

УДК 616.12-008.331.1-036.11-092: 616.015

## КАЛІКРЕЇН-КІНІНОВА СИСТЕМА КРОВІ ПІД ЧАС ГІПЕРТОНІЧНОГО КРИЗУ РІЗНИХ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ВАРІАНТІВ

*Жолоб А. В., Кобільник В. І., Жолоб В. М.*

Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького,  
Медична служба Львівської залізниці

**Ключові слова:** калікреїн-кінінова система, артеріальна гіпертензія, гіпертонічний криз.

Упродовж останніх 20 років приділяється багато уваги вивченню ролі гуморальних чинників пресорної і депресорної дії у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ).

Увагу до дослідження чинників депресорної дії, зокрема калікреїн-кінінової системи (ККС), привертає висока біологічна активність кінінів та їхня участь у регуляції судинного тону, коронарного кровотоку та мікроциркуляції. У літературі є дані щодо зміни ККС крові, пов'язані з АГ [1, 3, 4]. Відомі також роботи, присвячені вивченню ККС нирок у разі АГ, однак результати цих досліджень суперечливі [13].

Як відомо, одним із проявів АГ є гіпертонічний криз, що характеризується різким підвищенням артеріального тиску (АТ) і порушенням гемодинаміки. Виявлено, що під час гіпертонічного кризу наявні значні розлади деяких показників центральної і регіональної гемодинаміки, а також гуморальні порушення [5, 7]. Встановлено збільшення вмісту адренергічних речовин у крові, однак залежність стану ККС крові від типу гіпертонічного кризу вивчено недостатньо.

Метою цієї роботи було вивчення стану ККС крові у хворих на помірну та м'яку АГ під час гіпертонічного кризу різних типів.

### Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням були 79 хворих під час гіпертонічного кризу і після його купірування. У 27 (34,2 %) осіб була м'яка АГ, у 52 (65,8 %) — помірною АГ. Серед обстежених хворих було 29 жінок і 50 чоловіків віком від 33 до 54 років. Середній вік обстежених становив  $(41 \pm 2,1)$  року, тривалість захворювання —  $(6,7 \pm 2,5)$  року. За характером перебігу [2, 6] I тип гіпертонічного кризу (гіперкінетичний) діагностовано у 22 хворих, II тип (еукінетичний) — у 41, III тип (гіпокінетичний) — у 26.

Під час кризу у хворих реєстрували ЕКГ, визначали ударний і хвилинний об'єм крові (УОК і ХОК), об'єм циркулюючої крові (ОЦК), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), середній АТ і пульс.

Брахіальний АТ вимірювали у хворих в положенні лежачи та стоячи; у них він був високим і коливався в межах від 210/120 мм рт. ст. до 260/140 мм рт. ст. Показники ККС крові визначали у плазмі. Процес звільнення брадикініну оцінювали за рівнем кініногену, його вміст визначали біологічним методом [11] в модифікації Т. С. Пасхіної, Т. П. Єгорової і співавт. [10]. Кініногеназну активність плазми крові оцінювали за рівнем сумарного калікреїну біологічним методом [8]. Здатність плазми крові руйнувати кініни визначали за активністю кініназ [12] у модифікації М. С. Суровикиної [9]. Кількісне визначення кінінів проводили біологічним методом на ізольованому розі матки шура з використанням синтетичного брадикініну фірми «Reanal» як стандарту. Для повної характеристики мобілізації кініногенезу визначали також вміст прекалікреїну, інгібітори калікреїну та початкову протамінрозщеплювальну активність плазми (ППАП).

Дослідження проведено під час гіпертонічного кризу і після його купірування. До контрольної групи увійшли 15 здорових осіб віком від 18 до 45 років.

Для статистичної обробки даних застосовували програму Excel-97. Достовірність показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Достовірною вважали різницю, якщо  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

У хворих на м'яку АГ під час кризу I типу УОК був підвищений, але дещо менше, ніж у хворих з помірною АГ ( $p > 0,05$ ). ХОК виявлено достовірно нижчим, ніж у хворих з помірною АГ. Під час кризу II і III типів ці показники істотно не відрізнялися від показників в осіб з помірною АГ. У хворих з I типом кризу ЗПОС був значно вищим, ніж у разі помірної АГ ( $p < 0,05$ ), а під час кризу II і III типів він істотно не відрізнявся від даних у хворих з помірною АГ. ОЦК під час кризу I та II типів відповідав показникам контрольної групи і був зниженим під час кризу III типу. Показники середнього АТ і пульсу у хворих з м'якою АГ під час кризу усіх типів істотно не відрізнялися від даних у хворих з помірною АГ.

У хворих з помірною АГ під час кризи I (гіперкінетичного) типу середні значення УОК і ХОК були достовірно підвищеними. Під час гіпертонічного кризи II (еукінетичного) типу ці показники були в межах норми, а для III (гіпокінетичного) типу вони були знижені. ЗПОС був незначно підвищеним у разі I типу кризи, значно збільшеним у разі II, і особливо III, типів кризи. ОЦК під час кризи I типу був у межах норми і достовірно нижчим у разі II і III типів кризи. Разом з цим під час кризи усіх типів спостерігалось збільшення середнього АТ і прискорення пульсу.

Вивчення ЕКГ виявило у 71 % хворих ознаки систолічного переобтяження лівого шлуночка серця, а у 84 % хворих — ознаки порушення коронарного кровообігу.

Отже, провідним чинником порушення гемодинаміки під час гіпертонічного кризи є значне підвищення ЗПОС і зниження серцевого викиду.

Дослідження ККС крові у хворих на помірну АГ для різних типів гіпертонічного кризи (табл. 1) виявило, що під час кризи I типу вміст прекалікреїну значно збільшений ( $p < 0,001$ ); знижений також вміст кініногену ( $p < 0,01$ ); активність калікреїну незначно підвищена ( $p > 0,05$ ), а кініназна активність майже в 2 рази вища порівняно з контрольними значеннями ( $p < 0,01$ ). Достовірно знижені ППАП, активність швидко- та повільнодіючого інгібіторів калікреїну (ШПК і ППК). Після купірування гіпертонічного кризи у хворих цієї групи вміст прекалікреїну і кініногену був незначно знижений, активність калікреїну не змінилася, а активність кініназу незначно знизилася ( $p > 0,05$ ). ППАП, активність ШПК і ППК достовірно збільшилися.

У хворих на м'яку АГ (табл. 2) під час кризи I типу виявлено незначне підвищення активності сумарного калікреїну і збільшення активності кініназу ( $p < 0,01$ ); вміст прекалікреїну і кініногену незначно знизився; знижені були також ППАП, активність ШПК і ППК. Таким чином, показники ККС крові у хворих з м'якою АГ під час гіпертонічного типу істотно не відрізнялися від даних у хворих з помірною АГ. Після купірування кризи збільшилися вміст прекалікреїну та активність ШПК і ППК, а активність кініназу дещо знизилася.

Під час гіпертонічного кризи II типу у хворих на помірну АГ вміст прекалікреїну був приблизно таким, як і у хворих із гіперкінетичним кризом, вміст кініногену був значно знижений ( $p < 0,01$ ), активність калікреїну була такою, як і в контрольній групі, а активність кініназу — дуже високою: ( $32,47 \pm 3,40$ ) нмоль брадикініну в 1 л за 1 с. ППАП, активність ШПК і ППК були достовірно знижені. Після купірування гіпертонічного кризи вміст прекалікреїну достовірно збільшився ( $p < 0,01$ ), незначно збільшився і вміст кініногену ( $p > 0,05$ ); активність

калікреїну істотно не змінилася ( $p < 0,05$ ), а активність кініназу незначно знизилася. Зросли ППАП і активність ШПК ( $p < 0,05$ ), а активність ППК значно збільшилася ( $p < 0,01$ ).

У хворих на м'яку АГ під час кризи II типу вміст прекалікреїну і кініногену також був зниженим ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  відповідно), активність калікреїну — підвищеною ( $p < 0,05$ ); активність кініназу — високою ( $p < 0,01$ ). Незначно знизилася рівень ППАП, активність ШПК і ППК. Після купірування кризи збільшився вміст прекалікреїну, зменшилася активність кініназу і збільшилася активність ШПК і ППК.

У хворих на помірну АГ під час кризи III типу вміст прекалікреїну також був значно зниженим, активність калікреїну і вміст кініногену статистично не відрізнялися від показників у осіб контрольної групи, а активність кініназу достовірно зросла ( $p < 0,01$ ). Рівень ППАП був нижчим від контрольних даних ( $p < 0,01$ ); активність ШПК знизилася значно ( $p < 0,001$ ), активність ППК — незначно ( $p > 0,05$ ). Після купірування гіпертонічного кризи активність калікреїну і вміст кініногену істотно не змінилися; збільшився вміст прекалікреїну ( $p < 0,05$ ) і відчутно знизилася активність кініназу ( $(17,45 \pm 1,50)$  нмоль брадикініну в 1 л за 1 с) порівняно з даними під час кризи ( $24,50 \pm 2,33$ ;  $p < 0,01$ ). Рівень ППАП наблизився до показників контрольної групи; помітно зросла активність ШПК ( $p < 0,01$ ). Збільшення активності ППК не було статистично достовірним ( $p > 0,05$ ).

У хворих з м'якою АГ під час кризи II типу вміст кініногену, активність калікреїну, кініназу, ППАП і ППК не відрізнялися від даних у хворих з помірною АГ; лише вміст прекалікреїну і активність ШПК були вищими. Після купірування гіпертонічного кризи незначно збільшилися вміст прекалікреїну і активність ШПК, а активність кініназу зменшилася.

Отже, незначне підвищення сумарного калікреїну характерне лише для I типу гіпертонічного кризи. У хворих під час кризи II і III типів активність калікреїну не відрізнялася від показників осіб контрольної групи. Вміст прекалікреїну був зниженим, особливо у хворих з помірною АГ. Кількість кініногену у хворих з гіпертонічним кризом I і II типів зменшилася, а у хворих з II типом відповідала нижнім показникам контролю. Закономірним для всіх хворих з гіпертонічним кризом було різке підвищення активності кініназу — ферменту, який руйнує кініни.

Невідкладна терапія під час кризи полягала у зниженні АТ (до 140/90 — 150/100 мм рт. ст.) та одночасно у зниженні активності кініназу. При цьому в усіх хворих спостерігалось збільшення вмісту прекалікреїну, а у хворих з кризом II типу незначно збільшилися активність калікреїну, ППАП, ШПК і ППК, що особливо проявилось у хворих з III типом кризи.

Таблиця 1. Показники ККС крові у хворих на помірну АГ під час гіпертонічного кризу і після його купірування (М ± m)

Показник	Період обстеження	Групи обстежених за типом гіпертонічного кризу			Контрольна група (n=15)
		I (n=26)	II (n=17)	III (n=9)	
Прекалікреїн, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	24,51 ± 3,75	36,67 ± 3,55	40,55 ± 4,91	127,40 ± 1,80
	2	42,60 ± 4,50*	61,11 ± 4,17**	63,50 ± 5,33**	
Сумарний калікреїн, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	1,57 ± 0,30	1,39 ± 0,09	1,37 ± 0,13	1,29 ± 0,04
	2	1,49 ± 0,07	1,53 ± 0,13	1,26 ± 0,07	
Кініноген, мкмоль брадикініну в 1 л	1	3,60 ± 0,22	3,51 ± 0,26	3,99 ± 0,45	4,33 ± 0,10
	2	3,75 ± 0,14	3,70 ± 0,26	3,70 ± 0,56	
Кініназа, нмоль брадикініну в 1 л за 1 с	1	33,50 ± 3,40	32,47 ± 3,40	24,60 ± 2,51	14,83 ± 0,50
	2	17,45 ± 1,50*	23,15 ± 2,79	17,45 ± 1,50**	
ППАП, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	20,27 ± 2,10	26,25 ± 4,51	33,26 ± 3,21	42,40 ± 0,50
	2	33,41 ± 3,70*	38,40 ± 3,75*	43,40 ± 3,00*	
ШПК, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	3,63 ± 0,35	7,23 ± 0,56	7,15 ± 0,70	18,00 ± 0,30
	2	6,05 ± 0,49*	9,20 ± 0,41*	12,07 ± 0,71**	
ПК, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	0,39 ± 0,05	0,42 ± 0,07	0,69 ± 0,04	1,60 ± 0,60
	2	0,77 ± 0,03**	0,88 ± 0,03**	0,90 ± 0,03**	

Примітки.

1) Період обстеження: 1 - під час кризу; 2 - після його купірування.

2) Різниця показників після купірування кризу проти даних під час кризу відповідного типу достовірна:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Таблиця 2. Показники ККС крові у хворих на м'яку АГ під час гіпертонічного кризу і після його купірування (М ± m)

Показник	Період обстеження	Групи обстежених за типом гіпертонічного кризу			Контрольна група (n=15)
		I (n=26)	II (n=17)	III (n=9)	
Прекалікреїн, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	50,31 ± 4,20	45,47 ± 5,20	69,70 ± 4,57	127,40 ± 1,80
	2	77,62 ± 4,37**	65,51 ± 4,27**	88,41 ± 5,50**	
Сумарний калікреїн, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	1,63 ± 0,17	1,50 ± 0,06	1,40 ± 0,07	1,29 ± 0,04
	2	1,52 ± 0,07	1,61 ± 0,10	1,36 ± 0,05	
Кініноген, мкмоль брадикініну в 1 л	1	3,71 ± 0,20	3,70 ± 0,27	3,88 ± 0,17	4,33 ± 0,10
	2	3,90 ± 0,10	3,83 ± 0,25	4,00 ± 0,20	
Кініназа, нмоль брадикініну в 1 л за 1 с	1	32,53 ± 2,31	35,26 ± 4,11	26,18 ± 1,56	14,83 ± 0,50
	2	27,30 ± 2,91	25,21 ± 2,66	19,33 ± 1,29	
ППАП, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	26,50 ± 2,70	37,10 ± 3,60	39,70 ± 3,42	42,40 ± 0,50
	2	31,30 ± 2,95	41,20 ± 3,17	36,41 ± 2,77	
ШПК, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	3,59 ± 0,57	5,47 ± 0,67	9,55 ± 0,76	18,00 ± 0,30
	2	6,17 ± 0,79	9,31 ± 0,49	12,44 ± 0,99	
ПК, мкмоль аргініну в 1 л за 1 хв	1	0,30 ± 0,04	0,51 ± 0,05	0,80 ± 0,09	1,60 ± 0,60
	2	0,48 ± 0,04*	0,90 ± 0,06**	0,89 ± 0,04	

Примітки.

1) Період обстеження: 1 - під час кризу; 2 - після його купірування.

2) Різниця показників після купірування кризу проти даних під час кризу відповідного типу достовірна:

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Незначна активність кінінотвірних ферментів спостерігалася лише при I типі гіпертонічного кризу, тобто у хворих з найменш вираженими порушеннями ЗПОС і найвищими показниками УОК і ХОК. При значному підвищенні ЗПОС (II і III типи гіпертонічного кризу) активації кінінотвірних ферментів не виявлено. Лише після купірування гіпертонічного кризу II типу активність калікреїну незначно зросла.

Таким чином, незначна активація або нормальна активність кінінотвірних ферментів і різке підвищення кініноруйнівних, а також зниження їхньої активності після кризу, свідчать про значення порушень ККС у розвитку гіпертонічного кризу. Очевидно, кінінази, що руйнують активні кініни, спричиняють до активації пресорних гуморальних чинників у розвитку гіпертонічного кризу. На користь цього припущення

свідчить також зниження активності кініназ після купірування гіпертонічного кризу.

Порушення активності ККС та окремих показників центральної і регіональної гемодинаміки під час гіпертонічного кризу потрібно враховувати, призначаючи раціональну терапію.

### Висновки

У переважній більшості хворих на помірну АГ під час гіпертонічного кризу виявлено гіперкінетичний тип гемодинаміки.

Усі типи гіпертонічного кризу виявляли різке

підвищення активності кініназ, що зумовлювало зниження активності кінінолітичних ферментів.

Активацію кінінолітичних ферментів виявлено лише для I типу гіпертонічного кризу, тобто у хворих з найнижчими показниками ЗПОС.

Після купірування гіпертонічного кризу одночасно із зниженням АТ знижувалася активність кінінолітичних ферментів.

Різне підвищення активності кінінолітичних ферментів під час гіпертонічного кризу і зниження їхньої активності після купірування кризу свідчить про значну роль порушень ККС у генезі кризу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гавронский С. С., Мартынюк П. Г. Влияние метеорологических факторов на частоту и тяжесть гипертонических кризов // *Врачеб. дело.*— 1982.— № 2.— С. 52—53.
2. Голиков А. П. Гипертонические кризы // *Неотложные состояния в клинике внутренних болезней.*— К.: Здоров'я, 1985.— С. 143—157.
3. Жолоб В. М., Доскач Є. З., Жолоб А. В. Медіаторні процеси як показники компенсаторних механізмів у машиністів з артеріальною гіпертензією // *Вплив людського фактора на безпеку руху на залізничному транспорті: Тез. доп. 4-ї Міжнар. конф., Львів, 25—27 верес. 2001 р.*— Харків, 2001.— С. 53—54.
4. Жолоб А. В., Доскач Є. З., Жолоб В. М. Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску у машиністів локомотивів, котрі хворіють на артеріальну гіпертензію // *Медицина залізн. трансп. України.*— 2002.— № 1.— С. 39—42.
5. Заноздра Н. С., Кришук А. А. Гипертонические кризы.— К.: Здоров'я, 1987.— 168 с.
6. Комбинированное применение альфа- и бета-адреноблокаторов с вазодилататорами при гипертонических кризах / Р. А. Пластинина, И. В. Логичева, Е. С. Беренбаум и др. // *Сов. медицина.*— 1982.— № 10.— С. 108—110.
7. Ратнер Н. А., Денисова Е. А., Смажнова Н. А. Гипертонические кризы.— М.: Медицина, 1958.— 133 с.
8. Суровикина М. С. Изменение содержания свободных кининов в плазме крови при остром воспалении // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 1973.— № 6.— С. 53—55.
9. Суровикина М. С. Биологический метод определения суммарной активности калликреина плазмы крови человека и лабораторных животных // *Лаб. дело.*— 1975.— №1.— С. 6—9.
10. Химические и биологические методы определения основных компонентов кининовой системы крови (кининогена, калликреина, ингибиторов калликреина, кининазы) / Т. С. Пасхина, Т. П. Егорова, В. П. Зыкина и др. // *Соврем. методы в биохимии.*— М., 1958.— С. 232—261.
11. Diniz C. R. Carvalho J. P. A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*— 1963.— Vol. 104.— P. 77—88.
12. Erdos E. G., Sloane E. M. An enzyme in human blood plasma that inactivates bradykinin and kallikrein // *Biochem. Pharmacol.*— 1962.— Vol. 11, N 7.— P. 585—592.
13. Wolf E., Neubaer F., Schikoza B., Albertus L. Die Behandlung des hypertensives Notfalls mit Nifedipin // *Zeitschr. fur klinische Med.*— 1985.— Bd. 40, N 10.— S. 725—727.

## **КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА**

**Жолоб А. В., Кобильник В. И., Жолоб В. М.**

В работе изучено состояние калликреин-кининовой системы крови у 79 больных во время гипертонического криза и после его купирования. Результаты исследования показали, что активация кининообразующих ферментов наблюдается только у больных с гиперкинетическим типом гипертонического криза. Активность кининообразующих ферментов возросла лишь после купирования гипертонического криза эукинетического типа. При всех типах гипертонического криза резко возросла активность киназаз — ферментов, разрушающих кинины. Их активность снизилась после купирования гипертонического криза. По-видимому, киназазы, разрушающие активные кинины, способствуют проявлению активности прессорных гуморальных факторов в развитии гипертонического криза.

Следовательно, нарушения калликреин-кининовой системы крови играют существенную роль в развитии гипертонического криза.

## **KALLIKREIN-KININ BLOOD SYSTEM WITH VARIOUS HEMODYNAMIC VARIANTS OF HYPERTENSIVE CRISIS**

**Zholob A. V., Kobilnyk V. I., Zholob V. M.**

In the article was studied the state of kallikrein-kinin blood system of 79 patients during hypertensive crisis and after its removal.

Results of the investigation have shown that activation of kinin-forming enzymes was observed only in patients with hyperkinetic types of hypertensive crisis.

Activity of the kinin-forming enzymes has increased after removal of hypertensive crisis of eukinetic type. Activity of the kininase-enzymes having destructive effect on the kinin sharply increased with the whole of the types of hypertensive crisis.

Most likely kininase, having destructive effect on the active kinins, were promoting to the manifestation of pressor humoral factors in development of hypertensive crisis.

Consequently break-downs of the kallikrein-kinin blood system play a significant part in the development of hypertensive crisis.