипертонии ВМК/А+НА — 125%, при стабильной — 117%).

Изменение активности МАО выявлено только у больных со стенокардией периода стабилизации АГ ($23,1 \pm 2,20$ ед, $P \rightarrow 0,05$).

Сравнительное изучение состояния САС у больных без декомпенсации и с хронической недостаточностью кровообращения позволило выявить у всех больных периода становления АГ снижение экскреции НА (у больных без декомпенсации $56,74 \pm 5,91$ нмоль/24ч, $P < 0,05$, при ХНК I стадии — $57,92 \pm 7,09$ нмоль/24ч, $P \rightarrow 0,05$, при ХНК II А стадии — $54,97 \pm 8,27$ нмоль/24ч, $P \rightarrow 0,05$) и ДОФА (соответственно $185,05 \pm 21,80$ нмоль/24ч, $P < 0,05$; $217,50 \pm 23,89$ нмоль/24ч, $P < 0,05$; $181,50 \pm 24,33$ нмоль/24ч, $P < 0,05$). В период стабилизации АГ выявлено только снижение экскреции ДОФА при ХНК II А стадии ($157,17 \pm 19,77$ нмоль/24ч, $P < 0,05$). Вместе с тем выявлены изменения биосинтеза и метаболизма КА: активация синтеза ДА у больных без декомпенсации (ДА/Д — 146%) и с ХНК II А стадии (ДА/Д — 158%) периода становления АГ, а также при ХНК II Б — III стадии (ДА/Д — 158%) и, особенно, II А стадии недостаточности кровообращения (ДА/А — 197%) периода стабилизации АГ. При уменьшенном синтезе НА у всех больных периода становления АГ (НА/ДА у гипертоников без декомпенсации и с ХНК I стадии — 71%, с ХНК II А стадии — 50%), а также у больных со II Б — III стадией ХНК периода стабилизации АГ, (НА/ДА — 70%) имеет место повышение

САПОРЬСКИЙ

МЕДИЦИНСКИЙ

БИБЛИОТЕКА

ВМ-1988

гормональной активности (А/НА у больных периода становления АГ при ХНК I стадии — 168%, при ХНК II A стадии — 227%, в период стабилизации АГ при ХНК II Б—III стадии — 168%).

Повышение инактивации КА отмечено у гипертоников без декомпенсации (ВМК/А+НА — 138%) и с ХНК I стадии (ВМК/А+НА — 134%) периода становления АГ и у больных с ХНК II Б — III стадии (ВМК/А+НА — 125%) периода стабилизации АГ. Снижение активности МАО выявлено у больных периода стабилизации АГ без декомпенсации ($20,7 \pm 2,14$ ед, $P < 0,05$) и с начальными проявлениями ее ($22,7 \pm 2,36$ ед, $P < 0,05$).

Таким образом, в период становления АГ интенсивность обмена КА увеличивается, уровень гормональной активности повышается, а инактивация КА снижается по мере развития ХНК. В период стабилизации АГ интенсивность метаболизма КА уменьшается, а при ХНК II—III стадии возрастает синтез ДА. Полученные нами данные о наибольшей активации САС при ХНК II A стадии совпадают с наблюдениями В. В. Меньшикова и сотр. (1971).

Выявленные изменения функционального состояния, биосинтеза и метаболизма КА при АГ в различные периоды заболевания при неосложненном и осложненном течении ее были подтверждены результатами исследования суточного ритма и функциональных резервов САС. Нами выявлено смещение пика экскреции А и НА с вечерних часов к утренним у больных периода стабилизации АГ. ДА — к вечерним у больных периода становления заболевания. Экскреция ДОФА, равномерная в течение суток у здоровых лиц, характеризовалась подъемом в утренние часы у больных периода становления заболевания и снижением в вечернее и ночное время у больных периода стабилизации АГ. Активность САС была выше в дневное время как у здоровых лиц, так и у больных АГ, что является следствием наиболее активной деятельности человека днем и создает предпосылки для срыва компенсаторной функции этой системы при условиях длительного перенапряжения ее.

При применении гипогликемической пробы с инсулином для характеристики функциональных резервов САС выявлен у здоровых лиц адренало-норадреналовый тип секреторной реакции САС (по классификации В. В. Меньшикова и сотр., 1974), у больных периода становления АГ-адреналовый, периода стабилизации — отрицательный (экскреция КА после введения инсулина значительно снизилась).

Так как наибольшая разница в содержании КА при сравнении исходных показателей с показателями после введения инсулина обнаружена в моче, собранной в первый временный интервал пос-

ле введения инсулина (7—11 ч), то для характеристики функциональных резервов использованы показатели экскреции КА в утренние часы (табл. 7).

Таблица 7

Экскреция КА и ДОФА у здоровых и больных АГ после введения инсулина (за период с 7 до 11 ч) по сравнению с их выделением в тот же период контрольных суток (в %)

Показатели	Здоровые лица	Больные АГ	
		I—II А стадия	II Б—III стадия
А	287	314	31
НА	219	127	50
ДА	173	150	64
ДОФА	158	80	78

Сравнительное изучение функциональных резервов САС выявило снижение их в поздних стадиях АГ.

Определение активности ренина и ангиотензираз в плазме крови проведено у 63 больных различными стадиями АГ. Повышение АРП по сравнению со здоровыми лицами обнаружено при АГ II А стадии ($1,16 \pm 0,16$ мкг% А, $P < 0,05$). При II—III стадиях АГ АРП выше, чем при I стадии заболевания (при I стадии АГ — $0,55 \pm 0,10$ мкг% А; II А стадии — $1,16 \pm 0,16$ мкг% А, $P < 0,05$; II Б стадии — $1,00 \pm 0,15$ мкг% А, $P < 0,05$; III стадии — $1,00 \pm 0,19$ мкг% А, $P < 0,05$).

В процессе лечения активность ренина и ангиотензираз существенно не изменилась.

При сравнении активности ренина и ангиотензираз у больных с различным АД в контрольный период, гипертоническими кризами и различным функциональным состоянием кровообращения выявлено повышение АРП при гипертонических кризах ($1,27 \pm 0,15$ мкг% А, $P < 0,05$), а также при ХНК II Б—III стадий ($1,18 \pm 0,19$ мкг% А, $P < 0,05$) как по сравнению со здоровыми лицами, так и с гипертониками без сердечно-сосудистой недостаточности ($0,71 \pm 0,10$ мкг% А).

Наличие больных в пределах каждой стадии АГ с различной АРП явилось поводом к распределению больных на группы с низкой ($0,24 \pm 0,02$ мкг% А), нормальной ($0,56 \pm 0,03$ мкг% А) и высокой ($1,60 \pm 0,08$ мкг% А) АРП. Различие между группами высоко достоверно ($P < 0,001$). Клинический анализ в пределах каждой группы показал, что среди «высокорениновых» больных

(34 человека) большинство было с I—II А стадией АГ (22 человека). Среди «низко»- (11 человек) и «норморениновых» (18 человек) больных количество гипертоников I—II А стадии и IIБ—III стадии заболевания было примерно одинаково. Среди больных с низкой и высокой АРП одинаково часто встречались лица с нормальным АД в контрольный период (43,0% и 40,5% лиц соответственно группам). Несколько чаще регистрировалось стойкое высокое АД у «нормо»- и «высокорениновых» больных (у 28,0% и 26,5% лиц соответственно). Гипертензивные кризы одинаково часто наблюдались у больных с нормальной, низкой и высокой АРП (у 38,0%, 44,0% и 33,0% лиц соответственно). Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе чаще отмечались у «нормо»- и «высокорениновых» больных (22% и 18% против 9% у «низкорениновых» больных).

Между ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой системами существует тесная функциональная взаимосвязь. Так, уровень ангиотензина II повышается в плазме при внутривенном введении НА, а секреция ренина увеличивается не только при прямой электрической стимуляции почечных нервов, но и при внутривенном введении А или НА в условиях сохранения постоянного уровня почечного перфузионного давления посредством сужения аорты (A. J. Vanger, 1965; M. B. Meyer et al., 1967). Окончания симпатических нервных волокон обнаружены в гранулах ЮГК и в стенке юстагломерулярной части артериол, содержащих гранулы, продуцирующие ренин (J. Wagermark et al., 1968), а КА путем воздействия на артериолы почек или ЮГК вызывают стимуляцию выделения ренина и последующего образования ангиотензина (J. J. Brown et al., 1966; R. D. Gordon et al., 1967). Ангиотензин, в свою очередь, потенцирует прессорное действие КА, стимулирует выделение их в кровь, освобождение НА из адренергических нервных окончаний, способствует сохранению их в активной форме (R. H. Roth, 1972; B. G. Zimmerman et al., 1972 и др.).

Учитывая функциональную взаимосвязь САС и РАС, мы изучили корреляционную взаимосвязь между ними в период становления и стабилизации АГ. Обнаружена недостоверная обратная корреляционная связь плазменного ренина с А мочи и прямая — с НА в период становления ($r = -0,07$, $P > 0,05$; $r + 0,121$, $P > 0,05$) и стабилизации АГ ($r = -0,189$, $P > 0,05$; $r + 0,245$, $P > 0,05$).

Хотя выявленная корреляционная взаимозависимость статистически недостоверна, все же имеющиеся литературные данные позволяют считать установленную зависимость реальной. Так, внутривенная инфузия НА способствует повышению уровня ангиотензина в плазме (O. A. Scornic, A. C. Paladini, 1964). Медиатором симпатической нейротрансмиссии является НА. В свою

очередь ангиотензин проявляет сосудосуживающее действие преимущественно через НА, выделенный под его влиянием из симпатических гранул (Х. М. Марков, 1970 и др.). И, наконец, в опытах со стимулированием САС путем запрокидывания головы, интубированной гипогликемии и умственного стресса было обнаружено, что АРП повышается только в тех условиях, когда увеличивается экскреция НА (в опыте с запрокидыванием головы). Если симпатический ответ повышается за счет увеличения А (при гипогликемии или умственном стрессе), то АРП не меняется (М. D. Esler, P. J. Nestel, 1973). Рениновый ответ на А является результатом снижения почечного кровотока под влиянием А. Наоборот, НА и почечные симпатические нервы оказывают прямое влияние на высвобождение ренина, независимо от изменения почечной гемодинамики (J. A. Johnson et al., 1971).

Учитывая роль САС в активации РАС, а также значение ее в этиологии АГ, патогенезе кардиоваскулярных эффектов при стрессе, можно полагать, что повышение АРП является следствием влияния САС. Активация РАС способствует повышению АД как непосредственно через ангиотензин II, так и путем усиления пресорного действия КА посредством повышения сосудистой реактивности к пресорным аминам. В изменении сосудистой реактивности значительную роль играют нарушения электролитного обмена, вызываемые как непосредственно ренином, так и альдостероном, секреция которого стимулируется ангиотензином II.

Состояние ККС крови и почек изучено у 226 больных АГ. Согласно нашим данным активность ККС крови (ККСК) повышена у больных I—II стадии АГ (табл. 8). Пути активации ККСК при I и II стадиях АГ имеют отличительные особенности. Так, при I стадии заболевания повышается активность кининообразующих ферментов. При II А стадии АГ высокая активность ККСК в условиях повышенного кининоразрушения обеспечивается значительной активацией кининообразования. При II Б стадии АГ высокая активность ККСК сохраняется за счет преобладания кининообразования. Увеличение активности кининообразующих ферментов при II Б стадии по сравнению с больными II А стадии при равном содержании кининогена в лабильной и стабильной фазах заболевания позволяют предположить, что низкий кининоген у больных II Б стадии является следствием не только повышенного превращения его в брадикинин, но и уменьшенного синтеза в печени в связи с развивающейся недостаточностью кровообращения у больных этой группы.

После лечения из показателей ККСК достоверно изменилась общая эстеразная активность у больных II А стадии АГ ($44,5 \pm 2,7$ КЕ), превысив исходную ($P < 0,05$) и контрольную ($P < 0,05$), снизилась интенсивность синтеза калликрена у больных этой

Калликреин-кининовая система крови у больных артериальной гипертензией

Группы обследуемых		Здоровые лица	Стадии АГ			
Показатели	ККСК		I	II А	II Б	III
Кининоген · 10 ⁻³ г/л	М	2,6	2,24	1,64х, хх	1,52х, хх	1,57х, хх
	п	31	15	73	56	32
	т	0,15	0,24	0,11	0,11	0,18
Эстеразная активность КЕ	М	30,4	46,3х	37,9х	45,5х, ххх	40,6
	п	28	14	53	47	15
	т	1,9	6,0	1,8	3,2	7,1
Калликреин МЕ/мл	М	36,4		250,1х	302,3х	
	п	13		25	25	
	т	6,1		18,4	27,2	
Прекалликреин МЕ/мл	М	541,8		235,5х	253,3х	
	п	13		25	24	
	т	28,9		29,0	32,3	
Кининаза нмоль ГЛ мин · мл	М	302,7		394,1х	331,2	
	п	29		23	24	
	т	6,2		31,0	24,8	

Примечание. Различие достоверно: х — с контролем, хх — с I стадией АГ, ххх — со II А стадией АГ.

группы (соотношение калликреин/прекалликреин до лечения 1,06 или 1514% к соотношению у здоровых лиц, после лечения — 0,8 или 1144%). Таким образом, ККСК после лечения при всех стадиях АГ характеризуется значительной активацией процессов кининообразования.

Нами получены данные об активации ККСК при I—II стадиях АГ: повышение кининообразования при I стадии АГ дополняется при II А стадии заболевания увеличением кининоразрушения. При II Б стадии АГ уровень кининообразования остается высоким, а интенсивность инактивации кининов снижается до уровня у здоровых лиц. Возникает дисметаболизм кининов. При III стадии АГ общая ВАЕЕ-эстеразная активность плазмы крови нормализуется, уровень кининогена значительно снижается.

Сравнивая состояние ККСК у больных АГ с различным АД в контрольный период и гипертоническим кризом, мы обнаружили в период становления АГ у больных с нормальным АД в контрольный период (I группа) значительное повышение эстеразной активности плазмы крови ($46,3 \pm 3,85$ КЕ, $P < 0,05$) при менее вы-

раженном снижении уровня кининогена ($2,05 \cdot 10^{-3} \pm 0,16 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,05$), чем у больных с гипертоническим кризом (общая ВАЕЕ-активность $41,9 \pm 3,00$ КЕ, $P < 0,001$; кининоген — $1,52 \cdot 10^{-3} \pm 0,11 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,001$). Вероятно, более низкий уровень кининогена у больных II группы (с гипертоническим кризом) при равно повышенной эстеразной активности с больными I группы является следствием повышения активности кининоразрушающих ферментов.

В период стабилизации АГ при равно повышенной общей ВАЕЕ-активности плазмы крови у больных II ($50,4 \pm 5,66$ КЕ, $P < 0,02$) и III группы ($50,3 \pm 5,46$ КЕ, $P < 0,05$) отмечается более низкий уровень кининогена в группе больных с гипертоническими кризами ($1,11 \cdot 10^{-3} \pm 0,10 \cdot 10^{-3}$ г/л, у больных III группы $1,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,17 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,01$).

Если предположить, что снижение синтеза кининогена в равной мере свойственно всем больным II Б—III стадии АГ, то причиной более значимого снижения кининогена у больных II группы при равной эстеразной активности у больных II и III групп должно быть повышение активности кининоразрушающих ферментов. При гипертонических кризах активность ККСК выше, чем при стабильном АД в контрольный период (I и III группы больных). Значительное повышение кининазы при гипертонических кризах всех гемодинамических типов обнаружили В. М. Жолоб и В. П. Выговский (1984).

Сравнивая состояние ККСК у больных со стенокардией и без болевого синдрома, мы выявили активацию ККСК у больных со стенокардией как в период становления (кининоген $1,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,09 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,05$; ВАЕЕ активность $47,9 \pm 3,02$ КЕ, $P < 0,05$), так и стабилизации (кининоген $1,34 \cdot 10^{-3} \pm 0,13 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,05$; ВАЕЕ активность $54,4 \pm 4,91$ КЕ, $P < 0,05$) АГ. Изменения ККСК при стенокардии были аналогичны таковым у больных с гипертоническими кризами.

Таким образом, ККСК при стрессовых ситуациях отличается высокой реактивностью как у больных периода становления, так и стабилизации АГ. Активация ККСК происходит в ответ на симпатическую стимуляцию, а при стенокардии опосредуется, вероятно, и гипоксией миокарда.

При ХНК уровень кининогена снижается по мере развития декомпенсации как у больных лабильной, так и стабильной гипертонией и составляет соответственно периодам АГ: у лиц без декомпенсации $2,20 \cdot 10^{-3} \pm 0,18 \cdot 10^{-3}$ г/л и $1,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,21 \cdot 10^{-3}$ г/л ($P < 0,05$), с ХНК I стадии — $1,80 \cdot 10^{-3} \pm 0,17 \cdot 10^{-3}$ г/л и $1,30 \cdot 10^{-3} \pm 0,14 \cdot 10^{-3}$ г/л ($P < 0,05$), с ХНК II А стадии $1,06 \cdot 10^{-3} \pm 0,18 \cdot 10^{-3}$ г/л и $1,70 \cdot 10^{-3} \pm 0,24 \cdot 10^{-3}$ г/л ($P < 0,05$), с ХНК II Б—III стадии периода стабилизации АГ — $1,40 \cdot 10^{-3} \pm 0,18 \cdot 10^{-3}$ г/л

($P < 0,05$). Общая ВАЕЕ-активность повышена в равной мере у всех больных АГ, уровень ее не зависит от функционального состояния кровообращения. Учитывая свойства кининов повышать сосудистую проницаемость (И. П. Герасимова, 1971; П. Я. Гапонюк, 1974), гидростатическое давление в капиллярах (П. Я. Гапонюк, В. И. Ойвин, 1971 и др.) и роль этих факторов в патогенезе отеков, следует полагать, что ККСК принадлежит важная роль в патогенезе ХНК.

При АГ отмечено снижение суточной экскреции кининов по мере прогрессирования заболевания: при I стадии АГ уровень кининов в моче $63,6 \pm 6,76$ мкг/24ч ($P > 0,05$), II стадии $59,7 \pm 4,30$ мкг/24ч ($P > 0,05$), при II Б стадии — $47,1 \pm 3,55$ мкг/24ч (различие с больными I стадии $P < 0,05$), при III стадии АГ — $35,2 \pm 3,30$ мкг/24ч ($P < 0,05$ по сравнению с больными I, II А стадии и здоровыми лицами).

Экскреция калликрена не была изменена у больных I стадии АГ ($84,1 \pm 8,62$ КЕ/24ч, $P > 0,05$) и снижена у больных II и III стадий заболевания (при II А стадии — $54,2 \pm 3,37$ КЕ/24ч, $P < 0,05$; при II Б стадии — $46,5 \pm 3,73$ КЕ/24ч, $P < 0,05$; при III стадии — $53,0 \pm 4,77$ КЕ/24ч, $P < 0,05$) как по сравнению со здоровыми лицами, так и с больными I стадии заболевания ($P < 0,05$).

После лечения у больных I стадии АГ экскреция кининов превысила контрольные цифры ($91,1 \pm 13,25$ мкг/24ч, $P < 0,05$), калликрена — не изменилась. У больных II А—Б стадии АГ уровень кининов и калликрена в моче существенно не изменился, у больных III стадии заболевания экскреция кининов выявила тенденцию к превышению исходного уровня ($45,1 \pm 4,10$ мкг/24ч, $P \rightarrow 0,05$), калликрена — не изменилась. Вместе с тем различие в экскреции кининов и калликрена больными II—III стадий АГ и здоровыми лицами перестало быть значимым. Таким образом, активность КСП после лечения превысила контрольный уровень у больных I стадии АГ и нормализовалась у больных II—III стадии заболевания.

При стабильном АД в период лабораторного исследования активность КСП не отличается от контрольной как у больных начальных, так и поздних стадий АГ и не зависит от величины АД (у больных I группы экскреция кининов $52,8 \pm 4,90$ мкг/24ч, $P < 0,05$; калликрена — $71,6 \pm 5,78$ КЕ/24ч, $P > 0,05$; у больных III группы соответственно $56,5 \pm 5,12$ мкг/24ч, $P > 0,05$ и $75,6 \pm 8,96$ КЕ/24ч, $P > 0,05$). При гипертонических кризах активность КСП выявляет тенденцию к повышению у больных периода становления АГ (киннины — $62,9 \pm 5,53$ мкг/24ч, $P \rightarrow 0,05$; калликрен — $60,1 \pm 6,08$ КЕ/24ч, $P > 0,05$) и снижается у больных периода стабилизации заболевания (киннины $40,4 \pm 4,33$ мкг/24ч, калликрен — $44,2 \pm 4,77$ КЕ) как по сравнению со здоровыми лицами ($P < 0,05$

для обоих показателей), так и аналогичной группой больных периода становления АГ ($P < 0,05$ для кининов и калликреина).

У больных со стенокардией изменения КСП аналогичны таковым у больных с гипертоническими кризами как в период становления, так и стабилизации АГ.

Согласно нашим данным реакция КСП в период становления АГ идентична на различные виды симпатической стимуляции (гипертонический криз, стенокардию). В период стабилизации АГ КСП также реагирует аналогично на оба вида стимуляции. Характер ответной реакции определяется периодом АГ. В начальном периоде заболевания активация КСП сопровождается функциональной перестройкой ее: повышение кининов при уменьшении калликреина может происходить в условиях снижения кининаз. В позднем периоде АГ происходит снижение активности КСП. Низкий уровень почечных кининов при низком кининообразовании в период стабилизации АГ может быть обеспечен в условиях адекватности процессов синтеза и инактивации кининов.

При ХНК низкая активность КСП отмечается в период становления АГ у больных с ХНК II А стадии (кинины $36,1 \pm 4,70$ мкг/24ч, $P < 0,05$; калликреин $54,6 \pm 10,44$ КЕ/24ч, $P > 0,05$), в период стабилизации АГ — у больных с ХНК I стадии (кинины — $36,1 \pm 3,26$ мкг/24ч, $P < 0,05$; калликреин — $55,8 \pm 5,56$ КЕ/24ч, $P > 0,05$) и ХНК II А стадии (кинины $49,2 \pm 5,25$ мкг/24ч, $P > 0,05$; калликреин $45,7 \pm 5,64$ КЕ/24ч, $P < 0,05$). Учитывая свойство кининов увеличивать почечный кровоток, снижать реабсорбцию натрия и воды в нефроне (D. P. Mertz, 1967; M. Marin-Grez, 1972 и др.), следует полагать, что снижение активности КСП при ХНК может быть фактором патогенеза декомпенсации.

В процессе лечения у больных периода становления АГ активность КСП у больных с ХНК I стадии превысила контрольный уровень (кинины — $64,2 \pm 4,90$ мкг/24ч, $P < 0,05$; калликреин — $72,2 \pm 6,86$ КЕ/24ч, $P > 0,05$) и нормализовалась у остальных больных. В период стабилизации АГ также отмечены положительные изменения функционального состояния КСП. У всех больных произошла нормализация почечных кининов, что в условиях снижения активности калликреина (у больных без декомпенсации и с ХНК I—II А стадии) свидетельствует об уменьшении активности кининаз. У больных с ХНК II Б—III стадии КСП в процессе лечения не изменилась.

Для установления связи между отдельными компонентами прессорной и депрессорной систем в период становления АГ мы определили корреляционную зависимость между уровнем почечных кининов и катехоламинов в моче, а также между эстеразной активностью крови и экскрецией КА.

Нами обнаружена в период становления АГ прямая корреляционная связь между кининами почек и экскрецией А ($r+0,33$, $P<0,05$), и обратная — между кининами и уровнем НА в моче ($r-0,17$, $P>0,05$). Прямая зависимость между кининами и А мочи подтверждается экспериментальными и клиническими данными. Так, при введении КА и ангиотензина не происходит снижение почечного кровотока, диуреза и натрийуреза, если в почечную артерию одновременно вводится брадикинин (Л. Е. Earley, R. M. Friedler, 1966). Адреналин усиливает освобождение кининов при карциноидном синдроме (J. A. Oates et al., 1966). В то же время брадикинин вызывает высвобождение А из надпочечников (J. Staszewska-Barczak, J. R. Vane, 1967 и др.). Существование двухсторонней взаимосвязи этих биологически активных веществ показал M. Rocha e Silva (1964), наблюдавший повышение брадикинина при активации катехоламинов и усиление образования катехоламинов под влиянием брадикинина. Прямая корреляционная связь между биологическими антагонистами — кининовой и симпатико-адреналовой системами — носит компенсаторный характер, способствующий саногенезу.

Нами обнаружена также прямая корреляционная связь между эстеразной активностью крови и А крови ($r+0,360$, $P>0,05$) и мочи ($r+0,170$, $P>0,05$), и обратная — с НА крови ($r+0,400$, $P>0,05$) и мочи ($r+0,130$, $P>0,05$), но статистически недостоверная, вероятно, из-за малого числа наблюдений.

Наличие прямой взаимосвязи между А и ККСК также подтверждается экспериментальными исследованиями: внутривенное или подкожное введение больших доз А ведет к снижению кининогена (F. Sicuteri et al., 1966) и появлению вазодилаторных субстанций, подобных кининам (H. C. Kwaan, J. S. Fadzean, 1956). Наблюдаемое двухфазное изменение АД при введении брадикинина (M. J. Reichgott, K. L. Melmon, 1970 и др.), полагают, также обусловлено прямым взаимодействием депрессорных и прессорных субстанций: повышение брадикинина проявляется снижением АД и ведет к активации САС, что в свою очередь вызывает повышение АД.

В период стабилизации АГ между кининами и А мочи также обнаружена прямая корреляционная связь ($r+0,43$, $P<0,05$). Между кининами и НА мочи выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость ($r+0,37$, $P<0,05$). Произошло изменение корреляционной зависимости между эстеразной активностью крови и КА мочи: с адреналином выявлена отрицательная корреляционная связь ($r-0,23$, $P>0,05$) и с НА — положительная ($r+0,32$, $P>0,05$).

При исследовании корреляционной связи между кининовой и ренин-ангиотензиновой системами нами была обнаружена прямая

зависимость между АРП и эстеразной активностью крови при АГ I—II А стадии ($\chi+0,139$, $P>0,05$, при АГ II Б—III стадии $\chi+0,185$, $P>0,05$), а также кининами почек (в период становления АГ $\chi+0,195$, $P>0,05$; в период стабилизации АГ $\chi+0,034$, $P>0,05$). Полученные коэффициенты корреляции между АРП и показателями ККС крови и почек являются недостоверными, вероятно, из-за малого числа наблюдений. Через ключевой энзим-кининазу — кининовая и ренин-ангиотензиновая системы находятся в постоянной динамической взаимосвязи, которая носит характер саногенеза и проявляется как в период становления, так и стабилизации АГ.

Определяя плазменные ПГ серии E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ в венозной крови у больных ПАГ и АГ I—II стадии, мы нашли повышение суммарного уровня ПГ серии E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ с изменением соотношения в сторону преобладания прессорных ПГ не только у больных АГ I стадии, но и у больных ПАГ. Выявленные изменения у больных указанных групп были идентичны количественно и качественно. У больных АГ II стадии суммарный уровень плазменных ПГ серии E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ был ниже контрольного, но соотношение депрессорной и прессорной фракций ПГ было изменено также, как и у больных ПАГ и АГ I стадии (табл. 9).

Таблица 9

Плазменные ПГ серии E_1 и $\Phi_{2\alpha}$ у больных ПАГ и АГ I—II стадии

Группы обследованных Показатели		Здоровые лица	Больные		
			ПАГ	АГ I стадии	АГ II стадии
ПГЕ ₁ нмоль/л	M	1,50	2,11 ^x	2,20 ^x	0,82 ^x
	n	84	27	13	25
	m	0,14	0,20	0,27	0,13
ПГФ _{2α} нмоль/л	M	0,60	1,53 ^x	1,66 ^x	0,58 ^{xx}
	n	84	24	13	19
	m	0,09	0,15	0,18	0,12
ПГЕ ₁ + ПГФ _{2α}	1	2,1	3,64	3,86	1,40
	2	100	170	184	70
ПГЕ ₁ ПГФ _{2α}	1	2,5	1,4	1,3	1,4
	2	100	56	52	56

Примечание. 1 — в абсолютных числах; 2 — в % к соотношению у здоровых лиц. Различие достоверно: x — с контролем, xx — с больными ПАГ.

В процессе лечения содержание ПГЕ₁ и ПГФ_{2α} у обследованных больных существенно не изменилось.

Учитывая взаимосвязь прессорных и депрессорных систем, мы определили соотношение между отдельными компонентами прессорных и депрессорных гуморальных систем на основании соотношения между гормонами и активностью ферментов, являющихся антагонистами по своему действию, но тесно связанных в процессе биосинтеза или активации. Представлены коэффициенты в виде средних данных из показателей базального уровня для каждого обследуемого. Базальный уровень сравниваемых прессорных и депрессорных субстанций представлен на табл. 10. Более закономерные изменения депрессорных и прессорных систем выявлены при лабильной гипертонии: повышение уровня депрессорных и большинства прессорных субстанций (табл. 10). При стабильной АГ меняется уровень депрессорных субстанций, уровень прессорных не отличается от показателей у здоровых лиц.

Наряду с изменением количественных показателей изменяется функциональное соотношение указанных систем как при лабильной, так и при стабильной АГ. Нарушается принцип обратной связи между системами в сторону преобладания прессорных фракций (табл. 11).

Нарушение функциональной взаимосвязи ПГЕ₁ с НА у больных лабильной АГ характеризуется повышением коэффициента ПГЕ₁/НА мочи и свидетельствует об усилении физиологической роли ПГЕ₁, направленной на уменьшение симпатической нервной стимуляции путем усиления захвата НА нервными окончаниями и снижение уровня его в синаптической щели, а, следовательно, ограничение воздействия этого прессорного агента на адренорецепторы эффекторных органов.

При стабильной гипертонии коэффициент ПГЕ₁/НА мочи значительно снижается, что свидетельствует об уменьшении ингибирующего влияния ПГЕ₁ на симпатическую нервную стимуляцию.

Противоположные данные об интенсивности нейронального захвата НА в раннем и позднем периоде гипертонии в эксперименте на крысах получены В. С. Полищуком (1982 г.). При вазоренальной, ДОКА-солевой и наследственно обусловленной гипертонии им было обнаружено с помощью экзогенного ¹⁴C-НА нарушение метаболизма НА. На ранних стадиях развития АГ у животных отмечалось уменьшение поглощения меченого НА, нарушение везикулярного захвата и депонирования его, изменение в содержании O-метилированных метаболитов и дезаминированных производных НА, а также снижение уровня эндогенных КА в тканях. На поздних стадиях гипертензии у большинства животных отмечалось повышение нейронального захвата ¹⁴C-НА, нормализация

Базальный уровень гормонов и активность ферментов у здоровых и больных артериальной гипертонией

Показатели	Здоровые люди		Больные артериальной гипертонией						
			I стадии			II стадии			
	М	m	М	m	P	М	m	P	
Нейрогуморальные системы депрессорные	ПГЕ, нмоль/л	1,50	0,14	2,20	0,27	<0,05	0,82	0,13	<0,05
	Калликрени мочи								
	КЕ/24ч	68,0	4,80	54,2	3,37	<0,05	46,5	3,73	<0,05
	БАЕЕ плазмы	30,4	1,90	37,9	1,8	<0,05	45,5	3,2	<0,05
Нейрогуморальные системы прессорные	ПГФ _{2α} нмоль/л	0,60	0,09	1,66	0,18	<0,01	0,58	0,12	>0,05
	АРП мкг/% А	0,68	0,10	1,16	0,16	<0,05	1,00	0,15	>0,05
	А мочи нмоль/24ч	29,47	2,29	41,48	3,00	<0,05	36,90	3,54	>0,05
	НА мочи нмоль/24ч	81,67	10,93	74,48	6,15	>0,05	82,17	6,56	>0,05

Примечание. P — достоверность изменений по сравнению со здоровыми лицами.

Соотношение между показателями депрессорных и прессорных систем в базальных условиях у здоровых и больных АГ

Соотношение субстанций	Здоровые лица		Больные АГ			
			I стадии		II стадии	
	1	2	1	2	1	2
ПГЕ ₁ /ПГФ _{2α}	2,5	100	1,3	52	1,4	56
ПГЕ ₁ /АРП	3,23	100	1,89	58	0,82	25
ПГЕ ₁ /Ам	0,05	100	0,05	100	0,02	40
ПГЕ ₁ /НАм	0,02	100	0,03	150	0,01	50
К.лм/АРП	100	100	46,7	47	46,7	47
К.лм/ПГФ _{2α}	113,3	100	32,6	29	80,2	71
К.лм/Ам	2,30	100	1,30	56	1,26	55
К.лм/НАм	0,83	100	0,73	88	0,56	67
БАЕЕ/ПГФ _{2α}	50,7	100	22,8	45	78,4	155
БАЕЕ/АРП	44,7	100	32,7	73	45,5	100
БАЕЕ/Ам	1,03	100	0,90	87	1,23	119
БАЕЕ/НАм	0,37	100	0,51	128	0,55	149

Примечание. 1 — в абсолютных числах; 2 — в % к соотношению у здоровых лиц.

процессов депонирования и метаболизма меченого НА и установление в контрольных пределах величин уровня эндогенных КА. Автор полагает, что повышение нейронального захвата ¹⁴С-НА в тканях животных при стойкой гипертензии является одним из компенсаторных механизмов, который способствует снижению концентрации НА в синаптической щели, а, следовательно, ограничению воздействия прессорного агента на адренорецепторы эффекторных органов, что стабилизирует АД. В подобных экспериментах аналогичные данные по изменению захвата ¹⁴С-НА были получены в лаборатории Х. М. Маркова (1982), но несколько иначе трактованы: снижение захвата НА способствует увеличению медиатора в области адренергических синапсов и потенцирует развитие гипертонии.

Нами выявлено изменение функциональной взаимосвязи ПГЕ₁ и РАС. При лабильной гипертензии снижается коэффициент ПГЕ₁/АРП, что свидетельствует о нарушении обратной связи между системами: повышение активности РАС не вызывает адекватного увеличения ПГЕ. При стабильной гипертензии нарушение взаимосвязи систем еще более выражено (табл. 11).

Коэффициенты отношений калликрена мочи с АРП, ПГФ_{2α}, А и НА мочи как при лабильной, так и при стабильной гипертензии ниже уровня у здоровых лиц, что подтверждает функциональную несостоятельность КСП, проявляющуюся в условиях прессорной стимуляции.

Повышение коэффициента БАЕЕ/НА мочи у больных лабильной и стабильной АГ свидетельствует об увеличении реакции КСК на симпатическую стимуляцию и в плане коррекции прессорных воздействий КА такая реакция КСК может рассматриваться как компенсаторная.

Снижение коэффициента БАЕЕ/ПГФ_{2α} при лабильной гипертонии отражает увеличение стимулируемого брадикинином синтеза ПГФ_{2α}, опосредующего веноконстрикторный эффект брадикинина. При стабильной гипертонии коэффициенты БАЕЕ/ПГФ_{2α} и БАЕЕ/НА значительно увеличиваются, что может быть связано с уменьшением реакции системы ПГ на стимулирующее влияние КСК и повышением реакции последней на симпатическую стимуляцию.

Снижение коэффициента ПГЕ₁/ПГФ_{2α} косвенно указывает на повышение реактивности сосудистой стенки к прессорным воздействиям и наблюдается как у больных ПАГ, так и АГ I—II стадии.

Таким образом, при лабильной гипертонии усиливается ингибирующее воздействие ПГЕ₁ на САС, повышается реакция КСК на симпатическую стимуляцию, происходит функциональная перестройка нейрогуморальных систем в сторону преобладания прессорных воздействий.

При стабильной гипертонии модулирующее влияние ПГЕ₁ на симпатическую нейротрансмиссию значительно ослабевает, повышается реакция КСК на симпатическую стимуляцию, уменьшается реакция ПГ на стимулирующее воздействие КСК.

Физиологические эффекты прессорных субстанций усиливаются в условиях повышенной реактивности сосудистой стенки.

Выраженные изменения метаболизма ПГ при ПАГ и АГ I стадии, когда повышение АД менее значительно и непродолжительно, и уменьшение суммарного уровня ПГЕ₁ и ПГФ_{2α} при сохраняющемся нарушении их соотношения у больных стабильной гипертонией согласуются с экспериментальными наблюдениями у крыс с ДОКА — солевой гипертонией (Х. М. Марков, 1980).

Проведенные исследования позволили уточнить роль и место прессорных и депрессорных систем в становлении и стабилизации АГ, при возникновении осложнений в течение заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что при АГ происходят

значительные изменения метаболизма, активности, реактивности и взаимовлияния нейрогуморальных систем. Выявленная активация САС, ККСК, а также функциональная перестройка КСП, обеспечивающая нормальный уровень почечных кининов в условиях симпатической стимуляции (при гипертоническом кризе, стенокардии) у больных стабильной АГ, свидетельствует об отсутствии «истощения» нейрогуморальных систем в поздних стадиях АГ.

Полученные данные и критический анализ современной литературы позволили сформулировать некоторые положения совершенствования вторичной профилактики АГ, патогенетической терапии при неосложненной и осложненной формами заболевания, наметить объем и программу мероприятий по их практической реализации, которая проводилась нами всем больным, поступавшим в терапевтическое и кардиологическое отделения базового лечебного учреждения, а также большинства больниц г. Запорожья. За время выполнения настоящей работы отмечено стабильное снижение частоты гипертонических кризов в группе диспансерных больных, сокращение койко-дня при лечении в условиях стационара.

ВЫВОДЫ

1. При АГ происходят значительные изменения метаболизма, активности, реактивности и взаимовлияния прессорных и депрессорных систем. У больных всех стадий АГ отмечается высокий уровень обмена КА. Интенсивность синтеза, выраженность дисметаболизма и уровень катаболизма КА различен у больных начальных и поздних стадий заболевания. При АГ I Б стадии наблюдается дисметаболизм КА с преобладанием гормонального звена САС, повышением синтеза ДА, преобладанием катаболизма над биосинтезом А и НА. При II А стадии АГ дисметаболизм КА более выражен: выше активность гормонального звена и синтез ДА, катаболизм адекватен синтезу А и НА. При II Б стадии АГ увеличивается активность мозгового слоя надпочечников, но дисметаболизм с преобладанием гормональной активности сохраняется, снижается активность синтеза ДА, хотя и превышает контрольный, катаболизм адекватен синтезу А и НА. При АГ III стадии снижается активность мозгового слоя надпочечников, нормализуется соотношение медиаторного и гормонального звеньев САС, значительно увеличивается синтез ДА, превышая таковой у больных I—II стадией АГ, катаболизм превышает синтез А и НА.

2. При АГ изменяется суточный ритм КА: пик экскреции А и НА смещается на утренние часы, особенно у лиц II Б—III стадии АГ. Инсулиновый тест выявляет у больных периода становления

заболевания адреналовый тип секреторной реакции САС, периода стабилизации — отрицательный. Функциональные резервы САС снижаются в поздних стадиях АГ.

3. Средний уровень АРП повышен у больных II А стадии АГ и не изменен у больных II Б—III стадии заболевания. Активность ангиотензиназ у больных I—III стадий АГ не изменена. В каждой стадии АГ есть больные с высокой, нормальной и низкой АРП. В период становления заболевания частота «высоко»- и «норморениновых» больных одинакова. «Низкорениновые» больные одинаково часто встречаются в оба периода заболевания. Лица молодого возраста составляют большинство среди «высокорениновых» больных и меньшинство — среди «низкорениновых». Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе чаще отмечаются у больных с высокой и нормальной АРП, у большинства из которых регистрируется высокое АД.

4. При АГ изменяется активности и функциональное состояние КСК. При лабильной гипертонии происходит активация КСК, повышение интенсивности синтеза калликреина и активности кининаз. При стабильной гипертонии активность КСК и интенсивность синтеза калликреина остаются повышенными, активность кининаз нормализуется. Активность КСП повышается при АГ I стадии и не отличается от контрольной при II—III стадиях АГ.

5. При стрессе синтез и метаболизм КА изменяются аналогично как у больных начальных, так и поздних стадий АГ и характеризуются значительным повышением гормональной активности и синтеза ДА и адекватностью катаболизма КА биосинтезу А и НА. Вне стрессовых ситуаций характер обмена КА взаимосвязан со стадией АГ. При гипертонических кризах повышается также АРП.

6. При стрессовых ситуациях (гипертонических кризах, стенокардии) активность КСК повышается как при лабильной, так и при стабильной гипертонии. Изменения метаболизма кининов более выражены при гипертонических кризах в оба периода АГ и характеризуются не только повышением кининообразования (как при стенокардии), но и активацией кининаз. Реакция КСП различна в период становления и стабилизации АГ. При лабильной гипертонии повышение кининов происходит в результате уменьшения инактивации их. При стабильной гипертонии в условиях сниженного кининообразования наблюдается адекватность инактивации кининов при гипертонических кризах и снижение инактивации их при стенокардии, что обеспечивает нормализацию уровня почечных кининов.

7. При начальных стадиях ХНК у больных АГ активность КСК и КСП повышается, при выраженной декомпенсации — не отличается от контрольной. Синтез и метаболизм КА зависит от

выраженности недостаточности кровообращения у больных периода становления АГ и характеризуется повышением гормональной активности и снижением интенсивности инактивации КА по мере прогрессирования ХНК. У больных периода стабилизации АГ выраженные изменения в обмене КА наблюдаются только при тяжелой декомпенсации и характеризуются значительным преобладанием гормонального звена, увеличением синтеза ДА и умеренным повышением катаболизма КА. Повышение АРП выявлено только при ХНК II Б—III стадии.

8. При ПАГ изменяется функциональное состояние системы ПГ: повышается суммарный уровень ПГЕ₁ и ПГФ_{2α}, снижается коэффициент ПГЕ₁/ПГФ_{2α}. При лабильной гипертонии уровень ПГЕ₁ + ПГФ_{2α} и коэффициент ПГЕ₁/ПГФ_{2α} изменяются аналогично данным в группе ПАГ, усиливается ингибирующее воздействие ПГЕ₁ на САС, снижается реакция ПГЕ₁ на воздействие РАС.

При стабильной гипертонии суммарный уровень ПГ и соотношение ПГЕ₁/ПГФ_{2α} ниже контрольного, значительно снижается модулирующее влияние ПГЕ₁ на симпатическую нейротрансмиссию, уменьшается реакция ПГ на стимулирующее воздействие РАС и КСК.

9. При АГ не только происходит функциональная перестройка систем прессорного и депрессорного действия, но изменяется и их взаимоотношение. При лабильной гипертонии изменяется функциональное взаимоотношение прессорных и депрессорных систем в сторону повышения активности последних и реактивности их на некоторые прессорные стимулы. Перестройка системы ПГ происходит в сторону повышения прессорных ПГ и снижения реактивности депрессорных ПГ на ангиотензиновую стимуляцию. При стабильной гипертонии происходят дальнейшие изменения функциональной взаимосвязи нейрогуморальных систем: прессорные факторы оказываются преобладающими, реактивность большинства депрессорных систем на прессорные стимулы снижается, а КСК — неадекватно повышается.

10. Реактивность симпатико-адреналовой и кининовой систем при функциональных нагрузках в условиях стресса как при лабильной, так и при стабильной гипертонии отрицает «истощение» указанных систем в поздних стадиях АГ и свидетельствует о функциональной перестройке их при АГ.

11. В процессе лечения происходит определенные изменения нейрогуморальных систем: активность КСП нормализуется, КСК не меняется, хотя метаболизм кининов крови улучшается. Изменяется синтез и метаболизм КА, характер изменений определяется стадией АГ, исходным состоянием САС. Динамичность

показателей высокая как у больных начальных, так и поздних стадий заболевания. Активность ренина и ангиотенгиназы в процессе лечения существенно не изменяется, но различие с контролем исчезает.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных данных определены следующие практические рекомендации:

1. Оценку состояния САС рекомендуется давать путем определения интенсивности процессов биосинтеза и метаболизма КА, а уровень мочевой экскреции КА, ДОФА и ВМК использовать для расчета коэффициентов обмена КА. Такой же методический прием рекомендован и при оценке других нейрогуморальных систем.

2. Определение состояния метаболизма КА, уровня активности и функциональных резервов САС может быть рекомендовано для контроля эффективности лечения и коррекции терапии, а определение АРП — для прогноза течения АГ: «высокорениновые» больные более угрожаемы по сердечно-сосудистым катастрофам (инфаркту миокарда и мозга).

3. Рекомендуется определение функционального состояния КСК для коррекции патогенетической терапии путем включения кининоактивных препаратов (ингибиторов калликреина и/или кининазы), а определение АРП — с целью адекватности патогенетической терапии и контроля коррекции ее, учитывая, что диуретики являются препаратом выбора у «низкорениновых» больных, бета-блокаторы — у «высокорениновых». В процессе лечения диуретиками АРП повышается, терапевтическая тактика нуждается в коррекции путем назначения бета-блокаторов.

4. Обнаруженная роль системы ПГ в этиологии и становлении АГ позволяет рекомендовать стимуляцию биосинтеза ПГ путем назначения полиненасыщенных жирных кислот как лицам диспансерной группы первичной профилактики АГ, так и больным ПАГ и АГ I—III стадий.

5. Учитывая активацию КСК при гипертонических кризах, механизм действия кининов, рекомендуется включать в комплекс лечебных мероприятий при кризах с преобладанием нейро-вегетативного синдрома ингибиторы калликреина (контрикал, тразилол и др.), с проявлением водно-солевого синдрома — ингибиторы калликреина и кининазы (уинитол).

6. Характер изменения обмена КА при лабильной гипертонии позволяет рекомендовать больным этого периода АГ препараты различного уровня и механизма действия в системе симпатической нейротрансмиссии и метаболизма КА. При стабильной гипертонии симпатикотропная терапия может быть менее интенсивной.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Значение прессорных и депрессорных биологически активных веществ в патогенезе гипертонической болезни. — В кн.: Материалы респ. науч. конф. «Гипертония большого и малого круга кровообращения». — Киев: Здоров'я, 1975, с. 13 (соавт.: А. Д. Визир).
2. Кининовая система крови и почек при гипертонической болезни. — В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — Киев: Здоров'я, 1975, вып. 7, с. 20—24 (соавт. А. Д. Визир).
3. Кининовая и симпатико-адреналовая системы у больных гипертонической болезнью. — Врач. дело, 1976, № 9, с. 46—50.
4. Активность ренина и ангиотензиная плазмы крови при гипертонической болезни. — Врач. дело, 1976, № 10, с. 78—80.
5. Система ренин-ангиотензин-альдостерон при застойной недостаточности сердца. — В кн.: Актуальные проблемы терапии. — Киев: Здоров'я, 1976, с. 127 (соавт.: А. Д. Визир).
6. Состояние кининовой системы крови и почек при гипертонической болезни. — Сб. рефер. НИР и ОКР, 1976, серия 22, № 20, с. 99.
7. Связь между активностью кининовой системы крови и уровнем артериального давления у больных различных стадий гипертонической болезни. — В кн.: Вопр. теорет. и клин. мед.; Науч. тр. — М.: ЦОЛИУВ, 1977, с. 95—96 (соавт.: А. Д. Визир).
8. Кининовая и симпатико-адреналовая системы при гипертонических кризах. — В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — Киев: Здоров'я, 1977, вып. 9, с. 15—18.
9. Суточный ритм и функциональные резервы симпатико-адреналовой системы при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. — Врач. дело, 1977, № 4, с. 70—73 (соавт.: А. Д. Визир, А. И. Мирная).
10. Диагностическая ценность показателей кининовой и симпатико-адреналовой систем при гипертонической болезни и ишемической болезни сердца. — В кн.: Тез. докл. 2 съезда респ. научн. общества врачей-лаборантов. Черновцы, 1977, с. 20—21 (соавт.: А. И. Мирная).
11. Значение показателей состояния кининовой и симпатико-адреналовой систем для диагностики и лечения гипертонической и ишемической болезни сердца. — В кн.: Тез. докл. X съезда терапевтов УССР. Одесса, 1977, с. 118—119 (соавт.: А. Д. Визир, Ю. Р. Кальченко, Т. А. Сулима и др.).
12. Современные представления о нейрогуморальных факторах патогенеза гипертонической болезни (обзор литературы). — Врач. дело, 1978, № 5, с. 31—35.
13. Ренин — фактор «сосудистого риска». — В кн.: Вопр. теорет. и клин. мед. Науч. тр. — М.: ЦОЛИУВ, 1978, с. 21—23.
14. Использование показателей кининовой, симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем в диагностике и лечении гипертонической болезни. Информационное письмо. — Запорожье, 1978, 2 с.
15. Прессорные и депрессорные факторы в патогенезе стенокардии при гипертонической болезни. — Врач. дело, 1978, № 9, с. 29—32.
16. Симпатико-адреналовая система при хронической сердечно-сосудистой недостаточности у больных гипертонической болезнью. — Врач. дело, 1978, № 9, с. 29—32.
17. Состояние некоторых нейрогуморальных систем при острой ишемии мозга и в ранний постишемический период. — В кн.: Тез. докл. II Всесоюзного симпозиума «Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства». М., 1978, с. 248—249 (соавт.: А. Д. Визир и др.).
18. Активность симпатико-адреналовой системы при различных вариантах ИБС. — В кн.: Тез. докл. I съезда кардиологов УССР. Киев, 1978, с. 29—30 (соавт.: А. Д. Визир, А. И. Мирная, Л. Н. Щербина).

152

19. К оценке некоторых показателей нейрогуморального баланса при мерцательной аритмии. — В кн.: Тез. докл. II Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. Ворошиловград, 1979, с. 43—44 (соавт.: А. Д. Визир и др.).

20. Роль и взаимовлияние симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем при гипертонической болезни. — В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — Киев: «Здоров'я», 1980, вып. 12, с. 33—38.

21. Кининовая и симпатико-адреналовая системы при хронической недостаточности кровообращения. — В кн.: Системный анализ функциональных проявлений защитных специфических и неспецифических реакций организма. — М.: ЦОЛИУВ, ЗГИУВ, 1980, с. 14—15 (соавт.: А. Д. Визир, Ф. Г. Коробейник, Ю. Р. Кальченко и др.).

22. Калликреин-кининовая система крови при гипертонической болезни. — В кн.: Тез. докл. республ. науч. конф. «Биохимия — медицине». — Одесса, 1981, с. 64—65.

23. Кининовая система крови при хронической недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью. — В кн.: Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. — Киев: «Здоров'я», 1981, вып. 13, с. 41—44.

24. Нейрогуморальный баланс при гипертонической болезни у лиц пожилого и старческого возраста. — В кн.: Тез. и рефераты докл. IV Всесоюзного съезда геронтологов и гернатров (Кишинев, 1982). — Киев, 1982, с. 70—71 (соавт.: А. Д. Визир).

25. Кининовая система крови и почек при хронической недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью. — Сб. рефер. НИР и ОКР, серия 22, 1981, № 28, с. 35 (соавт.: А. Д. Визир и др.).

26. Гуморальные механизмы компенсации при ранних стадиях недостаточности кровообращения. — В кн.: Проявление защитных специфических и неспецифических реакций организма при некоторых нагрузках и в патологии. — М.: ЦОЛИУВ, 1981, с. 19—20 (соавт.: А. Д. Визир, А. И. Мирная, Л. Н. Щербина).

27. Использование показателей нейрогуморального обмена в дифференциальной диагностике клинических вариантов ИБС и гипертонической болезни. — В кн.: Тез. докл. XI съезда терапевтов УССР. — Харьков, 1982, с. 244—245 (соавт.: А. Д. Визир).

28. Гуморальные механизмы компенсации при ранних стадиях недостаточности кровообращения у больных гипертонической болезнью. — В кн.: Совр. методы диагностики и лечения сердечной недостаточности. — М.: ЦОЛИУВ, 1982, с. 17—18 (соавт.: Е. М. Маменко, Л. Н. Щербина).

29. Роль биологически активных веществ в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. — В кн.: Совр. методы диагностики и лечения сердечной недостаточности. — М.: ЦОЛИУВ, 1982, с. 27—29 (соавт.: А. Д. Визир).

30. Профилактика гипертонической болезни в условиях промышленного предприятия. — В кн.: Тез. докл. II съезда кардиологов УССР. Киев, 1983, с. 195—196 (соавт.: А. Д. Визир, Е. М. Маменко, С. Г. Потемкина и др.).

31. Дисфункция нейрогуморальной регуляции кровообращения при гипертонической болезни. — В кн.: Тез. докл. V Всесоюзного симпозиума «Центральная регуляция кровообращения». — Ростов-на-Дону, 1984, с. 31 (соавт.: А. Д. Визир).

ББ-08634. Подписано к печати 01.07.85. Формат 60x84 1/16.

Объем 2,25 п. л. Заказ № 5459. Тираж 100.

изд-ва «Коммунар», Запорожье, пр. Ленина, 152.



230020582