



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41206 (13) A

(51) 7 A61B10/00, G01N33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

(21) 2001042157

(22) 03.04.2001

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Лапшина Лариса Андріївна, Шевченко Ольга
Станіславівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб прогнозу артеріальної гіпертензії, що
включає реєстрацію показників СДТ, натріурезу,
діурезу і нейрогуморальних систем в динаміці,

який відрізняється тим, що додатково визначають активність реніну плазми, концентрацію простагландину E_1 , активність калікреїну до та після прийому 40 мг фуросеміду і при значеннях натріурезу 140 ммоль/л, діурезу більш як 1000 мл, зниженні середньодинамічного артеріального тиску більш ніж на 10%, через 2 години після прийому фуросеміду, а також підвищенні активності реніну більш ніж на 100%, рівня ПГЕ₁ більш ніж на 70% та монотонному типі реакції активності калікреїну через 1 годину після прийому фуросеміду прогнозують артеріальну гіпертензію.

Винахід відноситься до медицини, а саме до кардіології, і може бути використаним для оцінки можливого переходу передstadії гіпертонічної хвороби в стабільну гіпертензію.

Прогноз ісходу граничної артеріальної гіпертензії в стабільну в більшості робіт зв'язують з наявністю факторів судинного ризику, які виходять з епідеміологічних спостережень. Найбільш верифікованим фактором ризику є обтяжена спадковість, яка вважається одним із суттєвих предикторів переходу граничної гіпертензії в стабільну (Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. - СПб.: Сотис, 1995. - 311 с., Шустов С.Б., Яковлев В.А. Артериальные гипертензии. - СПб.: "Специальная литература", 1997. - 320 с.).

Чинником ризику переходу граничної артеріальної гіпертензії (ГАГ) у гіпертонічну хворобу (ГХ) є надлишкова маса тіла (Schmieder K., Messeri F. Obesity Hypertension// Med. Clin.N.Amer. - 1987. - vol. 71, № 5. - P.991-1101). Дані багаторічного спостереження дозволили встановити, що найбільше значення для розвитку нових випадків ГХ у студентській популяції мають обтяжена спадкоємність і надлишкова маса тіла (Коваль С.М. Фактори ризику, гуморальні і клітинні порушення в патогенезі гіпертонічної хвороби в осіб молодого віку (Клініко-епідеміологічне дослідження) - Автореф. дис. доктора мед. наук. - Харків, 1994. - 41 с., Шустов С.Б., Яковлев В.А. Артериальные гипертензии. - СПб.: "Специальная литература", 1997. - 320 с.).

Фактором ризику переходу ГАГ в гіпертонічну хворобу (ГХ) є рівень артеріального тиску (АТ).

Результати безперервного виміру АТ свідчать про те, що в цілому ряді ситуацій у пацієнтів з ГАГ рівень АТ значно перевищує граничний. Подібні короточасні підвищення АТ сприяють прогресуванню ГАГ в ГХ тому, що вони закріплюють уже наявні порушення регуляції АТ, зокрема барорефлекторні. Тому в осіб з ГАГ, які мають більш високий рівень середньодобового тиску, частіше відмічають перехід в ГХ (Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Пограничная артериальная гипертензия. - СПб.: Гиппократ. - 1992. - 192 с.)

Результати добового моніторингу артеріального тиску підтверджують, що підвищення середньодобового рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску позитивно корелюють з переходом граничної артеріальної гіпертензії в стабільну, а також з більшою частотою ураження органів-мішеней (Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. - Артериальная гипертония. - М., 1999. - 139 с.)

Доказано вплив віку як критерію можливого переходу ГАГ в ГХ (Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. - 1992. - СПб.: Гиппократ. - 189 с.) При цьому враховують меншу досконалість усіх механізмів регуляції гомеостазу, в тому числі і кровообігу, у осіб похилого віку і вважають, що з віком частота переходу ГАГ в ГХ при одній і тій же давнині існування ГАГ збільшується.

Ураження органів-мішеней у пацієнтів із ГАГ розглядаються як маркери еволюції ГАГ у ГХ. Ознаками раннього залучення серцево-судинної сис-

теми при ГАГ є гіпертрофія міокарду лівого шлуночка (ГЛШ), зміна структури і функції судин мікроциркуляторного річища і резистивних судин, мікроальбумінурія (Ueda K., Omae T., Fujii I. et al. Natural history of borderline hypertension in a community - an epidemiological aspect// Jap.Circular. J. - 1983.-47, № 2. - P. 199-206.; Palatini P., Graniero G., Canali C. et al. Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension// J.Hypertens. - 1995. - 13(12 Pt2). - P/1796-1800).

До гемодинамічних факторів ризику прогресування ГАГ в стабільну відносяться тахікардія, гіперкінетичний тип циркуляції, реакція гемодинаміки на навантажувальні тести.

Збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) є чинником, що сприяє переходові ГАГ у ГХ. У осіб молодого віку з постійною тахікардією, що мали нормальний рівень АТ, частота розвитку ГХ у 2 рази перевищує таку в осіб без тахікардії. Тахікардія є маркером збільшення симпатичного і зниження парасимпатичного тону. Симпатична гіперактивність притягнута до патогенезу таких чинників ризику, як резистентність до інсуліну, дисліпідемія, збільшений гематокрит, гіпертрофія лівого шлуночка, аритмогенез, судинні ушкодження, атеросклероз. У зв'язку з цим тахікардія є важливим предиктором гіпертензії, раннім маркером дисфункції міокарду і зниження міокардіального резерву, чинником ризику серцево-судинної смерті (Palatini P., Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. // Journ. of Hypertension. - 1997. - vol.15, № 1. - p.3 -17.)

Гіперкінетичний тип циркуляції, гіперкатехоламінемія і зниження тону парасимпатичної системи, характерні для ГАГ, у наступному трансформуються в структурні, функціональні і метаболічні зміни, характерні для стабільної гіпертензії, тобто є її прогностичними предикторами (Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. //Clin.Exp.Hypertens. - 1996. - № 18. - P. 305 - 321).

Прийнято вважати, що підвищена реакція гемодинаміки або зміненої реакції гормональних систем на проведення навантажувальних тестів є ознакою подальшого прогресування ГАГ у стабільну гіпертензію, про це свідчать клінічні й епідеміологічні спостереження (Небиеридзе Д.В. Мягкая артериальная гипертензия: гетерогенность и риск сердечно-сосудистых осложнений (по данным одномоментных и проспективных исследований). - Автореф. дисс.-докт.мед.наук. - М., 1994. - 36 с.; Коробко И.Ю., Нечесова Т.А. и соавт. Критерии прогрессирования пограничной артериальной гипертонии и гипертонической болезни I ст. при трехлетнем наблюдении. // Тез. докл. I конгр. Ассоциации кардиологов стран СНГ, М., 1997, - с. 158; Guerrero G., Melina D., Colivicchi F. et al. Abnormal blood pressure response to exercise in borderline hypertension. A two year follow-up study. //Am.J.Hypertens. - 1991.- 4(3 Pt1) -P.271-273).

Стан реакції гемодинаміки і зміненої відповіді гуморальних систем на навантажувальні тести, як чинників ризику переходу ГАГ у ГХ позначаємо в якості прототипу, як найбільше близький засіб оцінки перебігу ГАГ до того, що заявляється по технічній суті.

Достоїнством засобу є те, що він адекватно відображує відповідь серцево-судинної системи на підвищення АТ.

Недоліки - недостатня точність, що обумовлено тим, що нейрогуморальні системи є гомеостатичними структурами, мають великий діапазон функцій, що визначається адаптаційними потребами. У випадках фізичного й емоційного навантаження включається функція гуморальної регуляції судинного тону. Разом із цим, не менше важливого є роль гуморальних систем у регуляції об'єм-натрій-залежних механізмів АГ, що не задіяна в цих тестах.

В основу винаходу покладено задачу підвищення точності оцінки перебігу граничної артеріальної гіпертензії.

Задача, яка покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі оцінки перебігу ГАГ, який вимагає реєстрації показників середньодинамічного артеріального тиску (СДТ), натрійурезу, діурезу, нейрогуморальних систем в динаміці, згідно з винаходом, визначають додатково активність реніну плазми, концентрацію простагландину ПГЕ1, активність калікреїну до та після прийому 40 мг фуросеміду і при значеннях натрійурезу 140 ммоль/л, діурезу більш за 1000 мл, зниженні середньодинамічного артеріального тиску більш ніж на 10% через 2 години після прийому фуросеміда, а також підвищення активності реніну більш ніж на 100%, рівня ПГЕ1 більш ніж на 70% та монотонному типі реакції активності калікреїну через 1 годину після прийому фуросеміду оцінюють граничну гіпертензію як сільчутливу, та її перебіг - як прогресуючий.

Відома концепція про сільчутливих та сільрезистентних хворих на артеріальну гіпертензію в основному стосується ранніх стадій артеріальної гіпертензії (PСАГ) (Stamler R. Implications of the INTERSALT study. //Hypertension. 1991; 7 (suppl 1): 1017-1020; Dranijer, et al. Salt sensitivity testing in patients with borderline hypertension: Reproducibility and potential mechanisms. //Journ. Of Hum. Hypertens., 1995; 9(4), p. 263-269., Stimpel M. Arterial hypertension/ Foreword by M.A.Weber.-Berlin; New York: de Gruyter, 1996. С. 356). При стабільній гіпертензії додатково до генетичних чинників у механізми перерозподілу натрію в організмі включаються численні нейрогуморальні системи зі змінами або несбалансованими зв'язками між ними.

Існують різні підходи до визначення сільчутливих і сільрезистентних хворих АГ: визначення ПВЧПС, реакції гемодинамічних і гомеостатичних чинників на водянні, сольові і водно-сольові навантаження, при яких виявлений зв'язок сільчутливості із генетичним чинником, установлені відмінні риси гормональної і судинної відповіді на об'ємне навантаження (Калашнікова М.Н., Шурыгина В. Д. Клинико-биохимические особенности у лиц с пограничной артериальной гипертензией. Терапевт. архив. - 1987. - № 9. - с. 8 -12; Бахшалиев А.Б., Гаджиев Р.Ф. Изменения сосудистой реактивности при проведении пробы с норадреналином у больных гипертонической болезнью. Кардиология. - 1990. - Т.30. - № 1.- С. 22-26; Березняков И.Т. Реакция симпатoadреналовой системы на острую пероральную солевую нагрузку у людей молодого

возраста с артериальной гипертензией. Врачебное дело. -1995. - № 9-10. - С. 114-118; Волков В.С., Романова Н.П. Уровень артериального давления и реакция сердечно-сосудистой системы на психоэмоциональный стресс у юношей с мягкой артериальной гипертензией в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Кардиология. - 1998. - № 3. - С.42-45). Більш інформативної в порівнянні з навантаженнями обсягом є проба з фуросемідом (лазіком), що є своєрідною стресовою ситуацією для визначення мобільності функціонування механізмів, що контролюють надходження, розподіл і виведення натрію. Механізми натрійуретичної дії лазікса полягає у збільшенні ниркового кровообігу, блокуванні реабсорбції натрію на всьому протязі звитих канальців нирок і висхідної частини петлі Генле. Гостра або пролонгована проба з фуросемідом супроводжується реакцією гемодинаміки (АТ, ЧСС, СВ, ЗПСО), посиленням діуреза, натрійуреза, перебудовою гормональних систем, тобто є стресовою ситуацією, що особливо яскраво виявляє зв'язок хлористого натрію й АГ. Це питання достатньо глибоко вивчалось при стабільній гіпертензії (Некрасова А.А., Суворов Н.И. Патологическая роль уровня вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезни диуретиками. Бюл. ВКНЦ. - 1984. - № 1. - с.68-72; Люсов В.А., Истомин И.А. Нагрузка фуросемидом при гипертонической болезни. Совр. медицина. - 1984. - № 12. - с. 3-8). Патогенез РСАГ, тобто ГАГ і ГХ І ст., у частини хворих у відомій мірі пов'язаний із порушеннями водно-сольового обміну. З метою з'ясування участі адаптаційних спроможностей нейрогуморальних систем регуляції водно-сольових механізмів при РСАГ та визначення їх прогностичного значення в цій роботі використана гостра проба з фуросемідом.

Головними клінічними результуючими прийому фуросеміда є зниження АТ, натрійурезу, діурезу. У здорових ці критерії після прийому фуросеміда практично не змінювалися, при цьому всі нейрогуморальні системи, причетні до регуляції натрію, рідини і АТ, реагували на прийом діуретика: показники РАС, ККС, вірогідно збільшуються, рівень ПГЕ₁ зменшувався. Найбільше вираженими ці зміни були до періоду максимальної дії фуросеміда (1 година) із поверненням до вихідних значень через 2 години. Варто думати, що отримані співвідношення систем-антагоністів у здорових є фізіологічними, збалансованими, у результаті чого АТ, натрійурез і діурез не змінювались.

При ГАГ і ГХ І ст. реакція АТ на прийом фуросеміда була подібною, але група хворих ГХ ІІ ст. відрізнялася значно більш вираженою реакцією АТ, діуреза і натрійуреза в порівнянні з РСАГ, тобто гостра проба з фуросемідом підтверджує пряму участь об'єм-натрій-залежних механізмів у патогенезі стабільної гіпертензії.

При порівнянні мобільності адаптаційних гормонів у відповідь на гостру втрату натрію і рідини при ГАГ, ГХ І ст. і ГХ ІІ ст. виявлені істотні кількісні відмінності в їхніх співвідношеннях. Реактивність РАС значно збільшувалася в міру прогресування АГ, і, незважаючи на більш низькі фонові і постнагрузочні рівні, найбільше високої була при

ГХ ІІ ст. Така закономірність характерна для АРП, КП-N, альдостерона, але існували деякі відмінності по пікових значеннях: АРП максимально збільшилася до 1 години, альдостерон - до 2 години дослідження, що відбиває послідовність уникання синтезу реніна в ЮГА й альдостерона наднирками у відповідь на стимуляцію гострою деплецією натрію. Калікреїн-кінінова система, навпаки, максимальну реактивність виявляла при ГАГ, ступінь відповідної реакції на фуросемід знижувався при ГХ І і ІІ ст. З групи простаноїдів звертає увагу власне натрійуретичний ПГЕ₁, реакція якого на пробу з фуросемідом відрізнялася від контролю: збільшення його концентрації було максимальним при ГАГ, амплітуда відповіді і середніх значень зменшувалась по мірі прогресування АГ. Реакція його антагоніста ПГФ_{2α} також прогресивно знижувалася від ГАГ до ГХ ІІ ст. Можна думати, що в цій ситуації діє механізм переключення синтезу простагландинів: так, у судинній стінці може здійснюватися перехід ПГЕ в ПГФ_{2α}. Ця реакція каталізується ферментом ПГЕ-9-кето-редуктазою, активність якої залежить від натрієвого балансу організму. Втрата натрію при ГХ може включити цей механізм, що супроводжується посиленням синтезу ПГЕ₁ (у результаті - посилення натрійуреза) і зниженням ПГФ_{2α} (у результаті - більш виражене зниження АТ). У здорових це відбувається інакше: утрата натрію супроводжується зниженням ПГЕ₁ з обмеженням натрійуреза; збільшення рівня ПГФ_{2α} сприяє зберіганню рівня АТ.

Тобто, еволюція АГ від ГАГ до ГХ ІІ ст. супроводжувалася накопиченням ушкоджених функцій регуляції обміну натрію й обсягу рідини в організмі і закріпленням механізмів артеріальної гіпертензії, що залежать від хлористого натрію.

У хворих ГАГ із обтяженою спадковістю (ОС) спостерігалась реакція на фуросемід, що ми спостерігали при стабільній гіпертензії: посилений натрійурезу, діурезу, зниження АТ, що свідчить про те, що в цій групі задіяний механізм "перебільшеного діурезу", що виявився в результаті проби з фуросемідом. Реакція адаптаційних гормонів при ГАГ із ОС також по своїй амплітуді збігалася з реакцією при ГХ ІІ ст., це стосується насамперед АРП, активності калікреїна, рівня ПГЕ₁, у порівнянні з ГАГ без ОС. Виходячи з основної задачі дійсної роботи, як-от - виявлення при ГАГ групи ризику трансформації в стабільну гіпертензію, за результатами проби з фуросемідом можна вважати, що ГАГ із ОС є зменшеною моделлю стабільної гіпертензії, переважно - "сільчутливої", виявлення в хворих на ГАГ із ОС реакцій, що свідчать про підвищену чутливість до хлористого натрію, може бути маркером її подальшого прогресування.

Спосіб виконують наступним чином:

Проба з фуросемідом виконана 13 особам контрольної групи, 35 хворим ГАГ, 26 - ГХ І ст., 13 - ГХ ІІ ст. Середній вік склав 29,0±2,3 років. Проба проводилася в умовах стаціонару на 3-й день контрольного періоду, що полягав у скасуванні ліків. Перші виміри АТ і проба крові бралися в горизонтальному положенні обстежуемого о 9-тій ранку, після чого хворий приймав 40 мг фуросеміда. Повторний вимір АТ й узяття крові проводилося через 1 і 2 години після прийому фуросеміда. За 1 годину до прийому фуросеміда і протягом 2

годин проведення проби визначалися діурез і натрійурез.

Гемодинамічні зсуви під час проведення проби з фуросемідом оцінюють по зміні систолічного та діастолічного АТ, що вимірюється на лівій руці за методикою Короткова. Вихідний АТ визначали двічі за методикою ВООЗ, при цьому враховується середній результат двох вимірів.

За 5 хвилин до прийому фуросеміду і через 1 та 2 години після з ліктьової вени в положенні випробуваного лежачи проводиться забір крові. У пробах визначаються рівні біологічно активних речовин радіоімуннологічними засобами за допомогою наступних наборів реактивів: активність реніну плазми крові ("RENK" фірми "Sea-ire-Sorin", Франція), простагландіна ПГЕ₁ ("Clinical Assays", США). Активність калікреїну визначалась спектрофотометричним методом Т.С.Пасхіної, А.В.Кринської (1977); вміст натрію в сечі - методом полум'яної фотометрії.

У контрольній групі рівень середньодинамічного тиску (СДТ) до прийому фуросеміда склав 94,9±4,8 мм рт.ст., через 1 годину після прийому - 91,4±4,5 мм рт.ст., через 2 години - 89,7±6,3 мм рт.ст. ($p>0,05$ при порівнянні всіх показників).

Рівень натрію в сечі за 1 годину до прийому фуросеміда склав 8,7±1,1 ммоль/л, протягом 2 години після - 123,7±9,6 ммоль/л; діурез - 62,5±6,8 мл і 822±68 мл відповідно. Активність реніна плазми до прийому фуросеміда склала 2,7±0,05 нг/мл/год., через 1 годину - 3,3±0,13 нг/мл/год. ($p<0,01$), через 2 години - 3,1±0,08 нг/мл/год. ($p<0,05$), тобто приріст склав 19,8% і 11%. Активність калікреїна до прийому фуросеміда склала 73,9±3,3 мОд/мл, через 1 годину - 95,7±4,3 мОд/мл ($p<0,05$), через 2 години - 82,1 ±4,7 мОд/мл ($P>0,05$), відповідно збільшилась на 29,5% і 11%. Вихідний рівень ПГЕ₁ склав 1,8±0,13 нмоль/л, через 1 годину після прийому фуросеміда знизився до 1,34±0,02 нмоль/л ($p<0,05$) і відновився до 2 часу до 1,92±0,03 нмоль/л.

При ГАГ у всіх пацієнтів зберігається така ж, як і в контрольній групі, спрямованість змін АТ, діурезу, натрійурезу, реакції гуморальних систем, проте амплітуда відповіді відрізнялася значно. Рівень СДТ знизився з 101,9±5,2 мм рт.ст. до 95,6±5,1 мм рт.ст., через 1 год. і до 93,02±2,01 мм рт.ст. через 2 год. після прийому фуросеміда, при цьому у 40% хворих СДТ знизився до 2 год. більш ніж на 10%, у середньому на 11,2%, у 60% пацієнтів - менше чим на 10% (у середньому - 6,2%). Рівень натрійуреза за 1 год. до прийому фуросеміда склав 8,6±0,6 ммоль/л, протягом 2 год. після прийому - 121,7±8,8 ммоль/л, що практично не відрізнялося від контролю. Водночас, у 32% хворих виділення натрію із сечею було вище 140 ммоль/л і складало в середньому 143,4±5,6 ммоль/л, у 68% було в межах норми, складав 118,6±6,1 ммоль/л ($p<0,05$). Виділення сечі протягом 2 год. після прийому фуросеміда в загальній групі ГАГ склало 988±42 мл, проте у 44% пацієнтів воно перевищувало 1000 мл, у середньому склавши 1158±54 мл, у 56% пацієнтів діурез був нижче 1000 мл, склавши в середньому 964±62 мл ($p<0,05$). Активність реніна плазми ісходна в пацієнтів з ГАГ склала 3,2±0,27 нг/мл/год., через 1 год. після прийому фуросеміда - 5,4±0,2, нг/мл/год. ($p<0,01$), із при-

ростом 84,3%; при цьому в 45% хворих амплітуда АРП перевищила 100%, у середньому склавши 109,6%, у 55 % амплітуда була менше 100%, у середньому - 64,7% ($p<0,01$). Активність калікреїна в пацієнтів із ГАГ вихідна склала 95,2±6,4 мОд/мл, через 1 год. після прийому фуросеміда - 103,1 ±7,5 мОд/мл, через 2 год. - 127,2±7,0 мОд/мл із приростом відповідно 8,2% і 33,6%. Проте в 42% пацієнтів приріст активності калікреїна склав 12,1% до 1 год. і 12,6% до 2 год. після прийому фуросеміда, що можна позначити як монотонний тип реакції. У 58% амплітуда відповіді активності калікреїна була вірогідно більше, уклавши 25,2% і 47,1% к 1-му і 2-му часу дослідження. Динаміка концентрації ПГЕ₁ при ГАГ відрізнялася від контролю: при вихідному рівні 3,05±0,12 нмоль/л до 1 год. ПГЕ₁ збільшилася до 4,6±0,18 нмоль/л ($p<0,05$), що склало 50,8%. Проте в 38% пацієнтів ступінь збільшення перевищувала 50%, у середньому уклавши 72%, у 62% пацієнтів приріст виявився нижче 50% (у середньому - 41%).

Таким чином, у частини пацієнтів із ГАГ визначається збільшена реакція СДТ, діуреза, натрійуреза, АРП, ПГЕ₁ і монотонна реакція активності калікреїна.

Після первинного обстеження з проведенням проби з фуросемідом кожні півроку проводилися контрольні виміри АТ, при цьому пацієнт не одержував антигіпертензивної терапії і перебіг ГАГ явився природним. Через 2 роки спостереження в 28% хворих відбулася еволюція ГАГ у гіпертонічну хворобу, у 51% АТ залишився на рівні граничної, у 21% випадків відбулася нормалізація АТ. При зіставленні результатів реакції СДТ, діурезу, натрійурезу, АРП, ПГЕ₁, активності калікреїну на пробу з фуросемідом у пацієнтів із ГАГ і характером її еволюції, за 2 річний період спостереження в 89% хворих із надлишковими показниками зниження СДТ, збільшення діурезу, натрійурезу, АРП, ПГЕ₁ і монотонною відповіддю активності калікреїну відбулося прогресування ГАГ у стабільну гіпертензію.

Засіб, що заявляється, ілюструє такий випадок.

Хвора М., 22 років, госпіталізована у відділення АГ Харківського НДІ терапії 10.05.1996. При надходженні пред'являла скарги на почуття тиску в голові, головний біль при навантаженні, метеоральність перед місячними. Протягом 2-х років знає про періодичні підвищення АТ до 150/95 мм рт.ст., скарги з'явилися останній рік. Не лікувалася. В анамнезі часті простудні захворювання. Місячні з 13 років, регулярні, помірні. Батько хворий і старша сестра страждають артеріальною гіпертензією.

Об'єктивно: стан задовільний. Нормостеничної статури. Підвищеного харчування. Ріст 162 см, вага 82 кг. Шкірні покрови і слизові оболонки звичайного фарбування. У легких перкуторний тон однаковий по обидва боки, аускультативно - подих везикулярний. Тони серця ритмічні, достатньої гучності, систолічеський шум на верхівці. ЧСС 64 у хв. АТ на верхніх кінцівках 148/88 мм рт.ст., на нижніх - 160/100 мм рт.ст. Патологічних шумів у проекції крупних судин не визначається. Печінка і селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки. Периферичних набряків немає.

Консультована окулістом, невропатологом - патології не виявлено.

Клінічний аналіз крові, сечі, глюкоза крові, ліпідограма, протеїнограма, сечова кислота, мочеви-на, креатинін, калій, натрій у плазмі крові, електроліти в сечі в межах норми. Рівень клубочкової фільтрації 152 мл/хв.

ЕКГ: синусова аритмія. Полувертикальне положення електричної осі серця.

Рентгенологічески: серце не збільшене, пульсація середньої амплітуди і частоти. Аорта не ущільнена.

Ехокардіографія: ТЗСЛШд 1,2 см, ТМШП 0,82 см, КДО 72 см³, КСО 16 см³, ФВ 68%, КДТ 3,8 см.

Тетраполярна грудна реографія: гіпокінетичний тип циркуляції (CI = 2,85 л. хвил⁻¹.м²) і підвищене УПС (УПС = 816 н·с·дм⁻⁵·м⁻⁵).

Діагноз: гранична артеріальна гіпертензія.

Хворій проведена проба з фуросемідом. Початковий АТ склав 130/80 мм рт.ст. (СДТ - 96,6 мм рт.ст.), ЧСС - 68 у хв., через 1 год. після прийому 40 мг фуросеміда АТ склав 108/72 мм рт.ст. (СДТ - 84 мм рт.ст.), ЧСС - 78 у хв., через 2 год - АТ 100/74 мм рт.ст. (СДТ - 82,6 мм рт.ст.) ЧСС - 70 у хв. Відсоток зниження СДТ к 1-й год. склав 86,9%, к 2-й год. - 85,5%.

Рівень натрію в плазмі крові до прийому фуросеміда 148,6 ммоль/л, через 1 год. після прийому - 136 ммоль/л, через 2 год. - 133 ммоль/л. Рівень калію в плазмі крові - 4,6 ммоль/л, 3,9 ммоль/л, 4,1 ммоль/л відповідно. Рівень натрію в сечі за 1 год. до прийому фуросеміда - 8,9 ммоль/л, через 2 год після - 142,2 ммоль/л. Діурез за 1 год до прийому фуросеміда 62,9 мл, протягом 2 год. після - 1096 мл. Нейрогуморальні показники ісходні (через 1 год.) через 2 год. після прийому фуросеміда: АРП - 2,3/6,7/4,9 нг/мл/год.; активність

калікреїна -71,8/80,1/82,4 мОд/мл; рівень ПГЕ₁ - 4,8/7,9/3,05 нмоль/л.

Особливістю даного випадку явилася наявність чинників ризику (ОС, ГЛШ, підвищений рівень клубочкової фільтрації), виявлення за допомогою проби з фуросемідом ознак латентної затримки натрію і рідини в організмі: підвищена реакція САТ і ДАТ, збільшена амплітуда зниження натрію в плазмі, збільшення приросту натрійурезу і діурезу протягом 2-х годин після прийому фуросеміда в порівнянні з контролем, монотонна реакція активності калікреїну, збільшення АРП>100 %, рівня ПГЕ₁>70 % після прийому фуросеміда.

Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані, рекомендоване спостереження кардіолога, обмеження хлористого натрію, контроль АТ.

Через 2,5 року при повторному огляді визначене прогресування АГ із максимальним підйомом АТ до 160/100 мм рт.ст., частішанням церебральних симптомів АГ, збільшенням порушень периферичної циркуляції зі збільшенням УПС до 1025 н·с·дм⁻⁵·м⁻⁵. За даними ЭХОКГ визначене наростання ступеня ГЛШ із збільшенням ТЗСЛШ до 1,25 см, ТМШП до 0,97 см, збільшення КДТ до 4,1 см. Вищевикладене дозволило вважати, що у цій хворій відбулося прогресування ГАГ протягом 2 років, у результаті був установлений діагноз гіпертонічна хвороба І ст.

Приведене клінічне спостереження примітне тим, що в пацієнтки молодого віку з ГАГ у відповідь на прийом фуросеміда відбулося зниження СДТ, збільшення натрійурезу, діурезу, АРП, ПГЕ₁ і спостерігалась монотонна реакція активності калікреїна, що відрізняється від помірної відповіді цих показників у контрольній групі і дозволяє такий тип реагування вважати ознаками сільчутливої прогресуючої граничної АГ.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
