

616.153.962.4-074(043.3)

В19

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ВАСИЛЕНКО Екатерина Павловна

УДК 616.153.962.4—074.616-002.77

СОСТОЯНИЕ КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЗМЕ

(14.00.39 — Ревматология)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Ярославль — 1988 г.

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте.

Научный руководитель — заслуженный работник высшей школы УССР, доктор медицинских наук, профессор А. Д. ВИЗИР.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Л. П. ХИМЕНКО;
кандидат медицинских наук, доцент А. А. ЗОТОВ.

Ведущее учреждение — Институт ревматологии АМН СССР.

Защита состоится «17» мая 1988 г. в «15» часов на заседании Специализированного совета К 084.32.01 в Ярославском государственном медицинском институте.

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «14» апреля 1988 г.

Ученый секретарь Специализированного совета,
кандидат медицинских наук, доцент Н. И. КОРШУНОВ.

8/4 = 045439

ОБЩАЯ ТЕОРИЯ
ЭК. МПДР

2

Актуальность темы. В принятых на XXVII съезде КПСС «Основных направлениях экономического и социального развития СССР на 1986—1990 годы и на период до 2000 года» перед медицинской наукой поставлена задача ускоренного решения фундаментальных медико-биологических проблем, направленных в первую очередь на борьбу с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Исключительная актуальность сложной проблемы ревматизма является в полной мере очевидной. Высокий удельный вес ревматизма среди заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также особенности его течения, как известно, характеризующиеся наклонностью к прогрессированию процесса, приводящего к необратимым поражениям сердечно-сосудистой системы, являющейся частой причиной инвалидности, а нередко и смерти людей молодого, наиболее работоспособного возраста, свидетельствует о большой социальной значимости этого заболевания (В. А. Насонова, И. А. Бронзов, 1978; А. И. Нестеров, В. А. Насонова, 1979; В. И. Шабельник и сотр., 1981; В. Н. Дзяк, И. И. Крыжановская, 1982; В. Н. Анохин и сотр., 1987; G. Gramoutiler et al, 1972).

Несмотря на известные достижения в области изучения этиологии, патогенеза, клиники и лечения ревматизма, клиницисты встречают еще значительные диагностические трудности. До настоящего времени остаются недостаточно изученными многие факторы патогенеза ревматизма (В. Н. Анохин и сотр. 1980).

Особое внимание в последнее время уделяется определению активности ревматического процесса. Интерес к этому вызывается и тем, что до настоящего времени не всегда удается общепринятыми методами клинической диагностики установить степень активности ревматического процесса. А между тем, определение фазы ревматизма необходимо не только для правильной терапевтической тактики и установления трудоспособности больных, но зачастую может иметь решающее значение для решения вопроса о хирургическом лечении пороков сердца.

Наблюдаемое повсеместно изменение течения ревматизма — распространение трудно распознаваемых затяжных, маломанифестных или латентных ревмокардитов, ~~отсутствие~~ специфических диагностических тестов, а также недостаточная изученность на-



МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
БИБЛИОТЕКА

чальных механизмов развития ревмокардита, стимулируют к теоретическим и научно-практическим поискам новых методов диагностики ревматизма (В. А. Насонова, 1975; М. Е. Курмаева, 1977; А. И. Нестеров, 1978; А. И. Нестеров, Ю. И. Новиков, 1978; E. D. Kaplan, 1975; G. J. Stollerman, 1975; T. Urbanek, 1976). Все это требует углубленных знаний патогенеза ревматизма.

По современным представлениям, это заболевание обусловлено иммунным типом воспаления, сопровождающимся прогрессирующей системной дезорганизацией соединительной ткани (В. А. Насонова, И. А. Бронзов, 1978). Большое значение придается реактивности организма и состоянию его защитно-приспособительных механизмов. В последние годы все большее внимание уделяется изучению нейрогуморальных факторов защиты у больных ревматизмом, среди которых существенное значение принадлежит кининам. Вовлечение кининовой системы в патологический процесс и ее быстрая мобилизация являются обязательной и неспецифической реакцией организма, носящей универсальный характер и играющей в целом защитную роль (М. С. Суровикина, 1975).

Особая роль кининов при данной патологии обусловлена тем, что кинины плазмы могут способствовать развитию основных симптомов воспаления-гиперемия, увеличение проницаемости сосудов, процесс экссудации, отек, миграция лейкоцитов и возникновение болей (И. А. Ойвинн, П. Я. Гапонюк, 1969, 1972; М. С. Суровикина, 1970, 1973, 1975; П. Я. Гапонюк, 1974; А. М. Чернух, 1979; G. P. Lewis, 1964; R. Emmrich, 1967; R. W. Colman, 1980).

В патогенезе ревматизма существенное значение придается сосудистому фактору, нарушениям микроциркуляции (Г. Д. Залесский, 1949; В. П. Казначеев, 1960; В. П. Казначеев, А. А. Дзиницкий, 1971, 1975; В. А. Насонова, 1975; А. В. Каюми, 1980). Повышение проницаемости капилляров связано с дезорганизацией основного вещества соединительной ткани. В дальнейшем в общую патогенетическую цепь включается аутоиммунный процесс. Деструкция соединительной ткани с образованием веществ с антигенными свойствами и антител к ним, нарушение со стороны свертывающей системы крови, гипоксия и ацидоз тканей, наблюдаемые при ревматизме, являются факторами, способствующими сдвигам одной из важных биологически активных систем организма — кининовой системы (А. М. Чернух, 1979; R. P. Orange et al., 1968; C. G. Cochrane, K. D. Wuepper, 1972).

Точкой приложения кининов в сосудистой системе является микроциркуляторный ее отдел: артериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, расширяющиеся под их влиянием, и артерио-венозные шунты и венулы, которые спазмируют под воздействием полипептидов (Б. В. Цвейбах, 1964; М. С. Суровикина, 1970, 1971; В. W. Zweifach, 1966; J. H. Diana et al., 1967), то есть то

звено сосудистого русла, которое претерпевает наибольшие изменения при ревматическом процессе.

Ведущую роль в патогенезе ревматизма играют воспалительные и аллергические изменения. По современным представлениям, в патохимической стадии аллергических процессов существенное значение имеет образование кининов, оказывающих выраженное влияние на проницаемость капилляров, микроциркуляцию и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Среди известных медиаторов воспаления — гистамина, серотонина, ацетилхолина, исключительное значение придают брадикинину. Его считают истинным медиатором воспаления (Т. С. Пасхина, 1966; П. Я. Гапонюк, В. И. Ойвин, 1971; G. P. Lewis, 1963, 1964, 1971).

В работах, посвященных исследованию кининовой системы крови при ревматизме (И. Б. Тихомиров, 1966; Т. С. Пасхина и сотр., 1970; Р. А. Стяжкова, 1974; О. Т. Карпенчук, 1976; Ф. И. Одинаев, 1978; Р. И. Микунис, В. А. Салобай, 1986), получены убедительные данные, свидетельствующие об активации этой системы, а также корреляции показателей кининовой системы с нарушениями сосудисто-тканевой проницаемости и гемодинамики. Однако состояние кининовой системы при ревматизме остается недостаточно изученным, а имеющиеся в литературе данные по этому вопросу порой противоречивы. Вместе с тем сопоставление отдельных показателей кининовой системы со степенью активности, характером течения заболевания, фазой, гемодинамикой представляет значительный интерес как в диагностическом плане, так и в плане оценки некоторых патогенетических механизмов. Однако вопрос об особенностях изменения кининовой системы крови с учетом ранних стадий заболевания, фазы, развивающейся гемодинамической недостаточности, характера порока, нарушения ритма сердечной деятельности остается открытым. Не исследована кининовая система почек. В литературе не освещены вопросы влияния лечения больных ревматизмом на обмен кининов.

Учитывая регуляторное влияние кининов на сердечно-сосудистую систему, а также участие их в реакциях воспаления и аллергии, представляется целесообразным исследовать состояние кининовой системы как одного из факторов патогенеза ревматического процесса. Нам представлялось интересным проследить влияние декомпенсации кровообращения на изучаемые показатели и выяснить диагностическую ценность последних. Работ аналогичного характера в литературе мы не встретили.

Цель исследования: Изучить состояние кининовой системы крови и почек у больных ревматизмом для более углубленного понимания патогенеза и выявление изменений компонентов этой системы при ревматизме, возможного использования их в диагностике и лечении данного заболевания.

Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи:

1. Изучить состояние кининовой системы крови и почек у больных первичным и возвратным ревматизмом разной степенью активности процесса, с учетом фазы, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, характера порока, нарушений ритма сердечной деятельности, а также у лиц с ревматическим полнартритом и ревмоэнцефалитом.

2. Исследовать динамику активности кининовой системы крови и почек у больных активным ревматизмом под влиянием антиревматического лечения.

3. С учетом выявленных нарушений обмена кининов определить клиническую ценность изучаемых показателей для оценки степени активности ревматического процесса и эффективности проводимой терапии.

Решение поставленных задач может способствовать более глубокому освещению проблемы ревматизма, некоторых неясных сторон его патогенеза.

Научная новизна. Впервые на большом клиническом материале проведено одновременное изучение показателей кининовой системы крови и почек в динамике у больных ревматизмом с учетом ранних стадий заболевания, фазы, степени активности ревматического процесса, характера порока, выраженности сердечной декомпенсации, нарушений ритма сердечной деятельности, а также у лиц с ревматическим полнартритом и ревмоэнцефалитом. Такой подход позволил расширить имеющиеся представления о патогенезе ревматизма, открывает новые возможности совершенствования методов диагностики и лечения.

Впервые изучено влияние антиревматической терапии на состояние кининовой системы почек. Получены новые данные об участии кининовой системы почек в патогенезе ревматизма. Установлено, что динамика показателей кининовой системы крови и почек находится в соответствии с динамикой клинического состояния больных, что открывает возможность широкого применения указанных показателей для контроля эффективности проводимой терапии.

Научно-практическая ценность. Установлено, что у больных ревматизмом в активной фазе происходит активация кининовой системы крови и почек, имеющая патогенетическое значение в его развитии. В неактивной фазе заболевания происходит снижение активности кининовой системы почек и нормализация кининовой системы крови.

Исследование состояния кининовой системы крови и почек у больных ревматизмом открывает перспективы для разработки па-

тогенетически обоснованных методов терапии с использованием специфических антикининовых препаратов.

Выявленный комплекс показателей дает возможность рекомендовать для практического здравоохранения самые существенные (информативные) тесты, которые могут быть использованы как дополнительные критерии в ранней диагностике активности ревматического процесса, его вялотекущих форм с минимальной степенью активности, особенно на фоне нарушения гемодинамики и для оценки эффективности проводимой терапии.

Внедрение в практику. Комплекс методов исследования кининовой системы крови и почек внедрен в практику Васильевской, Ореховской, Каменско-Днепровской ЦРБ, МСЧ г. Днепрорудного, 4, 6, 10 больниц г. Запорожья, областной клинической больницы, а также материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах внутренних болезней Запорожского медицинского института и на кафедрах кардиологии, терапии-1, терапии-2, Запорожского института усовершенствования врачей.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях аспирантов и молодых ученых Запорожского медицинского института в 1982, 1983 гг., на городском научно-практическом обществе врачей-терапевтов г. Запорожья в 1980, 1981 гг., на совместном заседании кафедр терапии и пропедевтики внутренних болезней в декабре 1987 года.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в центральной медицинской печати.

Положения, выносимые на защиту:

1. Участие кининовой системы крови и почек в патогенезе ревматизма.
2. Возможность использования показателей кининовой системы крови и почек в качестве одного из дополнительных методов в диагностике активного и неактивного ревматизма.

Объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, в которых приводится обзор литературы, методы и материалы исследования, полученные результаты и их анализ, а также выводы и практические рекомендации. Диссертация написана на русском языке на 153 страницах машинописи, иллюстрирована 12 рисунками, 48 таблицами, приводятся четыре клинических примера.

Библиография включает 166 работ отечественных и 162 зарубежных авторов.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 157 больных ревматизмом в возрасте от 15 до 70 лет. Мужчин — 43, женщин — 114. Из общего числа обследованных у 140 (89,2%) выявлена активная, а у 17 (10,8%) неактивная фаза болезни. По степени активности больные распределялись следующим образом: I степень активности (минимальная) была у 47 (33,6%), II степень (умеренная) у 67 (47,8%), III степень (максимальная) у 26 (18,6%) больных.

Острое и подострое течение ревматизма отмечалось у 40 (28,6%), непрерывно-рецидивирующее у 53 (37,9%), латентное и затяжное у 47 (33,5%) больных.

Поражение сердца установлено у всех обследуемых. Первичный ревмокардит наблюдался у 17 (12,1%), возвратный — у 123 (87,9%) больных. Хроническая недостаточность кровообращения, по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, установлена у 107 больных, при этом I стадия определялась у 61, ПА стадия у 16, ПБ — у 17 и III стадия — у 13 больных.

Ревматические пороки сердца были диагностированы у 118 из 140 больных. Недостаточность митрального клапана установлена у 48 (34,2%) больных, сочетанный митральный порок — у 52 (37,2%), комбинированный митрально-аортальный — у 15 (10,8%), стеноз устья аорты — у 3 (2,1%). У 22 (15,7%) больных порок сердца не установлен.

Диагноз ревматизма ставился на основании совокупности данных анамнеза и полного клинического обследования с применением современных лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с критериями Киселя—Джонса—Нестерова, рекомендациями Министерства здравоохранения СССР (Л. И. Беневоленская с соавт., 1975), с изменениями и дополнениями для выявления минимальной степени активности (А. И. Грицюк, 1973, 1976, 1979).

Кроме тщательного клинического исследования, парциальной термометрии, общих анализов крови и мочи, у больных проводилось определение С-реактивного протеина, фибриногена, дифениловой пробы, сиаловых кислот, протеинограммы, антистрептолизина — 0. Инструментальные методы включали: рентгеноскопию (Ro"-графию) грудной клетки с контрастированием пищевода, запись электро- и фонокардиограмм.

Лабораторные и инструментальные исследования проводились не менее 2-х раз (до и после лечения).

Всем больным назначалась комплексная этиопатогенетическая терапия, включавшая антибиотики, салцилаты, витаминотерапию, хинолиновые препараты, по показаниям гормональные, сердечные гликозиды, мочегонные препараты.

Состояние кининовой системы крови оценивали по определению уровня кининогена (белкового предшественника кининов) биологическим методом с предварительной химической обработкой крови по методу W. E. Brocklehurst, I. G. Zeitlin (1967) и обшей БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови (отражающей активность протеиназ трипсиназного типа, в том числе и калликреина — основного кининогеназного фермента) спектрофотометрическим методом (J. Trautschold и E. Werle, 1961).

Состояние кининовой системы почек оценивали по определению суточной экскреции калликреина (спектрофотометрическим методом J. Trautschold и E. Werle, 1961) и кининов мочи биологическим методом с предварительной обработкой мочи по K. Abe, (1965), поскольку они являются строго специфическими для калликреин-кининовой системы почек и поэтому наиболее информативны.

Для выяснения нормальных параметров активности кининовой системы крови и почек было обследовано 28 практически здоровых лиц обоего пола и различного возраста.

Весь цифровой материал, полученный при исследовании, обработан на ЭВМ ЕС 1022 с использованием критерия *t* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых лиц уровень кининогена в плазме крови составил $2,60 \cdot 10^3 \pm 0,15 \cdot 10^3$ г/л, БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови — $30,4 \pm 1,9$ КЕ. Содержание калликреина в суточной моче соответствовало $58,0 \pm 4,8$ КЕ, кининов — $50,6 \pm 4,3$ мкг.

У больных ревматизмом в неактивной фазе средний уровень кининогена в плазме крови был равен $2,50 \cdot 10^3 \pm 0,4 \cdot 10^3$ г/л ($P > 0,1$), БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови — $36,1 \pm 3,9$ КЕ ($P > 0,1$), суточная экскреция калликреина мочи соответствовала $48,0 \pm 6,3$ КЕ ($P < 0,001$), кининов — $33,0 \pm 1,0$ мкг ($P < 0,001$).

У 140 больных ревматизмом в активной фазе исследование изучаемых показателей проводили двукратно: в первые три дня с момента поступления и после проведенного лечения.

Уменьшение уровня кининогена (субстрат из которого образуются кинины) и повышение БАЭЭ-эстеразной активности, отражающей кининообразующую способность крови, свидетельствует об активизации кининовой системы крови.

Анализ полученных данных показал, что у больных активным ревматизмом наблюдались отчетливые изменения в обмене кининов. Они характеризовались активацией этой высокореактивной биологической системы, что проявлялось снижением уровня кининогена ($1,30 \cdot 10^3 \pm 0,03 \cdot 10^3$ г/л, контроль $2,60 \cdot 10^3 \pm 0,15 \cdot 10^3$ г/л,

$P < 0,001$) и повышением общей БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови ($54,2 \pm 1,9$ КЕ, норма $30,4 \pm 1,9$ КЕ, $P < 0,001$).

Пасхина Т. С. и соавт. (1970), А. Б. Зборовский, Р. А. Стяжкова (1976) также отмечали в активной фазе ревматизма снижение содержания кининогена и тенденцию к увеличению общей эстеразной активности сыворотки крови.

Обнаруженное нами уменьшение содержания кининогена на фоне повышения эстеразной активности сыворотки крови дает основание считать, что уже в первые дни активации ревматического процесса происходит мобилизация запасов кининогена и превращение его в активный кинин. При сравнении уровня кининогена ($2,50 \cdot 10^{-3} \pm 0,4 \cdot 10^{-3}$ г/л) и общей БАЭЭ-эстеразной активности ($36,1 \pm 3,9$ КЕ) у больных в неактивной фазе ревматизма с уровнем кининогена ($2,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P > 0,1$) и эстеразной активностью здоровых людей ($30,4 \pm 1,9$ КЕ, $P > 0,1$), достоверности различия не установлено, что согласуется с данными А. Б. Зборовского и Р. А. Стяжковой (1976). А. Д. Кунмов (1971) обнаружил значительное снижение БАЭЭ-эстеразной активности крови в неактивной фазе ревматического процесса.

Состояние кининовой системы почек у больных этой группы характеризовалось достоверным повышением суточной экскреции кининов ($69,1 \pm 1,4$ мкг) по сравнению с контролем ($50,6 \pm 4,3$ мкг, $P < 0,001$) и больными в неактивной фазе болезни ($33,0 \pm 1,0$ мкг, $P < 0,001$). Аналогично наблюдалось повышение выделения калликрена с мочой ($94,9 \pm 4,5$ КЕ) по сравнению с контролем ($68,0 \pm 4,8$ КЕ, $P < 0,001$) и неактивной фазой ревматизма ($48,0 \pm 6,3$ КЕ, $P < 0,001$).

Таким образом, при активном ревматизме происходит активация кининовой системы крови и почек, а в неактивной фазе заболевания наблюдается угнетение кининовой системы почек и нормализация кининовой системы крови.

Причина повышения активности кининовой системы почек недостаточно ясна. Выявленное нами повышение активности кининовой системы почек, возможно, является компенсаторной реакцией, предотвращающей в определенной мере нарастание активности ревматического процесса, направленной на сохранение почечной гемодинамики в физиологических границах и на приспособление функции почек к условиям гипоксии. Вероятно, что повышенная экскреция кининов и калликрена является реакцией, направленной на борьбу не с самой гипоксией, но эта компенсация не беспредельна. Снижение выделения кининов и калликрена, выявленное нами в неактивной фазе болезни, по-видимому, является проявлением истощения кининовой системы почек. Не исключено, что недостаточная функциональная активность этой системы может являться одним из факторов, ответственных за развитие патологического процесса при ревматизме.

Исследованиями последних лет показано, что в регуляции активности кининовой системы почек играют роль минералокортикоиды (А. Ю. Красайтене, 1972; Л. А. Ланцберг и соавт., 1976; H. S. Margolius et al., 1974, 1976). Увеличение содержания альдостерона в крови сопровождалось усилением экскреции калликрена с мочой. Таким образом, при активном ревматизме преобладающие минералокортикоидной функции коры надпочечников при недостаточности глюкокортикоидной функции способствует активации кининовой системы почек. Создаются условия для возникновения порочного круга, в котором некомпенсируемое глюкокортикоидами провоспалительное действие минералокортикоидов обеспечивает постоянную активацию кининовой системы, а через нее еще большую стимуляцию продукции минералокортикоидов. Все это может способствовать хронизации ревматического воспаления.

Дифференцированное изучение концентрации определяемых компонентов кининовой системы крови и почек по степеням активности ревматического процесса выявило наличие отчетливой взаимосвязи между этими показателями (табл. 1).

По мере нарастания степени активности ревматизма отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания кининогена, повышение БАЭЭ-эстеразной активности крови и увеличение суточной экскреции калликрена и кининов мочи, достигая максимальных цифр при III степени активности. Оценивая полученные данные, можно сделать вывод, что параллельно степени активности ревматического процесса происходит углубление нарушений в обмене кининов, что свидетельствует об их значении в возникновении и развитии патологического процесса. Видимо, повышение образования кининов у больных является защитной реакцией организма в ответ на ревматическое воспаление, направленное на восстановление гомеостаза, однако у части больных вследствие нарушения процессов образования и распада кининов, вероятно, они могут накапливаться в более значительных концентрациях.

Таким образом, постоянно высокие концентрации кининов у больных ревматизмом, могут поддерживать ревматическое воспаление, усиливать нарушения микроциркуляции, вызывать болевые ощущения, усугублять гемодинамику, приводить к дисбалансу других гуморальных систем, то есть способствовать прогрессированию заболевания и формированию осложнений. Первоначально компенсаторное повышение активности кининовой системы крови и почек становится у большинства больных фактором последующего развития заболевания.

При стихании активности ревматического процесса по клинико-лабораторным данным после проведенной антиревматической

Содержание кининогена (г/л) и БАЭЭ-эстеразная активность крови (КЕ),
суточная экскреция калликрейна (КЕ) и кининов мочи (мкг/сутки) у больных
ревматизмом в зависимости от степени активности процесса ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	n	I степень активности			II степень активности			III степень активности		
			$M \pm m$	n	P <	$M \pm m$	n	P <	$M \pm m$	n	P <
Кининоген	$2,60 \cdot 10^{-3}$ $0,15 \cdot 10^{-3} \pm$	31	$1,50 \cdot 10^{-3}$ $0,06 \cdot 10^{-3} \pm$	47	0,001	$1,30 \cdot 10^{-3}$ $0,05 \cdot 10^{-3} \pm$	67	0,001	$1,10 \cdot 10^{-3}$ $0,08 \cdot 10^{-3} \pm$	26	0,001
БАЭЭ	$30,4 \pm 1,9$	31	$51,8 \pm 3,0$	47	0,001	$54,4 \pm 2,9$	67	0,001	$58,6 \pm 4,8$	26	0,001
Кинины	$50,6 \pm 4,3$	23	$61,3 \pm 3,0$	47	0,001	$68,2 \pm 2,1$	65	0,001	$87,8 \pm 3,9$	24	0,001
Калликреин	$68,0 \pm 4,8$	28	$80,7 \pm 5,4$	47	0,001	$95,4 \pm 6,4$	65	0,001	$121,2 \pm 13,7$	24	0,001

P — рассчитанная в сравнении с контролем.

терапии, обладающей, по данным литературы, неспецифичным антикининовым действием, происходило достоверное снижение активности кининовой системы крови и почек, однако нормализация не наступала. Это свидетельствует о текущем патологическом процессе и является показанием для продолжения лечения. Таким образом, нормализация активности кининовой системы крови и почек значительно отставала от улучшения клинико-лабораторных показателей, так как более тонко отражает активность ревматического процесса. Это существенно отличает изученные тесты от других общепринятых показателей активности ревматизма и определяет перспективность их использования.

При анализе показателей активности кининовой системы крови и почек у больных первичным и возвратным ревмокардитом выявлена достоверная разница между ними с одной стороны, и данными больных в неактивной фазе болезни — с другой, что может служить дифференциально-диагностическим критерием в практической ревматологии.

Так, у больных с первичным ревмокардитом имело место более существенное снижение содержания кининогена ($1,20 \cdot 10^{-3} \pm 0,02 \cdot 10^{-3}$ г/л), чем при возвратном ($1,40 \cdot 10^{-3} \pm 0,04 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,001$) и у больных неактивным ревматизмом ($2,50 \cdot 10^{-3} \pm 0,04 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,001$) и повышение БАЭЭ-эстеразной активности ($68,5 \pm 6,1$ КЕ) по сравнению с возвратным ревмокардитом ($52,6 \pm 2,6$ КЕ, $P < 0,001$) и неактивной фазой — $36,1 \pm 3,9$ КЕ, $P < 0,001$.

Суточная экскреция калликрена достоверно повышалась ($129,7 \pm 7,9$ КЕ, норма $68,0 \pm 4,8$ КЕ, $P < 0,001$) как в сравнении с больными возвратным ревматизмом ($88,3 \pm 4,4$ КЕ, $P < 0,001$), так и с неактивной фазой ($48,0 \pm 6,3$ КЕ, $P < 0,001$). Экскреция кининов мочи также была значительно выше у больных первичным ревмокардитом ($93,8 \pm 4,7$ мкг, норма $50,6 \pm 4,3$ мкг, $P < 0,001$) в сравнении с возвратным ($63,4 \pm 1,6$ мкг, $P < 0,001$) и больными в неактивной фазе ($33,0 \pm 1,0$ мкг, $P < 0,001$).

К концу лечения у абсолютного большинства больных наряду с клиническим улучшением происходило снижение активности изучаемых показателей, причем медленнее у больных первичным ревмокардитом.

Следовательно, первичный ревмокардит сопровождается большей активностью кининовой системы крови и почек, чем возвратный, что, по-видимому, связано с более выраженными защитно-приспособительными механизмами организма.

В нашу задачу входило изучить влияние недостаточности кровообращения на состояние кининовой системы крови и почек у больных активным ревматизмом. Данные этого анализа представлены в таблице 2.

Содержание кининогена (г/л) и БАЭЭ-эстеразная активность крови (КЕ),
суточная экскреция кининов (мкг) и калликреина (КЕ) у больных ревматизмом
с учетом стадии недостаточности кровообращения ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных					Достоверность различий			
	контроль	неактивная фаза	До	Д _{I-ПА}	Д _{ГПБ-III}	P <	P ₁ <	P ₂ <	P ₃
	I	II	III	IV	V	I-II-III	I-II-IV	I-II-V	IV-V
Кининоген	$2,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ n=31	$2,50 \cdot 10^{-3} \pm 0,04 \cdot 10^{-3}$ n=17	$1,50 \cdot 10^{-3} \pm 0,06 \cdot 10^{-3}$ n=33	$1,40 \cdot 10^{-3} \pm 0,05 \cdot 10^{-3}$ n=77	$1,00 \cdot 10^{-3} \pm 0,05 \cdot 10^{-3}$ n=30	0,001	0,001	0,001	<0,001
БАЭЭ	$30,4 \pm 1,9$ n=31	$36,1 \pm 3,9$ n=17	$41,9 \pm 4,4$ n=33	$55,5 \pm 7,9$ n=77	$53,9 \pm 3,8$ n=30	0,001	0,001	0,001	<0,05
Калликреин	$68,0 \pm 4,80$ n=28	$48,0 \pm 6,3$ n=17	$55,2 \pm 8,7$ n=33	$87,6 \pm 4,9$ n=73	$95,6 \pm 11,5$ n=30	0,001	0,001	0,001	<0,05
Кинины	$50,6 \pm 4,3$ n=28	$33,0 \pm 1,0$ n=17	$61,5 \pm 4,3$ n=33	$65,0 \pm 2,0$ n=73	$70,3 \pm 3,0$ n=30	0,001	0,001	0,001	<0,001

P — рассчитанная между показателями групп.

Как видно из таблицы, активность кининовой системы крови изменена и характеризуется снижением содержания кининогена и повышенном БАЭЭ-эстеразной активности у всех обследуемых группах по сравнению с контролем ($P < 0,001$) и больными в неактивной фазе болезни.

При сравнении содержания кининогена в III—IV—V группах больных отмечается дальнейшее снижение его по мере развития декомпенсации и повышение БАЭЭ-эстеразной активности.

Суточная экскреция кининов и калликрена повышалась у всех обследуемых группах как по сравнению с контролем, так и с больными в неактивной фазе. По мере нарастания сердечной недостаточности суточное выделение калликрена и кининов повышалось, достигая максимальных цифр при ПБ-III стадии.

При сопоставлении изучаемых показателей между группами с нарушением гемодинамики и без таковой разница была за пределами статистически значимой. Показатели изучаемых компонентов кининовой системы крови и почек у больных V группы достоверно не отличались от таковых IV группы, однако, содержание кининогена плазмы крови было достоверно снижено, а эстеразная активность — повышенной у больных V группы по сравнению с IV группой.

Таким образом, проявление нерезко выраженной декомпенсации у больных активным ревмокардитом не оказало заметного влияния на состояние кининовой системы крови и почек. С прогрессированием недостаточности кровообращения активация кининогенеза возрастает, достигая максимальной выраженности при ПБ-III стадии. Особо следует подчеркнуть, что достоверные различия изучаемых показателей в активной и неактивной фазах ревматического процесса сохраняются во всех обследуемых группах, что имеет большое диагностическое значение для раннего выявления активного, скрыто протекающего ревмокардита, замаскированного симптоматикой сердечной недостаточности.

Следовательно, активность кининовой системы крови и почек у больных активным ревмокардитом с сердечно-сосудистой недостаточностью повышается по сравнению со здоровыми и больными в неактивной фазе болезни. Отсутствие достоверной зависимости между стадией декомпенсации и степенью активности кининовой системы крови и почек позволяет предположить, что основное влияние на глубину и характер сдвигов при ревматизме оказывает активность ревматического процесса. Активный ревматический процесс вследствие повышенной при нем концентрации кининов приводит к нарушению микроциркуляции, что в дальнейшем может способствовать развитию недостаточности центральной и органной гемодинамики.

Выявленные нами изменения в содержании изучаемых показа-

телей у больных с нарушением кровообращения не являются «случайными», а отражают определенные закономерности перестройки пейрогуморальной регуляции кровообращения.

При сопоставлении изучаемых показателей в зависимости от характера порока сердца, определенной закономерности не было обнаружено, хотя у больных без порока активности кининовой системы крови была выше, чем у больных с пороками, и суточная экскреция калликрена и кининов также была достоверно выше в этой же группе больных, по сравнению с больными, имеющих недостаточность митрального клапана. По всей вероятности это вызвано тем, что в этой группе преобладали больные с первичным ревмокардитом, у которых, как было установлено ранее, выявлено интенсивное кининообразование.

С целью изучения состояния кининовой системы крови у больных ревматизмом с нарушениями ритма сердечной деятельности мы сравнили две группы больных. В первой группе были больные с нарушением ритма сердечной деятельности (мерцательная аритмия, экстрасистолия), во второй — без нарушения ритма. Мы нашли более высокую активность кининовой системы у больных первой группы. Содержание кининогена в этой группе больных (35 человек) составило $1,10 \cdot 10^{-3} \pm 0,06 \cdot 10^{-3}$ г/л, что значительно ниже контроля ($2,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,01$) и больных второй группы ($1,40 \cdot 10^{-3} \pm 0,04 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,001$). Эстеразная активность повышалась до $51,9 \pm 3,3$ КЕ по сравнению со здоровыми ($30,4 \pm 1,9$ КЕ, $P < 0,001$) и больными второй группы ($55,0 \pm 2,3$ КЕ, $P > 0,1$).

При анализе показателей кининовой системы крови и почек у больных с ревматическим полиартритом и без него установлено достоверное различие (табл. 3). У больных с поражением суставов содержание кининогена определялось в более низких концентрациях и значимо повышалась эстеразная активность по сравнению с больными без полиартрита. Наряду с этим установлена более значительная активация кининовой системы почек у больных первой группы по сравнению со второй. Так, суточная экскреция кининов в 2 раза превышала таковую у больных без полиартрита.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что повышенное количество кининов является фактором, определяющим развитие тех или иных морфологических явлений в суставах. Кинины могут усиливать раздражение болевых рецепторов, резко повышать сосудистую проницаемость, способствуя деструкции соединительной ткани и поддержанию аутосенсбилизации организма, способствовать воспалению, гиперемии, отеку, усилению нарушения микроциркуляции.

После проведенного антиревматического лечения наряду с клинико-лабораторным улучшением происходило снижение активно-

Таблица 3

Содержание кининогена (г/л) и БАЭЭ-эстеразная активность крови (КЕ),
суточная экскреция калликреина (КЕ) и кининов (мкг) у больных
ревматическим полиартритом и без него ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	n	I с пора- жением суставов	n	P<	II без пора- жения суставов	n	P<	$P_{I-II} <$
Кининоген	$2,60 \cdot 10^{-3}$ $0,15 \cdot 10^{-3}$	31	$1,20 \cdot 10^{-3}$ $0,09 \cdot 10^{-3}$	21	0,001	$1,30 \cdot 10^{-3}$ $0,01 \cdot 10^{-3}$	119	0,001	0,001
БАЭЭ	$30,4 \pm 1,9$	31	$64,6 \pm 5,3$	21	0,001	$46,7 \pm 2,1$	119	0,001	0,001
Калликреин	$68,0 \pm 4,8$	28	$130,5 \pm 15,6$	19	0,001	$89,2 \pm 4,4$	117	0,001	0,001
Кинины	$50,6 \pm 4,3$	28	$138,0 \pm 13,7$	19	0,001	$63,1 \pm 1,7$	117	0,001	0,001

P — рассчитанная между показателями групп.

сти кининовой системы крови и почек, однако нормализация не наступала. Отсутствие нормализации содержания кининов, обнаруженное нами в условиях клиники, свидетельствует о том, что под влиянием обычно проводимой терапии восстановления обмена кининов не происходит, хотя наблюдается достоверная положительная динамика изучаемых компонентов. Коррелирующее с клинической картиной уменьшение активности кининовой системы крови и почек после проведенного лечения подтверждает патогенетическую роль кининов при этой патологии и открывает возможности широкого применения указанных показателей для контроля эффективности антиревматической терапии.

При обследовании 18 больных с клиническими проявлениями ревмоэнцефалита, находившихся на лечении в неврологическом отделении, установлено влияние ревмоэнцефалита на суточную экскрецию кининов и калликрена мочи.

При сравнении показателей кининовой системы почек у больных обеих групп установлено более существенное выделение кининов ($80,8 \pm 5,8$ мкг) у больных ревмоэнцефалитом, которое достоверно отличалось от такового у второй группы больных ($67,4 \pm 1,7$ мкг, $P < 0,02$), тогда как суточная экскреция калликрена, хотя имела тенденцию к повышению ($95,1 \pm 10,7$ КЕ) в сравнении со второй группой больных ($94,3 \pm 5,5$ КЕ), однако это различие находилось за пределами статистической значимости.

Полученные данные показывают, что ревмоэнцефалит сопровождается более высокой суточной экскрецией кининов при значительной продукции почечного калликрена. Определение экскреции кининов и калликрена дает ценную информацию для диагностики и подбора терапии при ревмоэнцефалите.

С целью изучения диагностической ценности изменений компонентов кининовой системы крови и почек в качестве лабораторного теста активности ревматизма мы сопоставили результаты исследования изученных компонентов кининовой системы крови и почек с общепринятыми лабораторными показателями активности у 47 больных ревмокардитом с I степенью активности, трудной для диагностики.

У большинства обследованных больных общепринятые лабораторные тесты (концентрация сialовых кислот, уровень фибриногена, СРБ, АСЛ-0, СОЭ, лейкоциты, белковые фракции сыворотки крови) оставались в пределах нормы как в период обострения ревматического процесса, так и после проведенного лечения. СОЭ составила $13,2 \pm 1,1$ мм/час при поступлении и $12,5 \pm 1,0$ мм/час — после лечения. Среднее число лейкоцитов — $5,8 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ после лечения — $6,1 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень фибриногена — $4,3 \pm 0,2$ г/л, после лечения — $3,7 \pm 0,2$ г/л. Сialовая проба — $201,4 \pm 4,9$ ед., после лечения $189,1 \pm 4,4$ ед.; АСЛ-0- $250,8 \pm 32,5$ ед., после

лечения — $239,0 \pm 34,7$ ед. С-реактивный белок был слабо положительным (+) у 3 из 47 больных. В составе белковых фракций изменений не обнаружено.

В отличие от перечисленных тестов показатели кининовой системы крови и почек отчетливо изменялись; средний уровень кининогена составил $1,50 \cdot 10^{-3}$ г/л, норма — $2,60 \cdot 10^{-3} \pm 0,15 \cdot 10^{-3}$ г/л, $P < 0,001$; БАЭЭ-эстеразная активность — $51,8 \pm 3,0$ КЕ, норма — $30,4 \pm 1,9$ КЕ, $P < 0,001$; кинины мочи — $61,3 \pm 3,0$ мкг, контроль $50,6 \pm 4,3$ мкг, $P < 0,001$; калликреин мочи — $80,7 \pm 5,4$ КЕ, норма — $68,0 \pm 4,8$ КЕ, $P < 0,001$.

Результаты этого сопоставления свидетельствуют о том, что при минимальной степени активности ревматизма из всех перечисленных лабораторных показателей информативными оказались лишь компоненты кининовой системы крови и почек.

Таким образом, несмотря на то, что показатели кининовой системы крови и почек не являются специфическими для ревматизма тестами, они своевременно сигнализируют о наличии патологического процесса на тканевом уровне и потому могут быть рекомендованы как дополнительные критерии трудно диагностируемых форм ревматизма, протекающих с минимальной степенью активности.

Подводя итог проведенным исследованиям и анализируя полученные данные у здоровых лиц и больных ревматизмом, мы пришли к следующему заключению.

ВЫВОДЫ

1. У больных ревматизмом в активной фазе наблюдается активация кининовой системы крови и почек (уменьшается содержание кининогена, повышается БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови, суточная экскреция кининов и калликреина мочи) параллельно степени активности ревматического процесса.

2. В неактивной фазе ревматизма обнаружено достоверное уменьшение суточной экскреции кининов и калликреина мочи по сравнению с показателями здоровых и не существенное уменьшение содержания кининогена и повышение БАЭЭ-эстеразной активности.

3. У больных первичным ревмокардитом, независимо от степени активности процесса, отмечается достоверное снижение уровня кининогена, увеличение БАЭЭ-эстеразной активности, суточной экскреции кининов и калликреина мочи по сравнению с возвратным ревмокардитом с одной стороны и данными больных в неактивной фазе — с другой.

4. Статистически достоверное различие показателей активности кининовой системы крови и почек в активной и неактивной

фазах ревматического процесса при всех стадиях сердечной недостаточности позволяет использовать их для выявления активного скрыто протекающего процесса, замаскированного симптоматикой сердечной недостаточности.

5. Наличие сформированных пороков сердца в активной фазе ревматизма и нарушения ритма сердечной деятельности не оказывает существенного влияния на изучаемые показатели.

6. У больных с ревматическим полиартритом и ревмоэнцефалитом наблюдается более высокая степень активности кининообразования по сравнению с больными без ревмоэнцефалита и поражения суставов.

7. Отсутствие нормализации обмена кининов к концу лечения, несмотря на исчезновение клинико-лабораторных проявлений ревматизма, свидетельствует о текущем патологическом процессе, что является показанием для продолжения антиревматической терапии и тщательного диспансерного наблюдения.

8. Показатели кининовой системы крови и почек могут служить ценным дополнительным методом для определения минимальной степени активности ревматического процесса и оценки эффективности проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование в динамике содержания кининогена, общей БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови, суточной экскреции кининов и калликрена мочи у больных ревматизмом может служить дополнительным критерием при определении степени активности ревматического процесса и эффективности проводимой терапии.

2. Для дифференциальной диагностики минимальной степени активности ревматизма от неактивной фазы рекомендуется использовать показатели кининовой системы крови и почек, являющиеся наиболее информативными при данных вариантах болезни, в отличие от подавляющего большинства известных лабораторных показателей.

3. У больных ревмокардитом с клапанными пороками сердца и нарушением кровообращения для выявления активности ревматического процесса рекомендуется использовать показатели кининовой системы крови и почек, на которые в отличие от других лабораторных показателей недостаточность кровообращения не оказывает угнетающего влияния.

4. Стабильность признаков повышенной активности кининовой системы крови и почек свидетельствует о продолжающемся ревматическом процессе и указывает на необходимость проведения дальнейшего лечения и тщательного диспансерного наблюдения в поликлинических условиях.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. О состоянии некоторых нейрогуморальных систем при ревматизме (совместно с А. Д. Визиром, Е. М. Маменко). // Вопросы теоретической и клинической медицины: Сб. научн. трудов Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей. — М., 1979. — С. 12—14.
2. Роль некоторых гуморальных факторов в патогенезе анемии при ревматизме (совместно с З. Е. Григорьевой, Е. М. Маменко). // I Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов. Тез. докл. Баку, 1979. — С. 529.
3. Кишниковая и симпатико-адреналовая системы у больных ревматизмом. (Совместно с А. Д. Визиром, Т. З. Кудинцевой). // Клинич. медицина. — 1980. — № 6. — С. 54—56.
4. Состояние некоторых компонентов кишниковой системы крови при сердечной недостаточности у больных ревматизмом. // Современные методы диагностики и лечения сердечной недостаточности: Сб. научных трудов Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей. — М., 1982. — С. 23—34.
5. Показатели кишниковой системы у больных ревматизмом. // Врачеб. дело. — 1983. — № 7. — С. 77—80.

Вач-