**Лапшина Лариса Андріївна. Роль дисфункції гуморальних і гемодинамічних механізмів у реалізації чинників ризику, прогнозі і лікуванні артеріальної гіпертензії : Дис... д-ра наук: 14.01.11 – 2002**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Лапшина Л.А. Роль дисфункції гуморальних і гемодинамічних механізмів у реалізації чинників ризику, прогнозі і лікуванні артеріальної гіпертензії. - Рукопис**.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 - Кардіологія. - Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2001.  Проведене дослідження присвячене оцінці ролі клінічних і патогенетичних чинників ризику прогресування початкових стадій артеріальної гіпертензії (АГ) і обгрунтуванню індивідуальної медикаментозної терапії. Показано, що АГ з обтяженою спадковістю (ОС) є варіантом прискореного розвитку хвороби. Початкові стадії АГ з гіпертрофією міокарду лівого шлуночка (ГЛШ) є варіантом сильного типу адаптації, з переважанням гіперергічно-гіпертрофічних процесів з більш високою можливістю прогресуючого перебігу. Велоергометрія викликає максимальне включення вазопресорів (активності реніну, альдостерону, ПГФ2a, тромбоксану В2, ендотеліну-1) і вазодилататорів (кінінів, ПГЕ1, 6-кето-ПГФ1a, цГМФ) при пограничній АГ (ПАГ) і зниження амплітуди відповіді при гіпертонічній хворобі (ГХ) II ст. Психоемоційне навантаження при АГ, поряд з підвищеною реакцією артеріального тиску і -ендорфіну, відрізняється депресією ренін-ангіотензинової системи, кінінів, ейкозаноїдів. Критеріями виявлення сільчутливих пацієнтів при пробі з фуросемідом є ступінь зниження артеріального тиску, збільшення діурезу, натрійурезу, реакція реніну, кінінів, ейкозаноїдів. Результати 2-річного спостереження визначили чинники ризику прогресування ПАГ у ГХ: ОС, ангіопатія сітківки, гіперфільтрація, тахікардія, ГЛШ, гіперкінетичний тип циркуляції, високі рівні екскреції катехоламінів, вмісту в плазмі -ендорфіну, ПГФ2a, ТхВ2, високі або низькі значення ПГЕ1, активності реніну, калікреїну. Запропоновано використовувати функціональні та медикаментозні тести для терапії початкових стадій АГ. | |
| |  | | --- | | 1. На підставі поглибленого вивчення ролі дисфункції гуморальних систем, порушень гемодинаміки в реалізації чинників ризику АГ проведені теоретичні узагальнення і нове рішення наукової проблеми – визначені патогенетичні докази прискореного розвитку АГ з ОС, гіперергічного стану регуляторних систем при наявності ГЛШ, гуморальні і функціональні маркери прогресування ПАГ, що дозволило обгрунтувати контингент хворих РСАГ, який підлегає медикаментозній корекції. 2. РСАГ характеризуються активацією судинних адаптаційних механізмів, проявом якої є збільшення інотропної і хронотропної функцій міокарду, гіперактивність симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової, калікреїн-кінінової систем, ейкозаноїдів, ендотеліну-1, -ендорфіну, натрійуретичних субстанцій, як в умовах спокою, так і при модельованих стресах. Прогресування АГ супроводжується зниженням активності і реактивності систем швидкого реагування і наростанням ролі механізмів затримки натрію й обсягу рідини, що беруть участь у патогенезі АГ. 3. АГ з ОС у порівнянні з групами без ОС має ряд відмінностей у структурі гемодинаміки, морфофункціональних показників міокарда, нейрогуморальних систем (активація симпато-адреналової системи, зниження АРП, рівнів ПГЕ1, 6-кето-ПГФ1, активності калікреїну). Фенотипічні відмінності гуморальних чинників збільшуються при навантажувальних тестах. Динаміка зазначених порушень по мірі збільшення важкості АГ дозволяє вважати варіант АГ з ОС моделлю прискореного розвитку хвороби, що визначає значення ОС як чинника ризику прогресуючого варіанту АГ у всіх її стадіях. 4. Наявність ГЛШ при РСАГ пов'язана з більшою концентрацією таких клінічних ознак як ОС, ангіопатія судин сітківки, гіперфільтрація, надлишковими показниками гемодинаміки (серцевим індексом, реакцією ЧСС, АТ на ВЕМ, ПЕН, змінами регіонарного судинного опору), гіперреактивністю ряду нейрогуморальних чинників (адреналіну, норадреналіну, альдостерону, ПГЕ1, ПГФ2, калікреїну). Така багатофакторність процесу формування ГЛШ дозволяє обгрунтовано вважати РСАГ з ГЛШ сильним типом адаптації, з переважанням гіперергічно-гіпертрофічних процесів, що є важливими детермінантами ризику прогресуючого перебігу АГ. 5. Реакція гуморальних систем на ВЕМ свідчить про десинхронізацію вазоспастичних і вазодилататорних механізмів з найбільше вираженою їх реактивністю при ПАГ і зі значно меншою амплітудою відповіді при стабільній гіпертензії. При РСАГ з ОС реакція на ВЕМ локальних гормонів (кінінів, ейкозаноїдів) виразніше виявила генетично детерміновану дефектність цих систем. 6. Психоемоційне навантаження "інформаційна проба" у здорових викликало збалансовану активацію пресорних і депресорних чинників. При ПАГ, ГХ I ст., ГХ II ст. зниження або відсутність реакції АРП, альдостерону, кінінів, ейкозаноїдів можна позначити як астенічний тип реакції на ПЕН. Збільшення рівню -ендорфіна, як чинника стрес-лімітуючої системи, може обмежувати ефекти норадреналіну і пов'язаних з ним субстанцій. 7. Характер реакції гемодинаміки і нейрогуморальних систем при АГ на гостру пробу з фуросемідом дозволяє визначити сільчутливих пацієнтів із РСАГ і виявити об'єм-натрій-залежні механізми при стабільній гіпертензії. Критеріями позитивної реакції є ступінь зниження АТ, збільшення діурезу, натрійурезу, реакції АРП, кінінів, ейкозаноїдів на прийом фуросеміду. Ознаки участі натрій-залежних механізмів у патогенезі АГ є, по-перше, підставою для обмеження натрію в дієті і призначення діуретиків і, у по-друге, за результатами 2-річного спостереження пацієнтів з ПАГ ці критерії можна розглядати як чинники ризику прогресування ПАГ у ГХ. 8. Гостра проба з каптоприлом є своєрідним "нейрогуморальним стресом", при якому поряд з реакцією АТ відбувається включення вазопресорних і вазодилататорних систем. Відповідь АТ, альдостерона, карбоксипептидази-N відрізняється при різних стадіях АГ, при цьому кількісні зміни АРП, калікреїну, ейкозаноїдів були однотипні. Ступінь зниження АТ і відповідь карбоксипептидази-N при гострій пробі з каптоприлом можуть бути індикаторами позитивної індивідуальної чутливості до інгібіторів АПФ. 9. При природному перебігу ПАГ за результатами 2-річного спостереження з використанням математичного аналізу функції розподілу щільності імовірності визначені такі чинники ризику прогресування ПАГ у ГХ: ОС, ангіопатія сітківки, гіперфільтрація, тахікардія, стійкість підвищення АТ, гіперкінетичний тип циркуляції, ГЛШ, високі рівні добової екскреції катехоламінів, вмісту в плазмі -ендорфіну, ПГФ2, ТхВ2, високі або низькі значення АРП, ПГЕ1, активності калікреїну. 10. Результати функціональних і медикаментозних проб при РСАГ є підставою для патогенетичного вибору терапії АГ: -адреноблокаторами, --адреноблокаторами, дигідропіридинами, інгібіторами АПФ, діуретиками. | |