

ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ЕЁ РОЛЬ КАК ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

М.Э. Раджабов, Н.Х. Олимов, Ш.Ф. Одинаев

Таджикский НИИ профилактической медицины МЗ РТ; Республиканский клинический центр кардиологии

Актуальность. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире непрерывно растёт, и они становятся, подобно эпидемии, причиной смерти свыше 50% от общего числа умерших. Среди заболеваний сердца и сосудов особенно выделяется инфаркт миокарда (ИМ). Он является одним из наиболее частых проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и одной из наиболее частых причин смерти в развитых странах. В США ежегодно ИМ развивается примерно у 1 миллиона человек (American Heart Association, 1999), умирает около трети заболевших, причём около половины смертей приходится на первый час от начала заболевания. От инфаркта миокарда погибают люди, и пожилые, и среднего возраста, и часто даже совсем молодые. В настоящее время это заболевание номер один в мире, и на борьбу с ним тратятся колоссальные средства /1, 5/.

На сегодняшний день у практических врачей не существует принципиальных разногласий в выборе метода и тактики лечения больных ИБС, но в то же время вопросы профилактики и доклинической диагностики инфаркта миокарда остаются дискуссионными и малоизученными. Аспекты доклинической диагностики прединфарктных состояний сводятся к изучению систем «быстрого реагирования организма», где важная роль принадлежит калликреин-кининовой системе крови (ККС). К настоящему времени хорошо известны свойства кининов – их участие в регуляции гемодинамики, способность оказывать вазодилатирующее действие, снижать системное артериальное давление, ускорять регионарный кровоток и микроциркуляцию, их тесная и многофункциональная связь с системой свёртывания и фибринолиза, транскапиллярного обмена и др. /2, 3, 6/.

Цель исследования: оценить степень изменений показателей ККС крови у больных с различными формами ИБС.

Материалы и методы исследования. Было проведено обследование 81 пациента с ишемической болезнью сердца и проходивших стационарное лечение в Республиканском клиническом центре кардиологии. Группу больных с инфарктом миокарда составили 40 пациентов, в числе которых находилось 22 пациента с неосложнённым не Q-инфарктом миокарда, 8 - с крупноочаговым Q-инфарктом миокарда и 6 больных с осложнениями ИМ в виде отёка лёгких, кардиогенного и аритмического шока, коллапса. Группу больных ишемической болезнью сердца составили 37 пациентов со стенокардией напряжения II и III функционального класса, их средний возраст - 64,0±1,2 года. В качестве контрольной группы обследовано 25 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 47 лет. Диагноз «ИБС, инфаркт миокарда» определяли по критериям ВОЗ (1979) и с учётом ЭКГ-х изменений.

Состояние ККС крови оценивали по содержанию калликреина (КК), прекалликреина (ПКК), А-1-антитрипсина, А-2 макроглобулина биологическим методом (6). Исследование показателей ККС проводилось в динамике стационарного лечения (при поступлении на 1-3 сутки; и на 15 сутки пребывания в стационаре), причём больным стенокардией - в межприступный период.

Показатели ККС крови изучались в лаборатории биохимии НИИ профилактической медицины.

Результаты и их обсуждение. У больных стенокардией в межприступный период показатели КК и ПКК были незначительно повышены и составляли соответственно 14,38±0,32 нмоль/л; 44,3±1,7 нмоль/л, существенно не отличаясь от показателей контрольной группы. Показатели активности ингибиторов КК А-1 антитрипсина и А-2 макроглобулина также не имели достоверных различий с

контрольной группой и составляли $5,15 \pm 0,26$ ие/мл и $22,15 \pm 0,45$ ие/мл соответственно (табл. 1).

Более отчётливые изменения кининовой системы крови наблюдались у больных инфарктом миокарда - как с мелкоочаговыми, так и крупноочаговыми формами. В частности, регистрировалось почти двухкратное увеличение КК ($23,5 \pm 1,24$ нмоль/л и $28,34 \pm 1,32$ нмоль/л) по сравнению с контрольными показателями. Уровень кининообразующего фактора (ПКК) снижал соответственно при мелкоочаговом и крупноочаговом инфаркте миокарда до $25,61 \pm 0,4$ нмоль/л и $21,23 \pm 0,2$ нмоль/мл. Аналогичная картина наблюдалась по отношению к ингибиторной ёмкости, которая выражалась в снижении А-1 антитрипсина $16,45 \pm 0,31$ ие/мл и А-2 макроглобулина $3,3 \pm 0,12$ ие/мл.

Таблица 1

**Показатели калликреин-кининовой системы крови у больных ИБС
(1-3 сутки в стационаре)**

Группы	Калликреин нмоль/л	Прекалликреин нмоль/л	£-1 Антитрипсин ие/мл	£-2 Макроглобулин ие/мл
Контрольная n=25	$13,75 \pm 0,23$	$45,1 \pm 1,03$	$22,75 \pm 0,67$	$5,08 \pm 0,11$
ИБС, стенокардия n=37	$14,38 \pm 0,32$	$44,3 \pm 1,7$	$22,15 \pm 0,45$	$5,15 \pm 0,26$
Инфаркт миокарда (мелкоочаговый) n=22	$23,5 \pm 1,24^*$	$25,61 \pm 0,4^*$	$19,56 \pm 0,44^*$	$4,1 \pm 0,15^*$
Инфаркт миокарда (крупноочаговый) n=12	$28,34 \pm 1,32^*$ $P_1 < 0,001$	$21,23 \pm 0,2^*$ $P_1 < 0,001$	$16,45 \pm 0,31^*$ $P_1 < 0,001$	$3,3 \pm 0,12^*$ $P_1 < 0,001$
Инфаркт миокарда осложнённый n=6	$32,74 \pm 1,2^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,05$	$12,31 \pm 0,65^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,01$	$14,21 \pm 0,88^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$	$2,7 \pm 0,31^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$

*- достоверность по отношению к контрольной группе ($< 0,05$)

P_1 - достоверность по отношению к инфаркту миокарда (мелкоочаговый)

P_2 - достоверность по отношению к инфаркту миокарда (крупноочаговый)

Обращает внимание состояние ККС у больных инфарктом миокарда с осложнённым течением, у которых содержание КК превышает контрольные показатели почти в 3 раза, составляя $32,74 \pm 1,2$ нмоль/мл на фоне снижения активности ингибиторов КК в 2 раза - $2,7 \pm 0,31$ ие/мл. В данном случае состояние ККС в первые сутки инфаркта миокарда можно охарактеризовать как состояние «активации кининовой системы крови», о чём свидетельствуют повышенные концентрации КК, повышенное расходование ПКК и снижение ингибиторной ёмкости кининов, причём максимальная активация наблюдается в группе больных инфарктом миокарда с осложнённым течением.

На фоне проводимой адекватной терапии состояние ККС крови в динамике на 15-17 дни болезни показало, что степень активности ККС крови значительно снижается; это особенно выражено у больных с мелкоочаговым ИМ. Показатели КК достоверно понизились и составили $13,25 \pm 1,3$ нмоль/мл, уровень ПКК повысился до $42,83 \pm 0,8$ нмоль/мл. Ингибиторная активность

КК соответствовала контрольным показателям. В динамике на фоне проводимого стационарного лечения у больных ИБС, стенокардией и мелкоочаговым ИМ состояние ККС системы крови восстановилось до контрольных показателей (табл. 2).

Таблица 2

Показатели калликреин-кининовой системы крови у больных ИБС на фоне стационарного лечения (15-17 сутки в стационаре)

Группы	Калликреин нмоль/л	Прекалли- креин нмоль/л	£-1 Антитрипсин	£-2 Макрогло- булин ие/мл
Контрольная n=25	13,75±0,23	45,1±1,03	22,75±0,67	5,08±0,11
ИБС, стенокардия n=37	14,0±0,12	44,7±1,2	22,37±0,28	5,03±0,42
Инфаркт миокарда (мелкоочаговый) n=22	13,25±1,3	42,83±0,8*	21,97±0,74	5,1±0,33
Инфаркт миокарда (крупноочаговый) n=12	15,42±1,6* P1<0,001	46,1±0,4 P1<0,001	22,5±0,21* P1<0,001	4,9±0,23 P1<0,001
Инфаркт миокарда осложнённый n=6	30,45±1,3* P1<0,001 P2>0,05	23,1±0,5* P1<0,001 P2<0,01	13,97±0,67* P1<0,001 P2<0,05	2,9±0,22* P1<0,001 P2<0,05

*- достоверность по отношению к контрольной группе (<0,05)

P₁- достоверность по отношению к инфаркту миокарда (мелкоочаговый)

P₂- достоверность по отношению к инфаркту миокарда (крупноочаговый)

Положительная динамика отмечалась как со стороны клинической картины, так и показателей ККС. Показатели ККС у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда значительно улучшились и приблизились к контрольным значениям. Так, концентрация КК к 15-17 суткам составила 15,42±1,6 нмоль/мл. Концентрация ПКК достигла контрольных значений и составила 46,1±0,4 нмоль/мл. Показатели ингибиторной ёмкости также находились в пределах контрольных показателей и составили соответственно 22,5±0,21 и 4,9±0,23 ие/мл.

Анализ состояния ККС на 15-17 дни болезни показал, что к этому времени у больных ИБС с инфарктом миокарда, сопровождавшимся различными осложнениями (кардиогенный шок, отёк лёгких, и т.д.) нормализации в состоянии кининовой системы крови не наблюдается. У таких больных продолжает оставаться повышенным содержание КК, составляя 30,45±1,3 нмоль/мл. Содержание кининообразующего фактора ПКК хотя и повышается, но продолжает оставаться пониженным в 2 раза по сравнению со значениями в контрольной группе и составляет 23,1±0,5 нмоль/мл. Активность ингибиторов КК не претерпевает изменений и составляет 13,97±0,67 ие/мл и 2,9±0,22* ие/мл. Со стороны клинической картины у данной группы больных также не отмечалось улучшения клинической симптоматики, а в отдельных случаях наблюдалось прогрессирование заболевания. Подтверждением этому и служат показатели ККС крови.

Выводы

Результаты исследований свидетельствуют, что задолго до развития инфаркта миокарда у больных стенокардией регистрируется повышенная активность калликреин-кининовой системы. Это выражается в увеличении КК, снижении содержания кининообразующего компонента - прекалликреина и снижении ингибиторной ёмкости КК. Это обстоятельство позволяет отнести калликреин-кининовую систему крови к системе «быстрого реагирования» на патологические изменения в организме человека, причём степень изменения баланса кининов зависит от глубины поражения, степени ишемии миокарда и наличия осложнений. По результатам наших исследований и литературных сведений, практического врача должны настораживать состояние массивного кининогенез и значительное снижение ингибиторной активности КК, в первые дни заболевания пациента, поскольку они являются прогностически неблагоприятными признаками и могут быть следствием развития стойкой гипотензии, шока и других осложнений /2, 4, 6/.

Активацию ККС при стенокардии, инфаркте миокарда можно оценить как компенсаторную реакцию организма, направленную на регуляцию гемодинамики, микроциркуляции, реологии крови, транскапиллярного обмена и других функций. Однако такое длительное состояние ККС, которое наблюдается у группы больных с осложнёнными формами инфаркта миокарда, в конечном итоге переходит в «хроническую» форму и истощение, что особенно чётко прослеживается у таких больных. При этом нарушается универсальный механизм функционирования кининовой системы крови и многосторонняя взаимосвязь с физиологическими функциями организма, которые должны быть строго регламентированы. В таком случае не исключена вероятность нарушений системы гемодинамики, микроциркуляторного русла, транскапиллярного обмена, изменения баланса свёртывания и фибринолиза и, как следствие, - формирование серьёзных осложнений.

Сложная организация кининовой системы крови, позволяющая быстро реагировать и контролировать метаболизм, может быть использована в практической деятельности. Изменения содержания компонентов ККС крови (их быстрое и массивное образование, а также быстрое исчезновение) в процессе биохимической регуляции может быть фактором-предиктором инфаркта миокарда. В каждодневной практической деятельности врача - кардиолога исследование кининовой системы крови представляет собой весьма трудоёмкий и дорогостоящий анализ, но он вполне оправдывает себя в тактике ведения пациентов с длительными и хроническими формами стенокардии с целью доклинической диагностики инфаркта миокарда, а также профилактики этого заболевания и его осложнений с помощью своевременной и адекватной коррекции калликреин-кининовой системы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамкин Д.В., Явелов И.С. Сердечно-сосудистые рефлекторные тесты после недавно перенесённого инфаркта миокарда: связь с прогнозом заболевания // Кардиология.-2004.- Т. 44. № 3. С. 37
2. Агдулина Э.И., Сридкина Л.П., Атфулин И.А. Кининовая и ферментативная система крови у больных острым инфарктом миокарда на фоне внутрисердечной лазерной терапии // Тез. симп. «Влияние лазерного излучения на кровь».- Киев, 1989. С. 52-53
3. Винникова М.Г., Горст В.Р. Изменения калликреин-кининовой системы крови и протеолиз ингибиторных систем крови при ишемии миокарда и бактериальной интоксикации в эксперименте / Крово-лимфообращение и иммунокомпетентные органы: Сб. науч. статей – Волгоград, 1990

4. Крашутский В.В. Нарушения свёртывания крови, фибринолиза и кининогеназа, их диагностика и фармакологическая регуляция в клинике внутренних болезней: Автореф. докт дисс.- М., 1991

5. Пронив Л.Н. Автореферат канд. дисс. «Активность ККСК у больных с хронической ИБС с различными типами гиперлипидемий», Киев.-1987

6. Суrowикина М.С. Биохимические и физиологические аспекты функционирования калликреин-кининовой системы крови. «Геронтология и гериатрия» Альманах вып. 1, 2005, С. 17

7. Суrowикина М.С. К биологическим методам определения свободных кининов в периферической крови. // Бюлл. эксперимент биол. медицины. 1981. Т. 91. -№ 2. С. 214-243

Хулоса

НИШОНДИҲАНДАҶОИ СИСТЕМАИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНИ ХУН ВА НАҚШИ ОН ДАР ПЕШГҶҶИИ САКТАИ МУШАКИ ДИЛ

М.Э. Раҷабов, Н.Х. Олимов, Ш.Ф. Одинаев

Дар натиҷаҳои тадқиқот афзоиши фаъолияти системаи калликреин-кинин (СКК) дар беморони зикқи дил муддати барвақт то сар задани сактаи дил ба қайд гирифта шудааст. Ин афзоиш бо зиёдшавии калликреин-кинин, пастшавии қисмати тавлидкунандаи кинин - прекаликреин ва ғунҷоиши боздорандаи калликреин-кинин ифода меёбад.

Дар раванди танзими биокимиёвӣ тағйирёбии миқдори қисматҳои СКК-и хун (босуръат ва бисёр ташаккулёбӣ, ба зудӣ нестшавӣ), пастшавии назарраси фаъолияти боздорандаи калликреин-кинин аз рӯзҳои аввали беморӣ, омилҳои номусоиди пешгӯии сактаи мушаки дил мебошанд. Ин аломатҳои пешгӯикунандаро пастфишории дарозмуддат, садма (шок) ва ё дигар оризаҳо сабабгоранд.

Summary

INDEXES OF KALLIKREIN-KININE BLOOD SYSTEM AND ITS ROLE AS THE PREDICATOR OF DEVELOPMENT OF INFARCTION HEART ATTACK

M.E. Rajabov, N.H. Olimov, Sh.F. Odinaev

The results of investigations show that improved activity of kallikrein-kinine (KK) system is registered long before development of infarction in patients with stenocardial attack. Alterations of the components of KK-system are increasing KK, decreasing kinine-forming prekallikreine and inhibition capacity of KK. These alterations of KK-system (speed and massive forming and disappearance) in process of biochemical regulation may be the predictor of infarction of heart attack. Important decreasing inhibition activity of KK in first day of disease is negative prognostical feature as index of development of stable hypotension, shock and some other complications.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Р.Г. Сохибов

Кафедры внутренних болезней №2; пропедевтики внутренних болезней ТГМУ;
Городской медицинский центр

Актуальность. Артериальная гипертония увеличивает риск смерти от ИБС более чем в три раза. Этим объясняется тот факт, что больные с проявлениями ИБС на фоне артериальной гипертонии, даже без перенесённого инфаркта миокарда (ИМ), представляют группу высокого риска в отношении смертности от сердечно – сосудистых осложнений, причём большой удельный вес имеют случаи внезапной смерти (В.В. Кондратьев с соавт., 1997). Недостаточно изучена