

В.А. Бобров
Л.И. Витохина
Е.В. Боброва
Н.В. Бортняк

Национальная медицинская академия последипломного образования
 им. П.Л. Шупика

СОСТОЯНИЕ ДЕПРЕССОРНЫХ ГУМОРАЛЬНЫХ СУБСТАНЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, артериальная гипертензия, регургитация, моноаминоксидаза, калликреин, калликреиноген, хроническая сердечная недостаточность.

Резюме. Проведено обследование 145 пациентов с клапанной болезнью сердца. У 70 из них отмечали сочетание с артериальной гипертензией (60% — гипертоническая болезнь, 25% — застойная артериальная гипертензия, 15% — почечная артериальная гипертензия), у 45 — нормальные показатели артериального давления. Определены следующие показатели: содержание MAO, активность калликреина и калликреиногена до и после физической нагрузки. Определяли изменения указанных показателей в зависимости от уровня артериального давления и генеза артериальной гипертензии.

В борьбе с сердечно-сосудистой патологией клапанная болезнь сердца (КБС) и артериальная гипертензия (АГ) продолжают оставаться актуальной проблемой современной клинической медицины (Мясников А.Л., 1965; Тестеров А.И., 1973; Василенко В.Х., 1983; Шхвабацкая И.К., 1992). Наиболее частыми причинами КБС считают ревматические и врожденные пороки сердца, в меньшей степени — атеросклеротическое поражение клапанов сердца, инфекционный эндокардит, пролапсы митрального и аортального клапанов с регургитацией крови. По данным литературы при ревматизме выявляют АГ в 14–35% случаев (Ланг Г.Ф., 1950; Грохотова С.Г., 1951). М.В. Черноуцкий (1947) во время Великой Отечественной войны в Ленинграде отмечал развитие АГ при ревматизме в 52% случаев. При этом структуру патогенетических форм АГ при пороках сердца составляют приобретенные формы симптоматической (вторичной) гипертензии и констелляции пороков сердца с гипертонической болезнью (ГБ). Чаще всего при сочетании КБС с различными формами симптоматических АГ (САГ) выявляют почечную, застойную и центрогенно-нервную гипертензии, реже — другие формы САГ. Среди первых причин появления САГ при КБС следует назвать активный ревматический процесс, васкулит, захватывающий сосуды почек, центральной нервной системы, хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, гипертензию в малом круге кровообращения, инфаркт почек, нефропатию беременных, побочное действие кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств, поражение некоторых эндокринных органов.

В ответ на повышение уровня прессорных биологически активных факторов по принципу

обратной связи активизируются депрессорные субстанции.

Данные литературы по состоянию депрессорной системы при КБС на фоне АГ немногочисленны (Василенко Н.Я., 1963; Носова В.Ф., 1979). Большинство авторов указывают на повышение активности калликреин-кининовой системы (ККС) крови у пациентов с пороком сердца по мере повышения активности ревматического процесса и усугубления процессов нарушения гемодинамики.

Под термином «моноаминоксидаза» (MAO) подразумевают различные ферменты, которые катализируют окислительное дезаминирование тирамина, триптамина, серотонина, катехоламинов и других биогенных аминов. Сдвиги в активности MAO у пациентов с КБС и АГ с учетом формы АГ и активности ревматологического процесса характеризуются повышением активности ферментов, механизм которого может быть обусловлен повышением содержания биогенных аминов (БА).

Задача настоящего исследования — изучение участия ККС и активности MAO в формировании различных форм АГ при КБС.

Проведено обследование 145 больных с КБС в возрасте от 35 до 65 лет. У 70 из них пороки сердца сочетались с АГ, у 45 пациентов с КБС — нормальные показатели АД. Учитывая своеобразные гемодинамические изменения АД при недостаточности аортального клапана и полной атриовентрикулярной блокаде, указанные больные из наших обследуемых исключались. Основную группу больных с КБС (84%) составили лица в возрасте старше 40 лет, что соответствует данным литературы о повышении частоты развития АГ у лиц старше 40 лет. Выявлено явное преобладание лиц женского пола как среди больных с КБС и АГ, так и среди больных

с КБС на фоне нормальных цифр АД (77 женщин). Активный ревматический процесс среди пациентов с ревматическими пороками сердца выявлен у 25 (20,9%) пациентов. Соотношение различных форм АГ было следующим: 60% — сочетание КБС с ГБ, 25% — КБС в сочетании с застойной АГ, 15% — пороки сердца на фоне почечной АГ. Забор крови производили до и после физической нагрузки (ходьба в течение 1 ч).

Содержание MAO определяли по методу Mc. Eiven в модификации Д.М. Аронова, З.М. Киселевой. Методика определения активности MAO основана на ее свойстве превращать бензиламин в бензальдегид. Количество MAO выражалось в условных единицах.

В качестве показателя уровня кининообразующей способности сыворотки крови исследовали активность калликреина параллельным определением его неактивного предшественника — калликреиногена методом Т.С. Васхиной и А.В. Кринской. За единицу активности принимали то количество калликреина, которое, катализируя энтеролитический распад БАЭЭ HC1 в стандартных условиях, освобождало БА за 1 мин (табл. 1).

Таблица 1
Калликреин, прекалликреин и общая БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови у больных с КБС на фоне АГ в зависимости от патогенетической формы АГ

Группа	Калликреин, М/мл	Прекалликреин, М/мл	Общая БАЭЭ-эстеразная активность, М/мл
Здоровые	12,21±0,43	378,69±34,30	362,34±24,43
КБС с нормальным АД	24,39±3,07	252,00±20,40	320,10±24,36
КБС с ГБ	15,87±1,80	336,76±18,64	307,34±23,90
КБС с почечной АГ	23,28±2,69	283,12±24,68	311,16±25,34
КБС с застойной АГ	19,82±2,60	321,12±21,54	340,22±26,17
Достоверность различия			
P ₁₋₂	<0,001	<0,02	<0,02
P ₁₋₃	>0,05	>0,5	>0,5
P ₁₋₄	<0,001	<0,02	>0,05
P ₁₋₅	<0,05	>0,05	>0,5
P ₂₋₃	<0,05	<0,02	>0,5
P ₂₋₄	>0,05	>0,05	>0,5
P ₂₋₅	<0,05	<0,05	>0,05
P ₃₋₄	<0,05	<0,05	>0,5
P ₃₋₅	>0,05	<0,05	>0,05

Как следует из представленных данных, у больных с нормальным уровнем АД в контрольной группе выявлено достоверное повышение уровня калликреина, снижение уровня прекалликреина крови и общей БАЭЭ-эстеразной активности по сравнению с показателями группы здоровых лиц. Это указывает на повышение активности калликреина крови.

В основной группе больных с КБС и АГ уровень калликреина, прекалликреина и общей БАЭЭ-эстеразной активности был достоверно выше, чем у здоровых лиц, но не отличался от показателей в контрольной группе пациентов с нормальным АД. При этом уровень калликреина в случаях сочетания КБС с ГБ был ниже в сравнении с группой пациентов с пороками сердца в сочетании с САГ и больными с нормальным АД.

Уровень прекалликреина был выше у больных с пороками сердца в сочетании с ГБ по сравнению с двумя предыдущими группами. Общая БАЭЭ-эстеразная активность существенно не различалась во всех трех группах больных с КБС (табл. 2, 3).

Таблица 2
Калликреин, прекалликреин и общая БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови у больных с КБС и нормальным АД в зависимости от стадии сердечной недостаточности

Группа	Калликреин, М/мл	Прекалликреин, М/мл	Общая БАЭЭ-эстеразная активность, М/мл
Здоровые	12,21±0,43	378,69±34,30	362,34±34,43
КБС с ХСН I стадии	21,80±1,54	367,52±26,44	35318±25,18
КБС с ХСН IIa стадии	24,20±2,03	292,36±25,35	324,48±5,12
КБС с ХСН IIb стадии	33,62±2,48	260,74±28,15	290,10±37,05
Достоверность различия			
P ₁₋₂	<0,01	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	0,001	<0,05	>0,05
P ₁₋₄	<0,001	<0,05	>0,5
P ₂₋₃	>0,05	<0,05	>0,5
P ₃₋₄	<0,01	>0,5	>0,05

Таблица 3
Калликреин, прекалликреин и общая БАЭЭ-эстеразная активность сыворотки крови у больных с КБС с АГ в зависимости от фазы течения АГ

Группа	Калликреин, М/мл	Прекалликреин, М/мл	Общая БАЭЭ-эстеразная активность, М/мл
Здоровые	12,21±0,43	378,69±24,30	362,34±24,43
КБС с нормальным АД	34,39±3,07	252,08±20,4	320,10±34,71
КБС с лабильной фазой АГ	19,74±2,80	489,14±23,60	358,23±24,71
КБС со стабильной фазой АГ	14,57±3,95	325,10±30,12	324,56±28,00
Достоверность различий			
P ₁₋₂	<0,001	<0,01	>0,05
P ₁₋₃	<0,05	>0,05	>0,5
P ₁₋₄	>0,05	>0,05	>0,5
P ₂₋₃	>0,05	<0,001	>0,5
P ₂₋₄	<0,05	<0,05	>0,5
P ₃₋₄	>0,05	<0,05	>0,5

В зависимости от стадии ГБ у больных с КБС активность калликреина крови была различной. Так, при ГБ I стадии уровень калликреина был повышен по сравнению с группой здоровых лиц, отмечена тенденция к повышению содержания прекалликреина, общая БАЭЭ-эстеразная активность также не отличалась от показателей контрольной группы. У пациентов с КБС на фоне ГБ II стадии уровень калликреина крови снижался в сопоставлении с пациентами ГБ I стадии, но был повышен по сравнению с контрольной группой. Общая БАЭЭ-эстеразная активность также снижалась. Уровень прекалликреина не менялся при обеих стадиях ГБ. При симптоматической АГ выявлено достоверное повышение калликреина, снижение прекалликреина и измененность общей БАЭЭ-эстеразной активности по сравнению с группой здоровых лиц. У пациентов с застойной АГ показатели калликреина незначительно отличались от показателей у больных с КБС с нормальными показателями АД.

При лабильной форме АГ у 47% больных выявлены высокие уровни калликреина крови и общей БАЭЭ-эстеразной активности, у 30% эти показатели ниже средних значений группы здоровых

лиц. В целом уровень калликреина, прекаликреина и БАЭЭ-эстеразной активности был достоверно выше по сравнению с группой здоровых лиц, но не существенно отличался от показателей у больных с КБС и нормальным АД.

При стабильной форме АГ на фоне КБС уровень калликреина был достоверно сниженным в сравнении с больными с нормальным АД и приближался к уровню здоровых лиц. Выявлена тенденция к снижению содержания прекаликреина по сравнению с группой здоровых лиц, но повышения в сравнении с группой пациентов с КБС на фоне нормального АД.

В начальной стадии ХСН активность калликреина крови повышалась умеренно (повышались уровни калликреина, общей БАЭЭ-эстеразной активности крови и отмечали тенденцию к снижению прекаликреина). При ХСН **IIA стадии** активность ККС возрастала (каликреин достигал максимальных значений, снижался уровень прекаликреина). Уровень БАЭЭ-эстеразной активности не различался при всех стадиях ХСН. У больных с КБС и АГ на фоне ХСН **IIБ стадии** активность ККС снижалась и приближалась к показателям группы здоровых лиц.

Под влиянием физической нагрузки у больных с КБС и АГ выявлены изменения ККС, свидетельствующие об ее истощении уже на этапах становления АГ. При лабильной форме АГ отмечали отсутствие изменений калликреина и прекаликреина в ответ на физическую нагрузку и снижение уровней калликреина и прекаликреина у больных со стабильной фазой АГ.

Результаты коррелятивного анализа свидетельствуют о том, что у больных с КБС и АГ существует прямая тесная связь между активностью калликреина и экскрецией дофамина ($r=0,63$; $p<0,001$); активностью калликреина и активностью ренина плазмы ($r=0,58$; $p<0,01$) **менее тесная**, но достоверная корреляция выявлена между активностью калликреина и концентрацией альдостерона ($r=0,44$; $p<0,05$), **содержанием прекаликреина и концентрацией альдостерона плазмы крови** ($r=0,48$; $p<0,01$). **Отрицательная зависимость** выявлена между содержанием прекаликреина в плазме крови и экскрецией дофамина ($r=-0,47$; $p<0,05$).

Выявленное повышение активности ККС крови у больных с КБС, вероятно, длительно препятствует развитию у них АГ, что способствует нормализации обменных процессов, нарушенных под воздействием прессорных биологически активных веществ.

Также изучали активность MAO у больных с КБС на фоне различных форм АГ. В результате проведенных исследований в контрольной группе больных с КБС и нормальным АД не выявлено существенных различий активности MAO ($12,35\pm 1,03$) по сравнению с группой здоровых лиц ($13,58\pm 0,92$). При ХСН **IIA стадии** активность MAO у лиц с КБС на фоне нормального уровня АД ($13,35\pm 1,66$) была выше. При СН **IIБ стадии** активность MAO у пациентов с КБС и нормальным АД

имеет тенденцию к снижению ($11,42\pm 1,36$) по сравнению с группой здоровых лиц и пациентов с ХСН I и IIa стадии. При САГ отмечали повышение активности MAO ($20,34\pm 1,86$) при лабильной АГ и $14,83\pm 1,85$ — при стабильной форме АГ в сравнении с контролем, причем при стабилизации АД активность MAO снижается. Полученные данные также свидетельствуют о повышении MAO при ГБ I стадии ($13,36\pm 1,97$), а также при САГ в лабильной фазе ($20,34\pm 1,86$). При ГБ II стадии в сочетании с КБС активность MAO ($11,42\pm 1,36$) близка к показателю контрольной группы больных с КБС и нормальным АД ($12,35\pm 1,03$). Анализируя активность MAO у больных с КБС и АГ можно сделать вывод, что максимальные значения в группе больных с КБС в сочетании с ГБ ($19,58\pm 1,13$), а также с лабильной формой САГ (почечной САГ — $15,0\pm 1,05$; застойной САГ — $10,33\pm 1,4$).

В дифференцированном изучении активности MAO у больных с КБС и АГ в зависимости от степени гемодинамических нарушений не установлено существенных изменений активности показателя с повышением стадии ХНК (здоровые — $12,58\pm 0,42$, ХНК I–IIa стадии — $13,35\pm 1,66$, ХНК IIb стадии — $11,42\pm 1,36$). Установлена тесная положительная коррелятивная связь между активностью MAO и экскрецией норадrenalина ($r=0,55$; $p<0,01$), высокодостоверная положительная взаимосвязь между активностью MAO и экскрецией калликреина ($r=0,65$; $p<0,01$), **отрицательная взаимосвязь** между активностью MAO и уровнем прекаликреина в крови ($r=-0,49$; $p<0,02$). У больных со стабильным течением АГ выявлена отрицательная взаимосвязь между значениями MAO и ренина ($r=0,44$; $p<0,01$), активностью MAO и уровнем альдостерона ($r=0,04$; $p<0,01$). Вместе с тем у больных с КБС в сочетании с АГ имела место положительная корреляция между активностью MAO и ренином ($r=0,06$; $p<0,01$), активностью MAO и уровнем альдостерона ($r=0,66$; $p<0,01$).

Таким образом, в результате исследования установлены значительные изменения активности MAO при КБС с нормальным АД и при сочетании с АГ. При этом установлено, что при пороках сердца с нормальными показателями АД активность MAO повышена лишь при умеренно выраженных гемодинамических нарушениях, а при нарастании последних приближается к нормальным показателям и даже отмечена тенденция к снижению. Можно предположить, что повышение активности MAO является ответом на повышенный синтез катехоламинов и серотонина.

ЛИТЕРАТУРА

- Василенко В.Х. и др. (1983) Пороки сердца. Ташкент.
 Василенко Н.Я. (1963) Показатели кининовой системы у больных ревматизмом. Врач. дело, 7: 77–80.
 Грохотова С.Г. (1951) Гипертония при пороках сердца. Сб. науч. трудов Красноярского медицинского института, 2: 88.
 Ланг Г.Ф. (1950) Гипертоническая болезнь. Москва.
 Мясников А.Л. (1965) Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва.

Носова В. Ф. (1979) Калликреин-кининовая система крови при токсиллогенной интоксикации и ревматизме. Дис. ... канд. мед. наук, Ленинград.

Тестеров А. И. (1973) Ревматизм. Москва.

Черноруцкий М. В. (1947) Ревматизм и его особенности за годы Великой Отечественной войны в Ленинграде. Сов. врач: 9-СЛ.

Шхвацабая И. К. (1992) Гипертоническая болезнь. Болезни сердца и сосудов. Рук. для врачей (под ред. Е. И. Чазова). Т. 3., 173 с.

СТАН ДЕПРЕСОРНИХ ГУМОРАЛЬНИХ СУБСТАНЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З КЛАПАННОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

**В. О. Бобров, Л. І. Вітохіна,
О. В. Боброва, Н. В. Бортняк**

Резюме. Проведено обстеження 145 пацієнтів з клапанною хворобою серця. У 70 з них відзначали поєднання з артеріальною гіпертензією (60% — гіпертонічна хвороба, 25% — «застійна» артеріальна гіпертензія, 15% — ниркова артеріальна гіпертензія), у 45 — нормальні показники артеріального тиску. Визначені такі показники — вміст моноаміноксидази, активність калікреїну та калікреїногену до та після фізичного навантаження. Виявляли зміни зазначених показників залежно від рівня артеріального тиску та генезу артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: клапанна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, регургітація, моноаміноксидаза, калікреїн, калікреїноген, хронічна серцева недостатність.

THE CONDITION OF DEPRESOR HUMORAL SUBSTANCES IN PATIENTS WITH VALVE HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

**V. O. Bobrov, L. I. Vitohina,
O. V. Bobrova, N. V. Bortnyak**

Summary. 145 patients with valve heart disease were included examined. 70 patients had co-morbidity-arterial hypertension (60% cases — essential arterial hypertension, 25% — «congestive» arterial hypertension, 15% — renal arterial hypertension). 45 patients had normal value of arterial pressure. We determine the blood maintenance of monoamine oxidase, kallikrein and kallikreinogen blood activity before and after physical training. We defined the changes of these values depend on arterial blood pressure and the reason of arterial hypertension.

Key words: valve heart disease, arterial hypertension, regurgitation, monoamine oxidase, kallikrein, kallikreinogen, chronic cardiac insufficiency.

Адрес для переписки:

Бобров Владимир Алексеевич
03680, Киев, ул. Народного ополчения, 5
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П. Л. Шупика,
кафедра кардиологии и функциональной
диагностики

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Биопсия почки у пациентов с СКВ и низким уровнем протеинурии

Christopher-Stine L., Siedner M., Lin J., Haas M., Pakern H., Petri M., Fine D. M. (2007)

Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria.

J. Rheumatol., 34: 332–335.

Цель. Раннее и точное определение поражения почек при системной красной волчанке (СКВ) улучшает прогноз заболевания. Биопсия почек является необходимым методом более точной диагностики люпус-нефрита (ЛН). При отсутствии острой почечной недостаточности (ОПН) умеренный уровень суточной протеинурии (>1000 мг) рассматривается некоторыми авторами как показание для проведения биопсии. Нами выявлено, что у пациентов с низким уровнем протеинурии без ОПН заболевания почек достоверны, пациентам показана биопсия в обычной медицинской практике.

Методы. Нами ретроспективно оценены данные 21 пациента с СКВ с уровнем суточной протеинурии <1000 мг, которым проводили биопсию почки. По-

казания для биопсии включали впервые выявленную протеинурию, повышение уровня протеинурии или гематурию (>5 эритроцитов в поле зрения). Ни у одного пациента не было ОПН.

Результаты. У 16 (77%) из 21 биопсий диагностировали ЛН: 3 — II класс, 10 — III (5 с наложением V класса), 2 — IV (1 с наложением V класса), 1 — V класс. У 1 пациента выявлена тромботическая микроангиопатия. У 4 (23%) пациентов диагностировано неволчаночное поражение почек. В изменении терапевтических назначений с учетом результатов биопсии нуждались 13 пациентов с III классом и более. Из 7 пациентов без гематурии на момент биопсии у 4 (57%) определен класс III; IV или V ЛН. У 1 пациента без гематурии и уровнем суточной протеинурии <500 мг определен ЛН III класса.

Вывод. Установлено достоверное поражение почек (ЛН III; IV; V класса) у пациентов с СКВ и уровнем суточной протеинурии <1000 мг с или без гематурии. Наши результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих показаний к применению биопсии в данной популяции пациентов.

МОЩНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

ARTHRON® COMPLEX

АРТРОН® КОМПЛЕКС

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ НАТРИЯ 500 МГ
ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИД 500 МГ

- **УСТРАНЯЕТ** СИМПТОМЫ остеоартроза
- **ОБЛАДАЕТ** выраженным последствием
- **ПОЗВОЛЯЕТ** значительно снизить дозу НПВП или полностью отказаться от них
- **ПОМОГАЕТ** в терапии заболеваний позвоночника
- **УЛУЧШАЕТ** качество жизни и безопасен при длительном применении



Мощный хондропротектор, содержащий комбинацию хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, для лечения заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата



Рег. свидет. МЗ України № Р.07.03/07081 от 07.07.03

АРТРОН® — НОВАЯ ЛИНИЯ МОЩНЫХ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Адрес представительства в Украине:
ул. Мечникова, 3, 2-й этаж (правое крыло), Киев, 01113

www.unipharm.ua

Производитель:



UNIPHARM, INC.
New York, NY 10118, USA
Юнифарм, Инк., Нью-Йорк, 10118, США

МИДОКАЛМ®

толперизона гидрохлорид

таблетки, покрытые оболочкой, по 50 и 150 мг, раствор для инъекций

УСПЕШНО ФИНИШИРУЕТ



Победитель в номинации «ПРЕПАРАТ ГОДА» среди рецептурных лекарственных средств по результатам VII ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея-2006»

РГД № 54784/Р. С. № П.05.03.06848 от 21.05.03. № П.05.03.06888 от 29.05.03

без
седативного эффекта

3 x 150 мг

классический миорелаксант
УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ



Представительство
«Рихтер Гедеон Нрт.» в Украине:
01054, Киев, ул. Тургеневская, 17Б

Рихтер Гедеон Нрт.

Основано в 1901 году

Тел.: (044) 492-99-11, 492-99-19
факс: (044) 492-99-10
www.richter.com.ua
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua