

616.11/15
B42

Министерство здравоохранения УССР

Днепропетровский ордена Трудового Красного Знамени
медицинский институт

На правах рукописи

Доцент А. Д. ВИЗИР

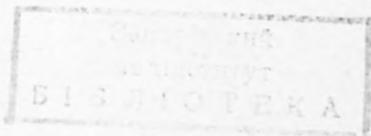
5

4 V
2

ЗНАЧЕНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
КРОВООБРАЩЕНИЯ

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук



Днепропетровск
1967

Диссертация выполнена на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета и в проблемной кардиологической лаборатории (заведующая член-корреспондент А. М. Н. СССР профессор Л. Т. Малая) Харьковского медицинского института (ректор доцент Б. А. Задорожный).

Научные консультанты: член-корреспондент А. М. Н. СССР, доктор медицинских наук, профессор Л. Т. Малая; доктор медицинских наук, профессор Е. Н. Герасимова.

Диссертация напечатана на 345 страницах машинописи, состоит из XII глав, заключения, выводов и приложения. Указатель литературы содержит 486 названий журнальных статей и монографий на русском и иностранном языках. В качестве иллюстрации приведено 109 таблиц и 40 фотографий.

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор В. Н. Дзяк.

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор К. И. Степашкина.

Доктор биологических наук, профессор П. М. Зубенко.

Дополнительный отзыв дан Киевским научно-исследовательским институтом клинической медицины имени академика Н. Д. Стражеско (директор заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор А. Л. Михнев).

Защита диссертации состоится на заседании Совета Днепропетровского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института 11 апреля 1967 года.

Автореферат разослан 10 марта 1967 года.

Проблема патогенеза и рациональной терапии хронической недостаточности кровообращения привлекает к себе внимание многих исследователей в нашей стране и за ее пределами. Несмотря на значительные достижения кардиологии за последние годы, многие вопросы, касающиеся тонких механизмов, участвующих в развитии циркуляторных расстройств, еще далеки от разрешения. Теории, придающие основную роль в нарушении компенсации аппарата кровообращения механическим факторам, не могут претендовать на состоятельность. В наше время изучение этой проблемы не мыслимо без учета ряда факторов, среди которых видное место занимают: нарушения биохимизма в миокарде, гормональные расстройства, обмен электролитов, состояние почечной гемодинамики и пр.

Наше внимание привлек альдостерон, гормон, вырабатываемый гломерулярной зоной коры надпочечников, который открыли в 1953 г. **S. R. Simon, J. F. Tait**. Основной физиологический эффект альдостерона заключается в задержке в организме натрия, путем повышенной его реабсорбции в канальцах почек. Пути, которыми осуществляется регуляция секреции альдостерона, еще полностью не изучены. Существование нейро-гуморального звена регуляции выработки альдостерона можно считать, в основном, доказанным. Если клубочковая зона надпочечников относительно независима от контроля гипофиза, то мнение о паличии в стволовой части головного мозга центра, ведающего продукцией альдостерона с помощью вырабатываемого им гормона адреногломерулотропина разделяется большинством ученых (**G. L. Farrell — 1952, G. L. Farrell, W. M. Melsaak — 1961, G. L. Farrell, A. N. Taylor — 1962**). Изменения внутрисосудистого объема жидкости также влияют на процессы продукции альдостерона надпочечниками, оказывая эффект через внутрисосудистые рецепторные поля (**V. Netravissen, H. White — 1950, E. Bojesen, H. Degn — 1961**). Возможно, что и сами

электролиты, калий в особенности, принимают в какой-то мере непосредственное участие в этом процессе (A. Falbriard, A. F. Muller, R. Neher, R. S. Mach — 1955 и др.); однако, более вероятно предположить, что воздействие их на секрецию альдостерона осуществляется в конечном итоге посредством изменения соотношений между внутри- и внеклеточной жидкостью, которые наступают в результате колебания ионного баланса. Наконец, в наше время большое внимание уделяется юктагломерулярному аппарату почек, прессорные субстанции которого являются мощными стимуляторами секреции альдостерона.

Хотя со времени выделения в чистом виде альдостерона прошло более десяти лет, многие вопросы, касающиеся его значения в клинике внутренних болезней, еще покрыты неизвестностью. Повышенная секреция натрийзадерживающего гормона выявлена при, так называемом, первичном альдостеронизме (синдроме Конна) и вторичном, который сопутствует заболеваниям почек, печени, сердечно-сосудистой системы, протекающих с отечным синдромом, а также гипертонической болезни.

Наименее изучена роль альдостерона у больных, страдающих хронической сердечно-сосудистой недостаточностью. Немногочисленные работы, посвященные этой проблеме, не вскрыли роли альдостерона в развитии нарушений компенсаторных возможностей аппарата кровообращения и содержат противоречивые выводы. Если одни исследователи находили при недостаточности кровообращения повышенную секрецию альдостерона (S.E. Gordon — 1955, E. Goldberger — 1957), то другие (W. Siegenthaler — 1961, L. L. Sanders, J. C. Melby — 1964) считают альдостеронизм непостоянным, а третьи вообще сомнительно к нему относятся, полагая, что повышение альдостерона обусловлено не увеличенной его продукцией надпочечниками, а является следствием недостаточной инактивации гормона функционально неполноценной застойной печенью (A. K. Blask — 1964). Интерпретация фактов, изложенных в работах зарубежных авторов, представляет трудности еще и в связи с тем, что большинство исследований основано на малом числе наблюдений. Не всегда представляется возможным составить правильное представление о контингенте больных, т. к. тщательная их клиническая характеристика с учетом декомпенсации подменяется зачас-

тую собирательным термином «застойная сердечная недостаточность».

В нашей стране изучением роли альдостерона в клинике внутренних болезней занималась Е. Н. Герасимова, которая показала значение этого гормона при гипертонии и ряде других заболеваний. Что же касается сердечной недостаточности, то вопросы, связанные с образованием отеков, а также механизмы гиперсекреции альдостерона, его непосредственное участие в патогенезе недостаточности кровообращения еще далеки от разрешения.

Исходя из изложенных выше предпосылок, мы поставили своей задачей изучить значение альдостерона в патогенезе хронической недостаточности кровообращения. Наблюдению подверглись 167 больных, которые вошли в состав 3-х групп. Первая из них (основная) была представлена 149 больными с недостаточностью кровообращения, во вторую и третью группы вошли 18 человек, которым, помимо определения альдостерона, проводилась венозная катетеризация сердца, а также умершие от сердечной декомпенсации, у которых прижизненная мочевая экскреция альдостерона соотносилась с электролитным составом миокарда.

Среди 149 больных было 70 мужчин и 79 женщин в возрасте от 22 до 80 лет. Расстройство кровообращения у них было обусловлено: клапанными пороками сердца ревматической этиологии (54 чел.), атеросклеротическим кардиосклерозом (41 чел.), гипертонической болезнью (24 чел.) и дистрофией миокарда, явившейся следствием хронических неспецифических заболеваний легких (30 чел.). Декомпенсацией I стадии страдали 14 больных, II «а» стадии—43, II «б» стадии—40, III стадии—22. Легочно-сердечная недостаточность I стадии была у 11 больных, II стадии у 19.

Суточная мочевая экскреция альдостерона определялась химическим методом, разработанным в Институте терапии АМН СССР профессором Е. Н. Герасимовой (1958, 1959, 1962, 1963). С целью окончательной очистки альдостерона от балластных веществ и отделения его от других гормонов была использована хроматография на бумаге с последующим применением четырех хроматографических систем (гептан-вода, Буш-В₅, Буш-С, Буш-В₃). Количественное определение альдостерона осуществлялось на спектрофотометре, путем колориметриро-

вания цветной окраски после реакции с тетразолнем синим. Изучению подвергся также обмен электролитов калия и натрия, которые определялись методом пламенной фотометрии в эритроцитах, сыворотке, моче и мышце сердца умерших. Изучались также гормоны мозгового слоя надпочечников. Были использованы гемодинамические показатели: венозное давление и у части больных зондирование правого сердца и магистральных сосудов; инструментальные методики: электрокардиография, фонокардиография, а также целый ряд биохимических исследований, применяемых с диагностической целью (белки сыворотки крови, глюкопротеиды, холестерин, лецитин, липопротеины, трансаминиаза, альдолаза и др.).

Результаты исследований позволили прийти к заключению, что хронической сердечно-сосудистой недостаточности свойственна повышенная мочевая экскреция альдостерона. Суммарное содержание гормона у всех больных с нарушением кровообращения составило, в среднем, $18 \pm 0,7$ мкг, против нормы $6 \pm 0,4$ мкг (разница статистически значима, $t > 3$). Поскольку по современным представлениям выделение с мочой альдостерона отражает состояние его секреции надпочечниками, можно утверждать, что альдостеронизм при недостаточности кровообращения реально существует и является следствием избыточной продукции гормона корой надпочечников.

Параллельно нарастанию уровня альдостерона в моче, отчетливо проявлялось его основное биологическое действие: задержка в организме натрия и потеря им калия. Наиболее демонстративно нарушения в минеральном обмене были выявлены при определении электролитов в эритроцитах. Содержание натрия в эритроцитах у больных хронической сердечно-сосудистой недостаточностью было повышено, составляя, в среднем, $43,00 \pm 1,6$ мг%, по сравнению с нормой ($28,89 \pm 0,6$ мг%), разница достоверна, $t > 3$. Эритроцитарный калий ($349,9 \pm 4,2$ мг%) в сравнении с контрольной группой здоровых ($361,6 \pm 3,5$ мг%) был значительно снижен.

По мере прогрессирования недостаточности кровообращения выделение альдостерона нарастает. Если у больных с декомпенсацией I стадии ($6 \pm 1,0$ мкг) оно не отличается от уровня у здоровых лиц контрольной группы ($6 \pm 0,4$ мкг), то при II «а» стадии ($15 \pm 1,0$ мкг), II «б» стадии ($21 \pm 1,0$ мкг) и III стадии ($28 \pm 1,3$ мкг) экскреция

альдостерона неуклонно повышается. Наряду с этим при всех стадиях сердечной недостаточности имели место нарушения минерального обмена, тождественные описанным выше для всех больных и наиболее выраженные в случаях декомпенсации II—III стадий.

Аналогичная закономерность в отношении выделения альдостерона выявлена и при легочном сердце. У этих больных экскреция с мочой натрийзадерживающего гормона ($16 \pm 1,4$ мкг) по сравнению с контрольной группой здоровых была существенно увеличена ($t > 3$, $P < 0,01$). Что касается уровня альдостерона при изолированной легочной (дыхательной) недостаточности ($8 \pm 1,1$ мкг), то он существенно от нормы не отличался. Легочно-сердечная недостаточность II стадии характеризовалась значительным повышением альдостерона ($21 \pm 1,3$ мкг).

Подтверждением того, что нарушения в электролитном обмене при недостаточности кровообращения обусловлены избыточной продукцией альдостерона, может служить полученная нами обратная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r = -0,34$) между экскрецией гормона и содержанием в эритроцитах калия, а также прямая корреляционная связь ($r = 0,64$) между выделением альдостерона и эритроцитарным натрием, выявленная у больных легочным сердцем.

Увеличению альдостерона всегда сопутствовала венозная гипертензия. Если при недостаточности кровообращения I стадии, сопровождающейся нормальной экскрецией альдостерона, венозное давление не было повышено, соответствуя в среднем $95 \pm 4,7$ мм водн. ст. (норма $93 \pm 2,9$ мм водн. ст.), $t < 2$, то у больных с декомпенсацией II «а», II «б», III стадии имела место венозная гипертензия, составившая соответственно $136 \pm 4,3$, $169 \pm 7,3$, $198 \pm 3,7$ мм водн. ст.

У больных легочным сердцем в стадии дыхательной недостаточности венозное давление соответствовало $114 \pm 7,3$ мм водн. ст. По мере нарастания правожелудочковой декомпенсации повышение его было более существенным, достигая в среднем $166 \pm 0,6$ мм водн. ст. у лиц с легочно-сердечной недостаточностью II стадии. По литературным данным (М. И. Бережницкий—1963, Н. К. Казанбиев—1965 и др.) у больных с дыхательной недостаточностью венозное давление снижено. Незначительное его повышение, обнаруженное нами в подобных наблюдениях,

по-видимому, объясняется тем, что у части больных кардио-пульмональная недостаточность находилась на грани между I и II стадиями и понижение у них сосудистого тонуса (определяющее венозную гипотонию) было минимально выражено.

Наращение мочевой экскреции альдостерона параллельно повышению венозного давления у больных с нарушенной компенсацией аппарата кровообращения, а также выявленная прямая достоверная корреляционная связь между этими показателями у 105 больных (коэффициент корреляция $r=0.6$, его ошибка 0.06) свидетельствуют о зависимости секреции альдостерона от нарушений гемодинамики. Полученные нами данные подтверждаются экспериментальными исследованиями **J. A. Luetscher, B. B. Johnson** (1954) и др., которые выявили гиперсекрецию альдостерона у собак с застойными явлениями и венозной гипертонией.

Сравнение экскреции альдостерона у больных с правожелудочковой (22 ± 0.8 мкг) и левожелудочковой (15 ± 1.1 мкг) недостаточностью показало, что более высокий уровень гормона имеет место в случаях, когда преобладает недостаточность правого сердца, которой свойственны застойные явления в большом круге кровообращения. Высокая венозная гипертония у больных с декомпенсацией по правожелудочковому типу (172 ± 4.9 мм. водн. ст.), воздействуя на внутрисосудистые рецепторные зоны, вызывает гиперсекрецию альдостерона. Что же касается альдостеронизма при левожелудочковой недостаточности, выявленного в наших наблюдениях (15 ± 1.1 мкг), то **Wolf, K. R. Koczorek, E. Buchborn** (1958), **F. Lenci** (1959) вообще отрицают такую возможность. Быть может, в системе малого круга также расположены рецепторные поля или же увеличение альдостерона зависит от скрытой недостаточности правого сердца, которая клинически еще ничем себя не проявляет.

Учитывая, что по данным литературы (**А. Г. Гинесинский—1964** и др.) альдостерон принимает участие в генезе отеков любого происхождения, мы изучали его выделение в случаях, когда недостаточность кровообращения протекала с обширными, массивными периферическими отеками. У отечных больных экскреция с мочой альдостерона была чрезвычайно высокой, достигая в среднем

$29 \pm 1,1$ мкг, против $16 \pm 0,6$ мкг. у больных с аналогичной стадией декомпенсации, но без отеков.

Изменения в минеральном обмене у больных с отеками по сравнению со случаями, когда они отсутствовали, заключались в повышении содержания натрия в эритроцитах и снижении его выделения с мочой.

Отечный синдром, как правило, сопровождался также и значительной венозной гипертонией, достигшей, в среднем, $183 \pm 5,1$ мм водн. ст. В отличие от Т. В. Аникашвили (1964) и др. авторов, которые наблюдали у больных с отеками как повышенное, так и нормальное венозное давление, в наших наблюдениях не было ни одного случая, когда бы периферические отеки не сопровождались венозной гипертонией.

Полученные данные дают основание представить участие альдостерона в генезе отечного синдрома следующим образом: нарушения гемодинамики, важным проявлением которых является и венозная гипертония, приводят к повышению секреции альдостерона надпочечниками, что в свою очередь сопровождается задержкой в организме иона натрия и сопряженной с ним воды.

Нами уже сообщалось выше мнение некоторых иностранных исследователей о ведущей роли застойной печени в возникновении высокого содержания в организме альдостерона, благодаря ее функциональной неполноценности по отношению к инаktivации гормона. С целью проверки этого предположения мы предприняли изучение альдостерона у 10 больных с тяжелой необратимой декомпенсацией, одним из проявлений которой явился кардиальный цирроз печени. Суточная экскреция альдостерона у них оказалась весьма значительной ($32 \pm 1,9$ мкг), намного превышая выделение натрийзадерживающего гормона у аналогичной группы тяжелых больных с нарушением кровообращения III стадии, у которых цирротический процесс в печени еще не был явно выражен ($25 \pm 1,3$ мкг). Следовательно, можно полагать, что наряду с истинным альдостеронизмом у больных с необратимой декомпенсацией играет роль также и пониженная инаktivация застойной печенью избыточного количества минералокортикоида, циркулирующего в крови. Что же касается взглядов А. К. Власк (1964), не признающего существования истинного альдостеронизма у больных с расстройствами

гемодинамики, то наши исследования не позволяют с этим согласиться.

Полученные нами убедительные данные об увеличенной экскреции альдостерона при начальных проявлениях сердечной недостаточности (II «а» стадия), где застойные явления в печени выражены минимально, а также при декомпенсации по левожелудочковому типу, для которой вообще не свойственен венозный застой в печени, свидетельствуют о том, что повышенная мочевая экскреция альдостерона при недостаточности кровообращения обусловлена увеличенной его продукцией гломерулярной зоной надпочечников.

Для решения вопроса, имеются ли особенности в экскреции альдостерона при отдельных заболеваниях, мы изучали ее у больных с недостаточностью кровообращения различного происхождения.

Среди 54 декомпенсированных больных клапанными пороками сердца ревматической этиологии у 36 была активная фаза и у 18 ремиссия. Об активности процесса судили на основании данных клиники, биохимических показателей и инструментальных методов исследования.

У большинства больных ревматизмом был правый тип электрокардиограммы, встречались также нарушения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. При далеко зашедшей недостаточности кровообращения имели место высокие цифры систологического показателя. На диагностических фонокардиограммах у больных митральной болезнью были зарегистрированы: систолический шум, различные варианты диастолического шума, усиление I тона, усиление или расщепление II тона на легочной артерии, щелчок открытия митрального клапана, запаздывание I тона и др.

Альдостерон мочи у декомпенсированных больных, страдающих ревматизмом, был повышен, составляя в среднем $21 \pm 1,2$ мкг. При сравнении экскреции альдостерона у больных активным ревматизмом ($20 \pm 1,9$ мкг) и в фазе ремиссии ($21 \pm 1,6$ мкг) существенной разницы не выявлено. По-видимому, решающим фактором, определяющим секрецию альдостерона, является не активность процесса, а степень выраженности застойных явлений. Так, у больных с нарушением кровообращения I—II «а» стадии средний уровень альдостерона составил $10 \pm 1,2$ мкг, II «б» стадии $21 \pm 1,2$ мкг, III стадии $28 \pm 1,6$ мкг.

Нарушение минерального обмена у больных ревматизмом также было обусловлено выраженностью недостаточности кровообращения, а не активностью воспалительного процесса в эндомиокарде. У больных в фазе ремиссии содержание в эритроцитах калия было $352,5 \pm 21,2$ мг%, натрия — $41,30 \pm 5,3$ мг%; в активной фазе, соответственно, $350,2 \pm 10,3$ мг% и $41,4 \pm 2,8$ мг%.

Подтверждением зависимости экскреции альдостерона и обмена электролитов от гемодинамических расстройств являются данные о венозном давлении, которое достигло у больных ревматическими пороками сердца $169 \pm 6,4$ мм водн. ст. (против нормы $93 \pm 2,9$ мм водн. ст.) Активный ревматизм не отражался существенно на уровне этого показателя (активная фаза — $168 \pm 7,8$ мм водн. ст.; ремиссия — $171 \pm 1,2$ мм водн. ст.).

Мочевая экскреция альдостерона изучалась также у 41 больного атеросклерозом венечных артерий II и III стадий. Для диагностики атеросклероза, помимо клинических данных, были использованы основные показатели липидного обмена: холестерин, лецитин, липопротеины, глюкопротеиды, трансминаза, альдолаза

Содержание в сыворотке крови холестерина ($184 \pm 5,9$ мг%) и лецитина ($233 \pm 14,8$ мг%) существенно не отличалось от нормы (для холестерина $181 \pm 3,8$ мг%, для лецитина $216 \pm 8,7$ мг%). У всех больных была II и III стадии атеросклероза, в то время как повышение холестерина в большей мере свойственно первой (ишемической) стадии (Л. П. Бондарь — 1959, Л. Н. Сидорова — 1959 и др.). Помимо этого на результатах отразилось и замедление синтеза холестерина застойной печенью, т. к. декомпенсация имела место у всех больных. Что касается липопротеинов, то их α фракция была снижена, составляя $31,5 \pm 1,1$ %, против $43,0 \pm 1,1$ % у здоровых ($i > 3$). β липопротеины ($68,5 \pm 1,1$ %) по сравнению с нормой ($57,0 \pm 1,1$ %) были существенно увеличены. Наши результаты совпадают с исследованиями А. Л. Мясникова, который находил повышенное содержание β — липопротеинов не только у лиц с гиперхолестеринемией, но и с нормальными цифрами холестерина. Показания дифениламиновой реакции, трансминаза и альдолаза были повышены за счет случаев с острым нарушением коронарного кровообращения.

Выделение с мочой альдостерона у всей группы больных коронарным атеросклерозом с нарушенной компенса-

цией составляло, в среднем, $12 \pm 1,1$ мкг (против нормы $(6 \pm 0,4)$ мкг). Сопоставление этих цифр с экскрецией альдостерона у больных ревматическими пороками сердца ($21 \pm 1,2$ мкг) свидетельствует о значительном увеличении гормона при ревматизме. Чтобы исключить влияние декомпенсации, мы подвергли сравнительно выделение альдостерона у больных атеросклерозом и ревматизмом, находящихся в одинаковых условиях в смысле функционального состояния сердечно-сосудистой системы. При этом выяснилось, что атеросклерозу венечных артерий сердца свойственно более низкое содержание альдостерона ($16 \pm 1,5$ мкг) по сравнению с ревматизмом ($21 \pm 1,2$ мкг). Разница статистически значима ($t > 2$, $P < 0,05$). Таким образом, при атеросклеротическом кардиосклерозе, помимо стимуляции секреции альдостерона застойной сердечной недостаточностью, происходит угнетение его продукции в надпочечниках, на что впервые указал в эксперименте на крысах **B. J. Wexler** (1961). По-видимому, это объясняется замедленным синтезом холестерина в надпочечниках (А. Л. Мясников, В. Ф. Зайцев—1962), который, как известно, является исходным субстратом для образования всех кортикостероидов, в том числе и альдостерона.

Сравнение суточной мочевой экскреции альдостерона при тромбонекротической и фиброзной стадиях атеросклероза свидетельствует об увеличении ее уровня у больных инфарктом миокарда в остром периоде (выделение альдостерона при II стадии атеросклероза соответствует $18 \pm 2,1$ мкг, при III стадии— $11 \pm 1,0$ мкг, разница достоверна, $t > 3$, $P < 0,01$). Повышение альдостерона у больных тромбонекротической стадией нельзя объяснить нарушением кровообращения, т. к. в фиброзной стадии декомпенсация была более существенной.

Для объяснения этого факта мы изучили влияние за грудинных болей на экскрецию альдостерона, сравнив ее у больных инфарктом миокарда, страдающих затяжными и мучительными болями за грудиной, с инфарктом миокарда в безболевого периоде. При этом оказалось, что выделение альдостерона при болевом инфаркте ($25 \pm 1,4$ мкг) намного превышает свой уровень в случаях, когда боли не были выражены ($16 \pm 1,7$ мкг). Разница достоверна, $t > 3$, $P < 0,01$. Таким образом, особенности выделения альдостерона у больных второй (тромбонекротической) стадией атеросклероза проявляются в стимуляции его продукции мощ-

ным неспецифическим стрессовым раздражителем, каким является ангинозная боль.

В отношении зависимости экскреции альдостерона от нарушения кровообращения при атеросклерозе имеет место закономерность, отмеченная нами ранее для других болезней, с той лишь разницей, что она при фиброзной стадии выражена в меньшей степени, а в тромбонекротической в большей, чем при других заболеваниях в связи с приведенными выше особенностями. По мере прогрессирования гемодинамических расстройств уровень гормона нарастает. Если у больных с начальными признаками декомпенсации (I стадия) альдостерон мочи составил 5 ± 0.6 мкг, не отличаясь существенно от нормы, то при II «а» стадии он был равен 14 ± 1.4 мкг, II «б» — III стадии — 16 ± 1.5 мкг.

Нарушения в обмене электролитов при коронарном атеросклерозе были обусловлены сердечной декомпенсацией и проявлялись накоплением в эритроцитах натрия (14.60 ± 3 мг⁰%, при норме 28.89 ± 0.6 мг%), снижении содержания калия (350.5 ± 7.2 мг%; норма 361.6 ± 3.5 мг⁰%).

Содержание альдостерона в моче 24 больных, страдающих гипертонической болезнью, осложненной атеросклеротическим кардиосклерозом и хронической сердечно-сосудистой недостаточностью, было повышено. При сравнении альдостерона у декомпенсированных больных атеросклерозом с гипертонией (22 ± 1.5 мкг) и без нее (12 ± 1.1 мкг) выяснилось, что гипертоническая болезнь сопровождается более существенным альдостеронизмом, который, помимо гемодинамических расстройств, по-видимому, зависит еще и от активации других систем, стимулирующих секрецию альдостерона, в частности, юктагломерулярного аппарата почек, прессорные субстанции которого являются мощными стимуляторами продукции этого гормона.

Нарушения электролитного обмена при гипертонической болезни были аналогичны описанным выше при сердечной декомпенсации различного происхождения с тем лишь различием, что у большинства больных, страдающих гипертонией, было увеличенное содержание в плазме натрия, на что обратила внимание также М. З. Майсурадзе (1956). Первоначально при гипертонической болезни альдостерон, по-видимому, реализует свое действие в стенках сосудов, способствуя накоплению в

них натрия, что приводит к уменьшению сосудистого просвета и прогрессированию гипертонии; в дальнейшем, когда начинает парастать недостаточность кровообращения, наступает перераспределение электролитов и часть их перемещается в межтканевую жидкость.

Проведенное нами изучение особенностей выделения альдостерона при недостаточности кровообращения с учетом причин и механизмов гиперсекреции этого гормона дало возможность применить антиальдостероновую терапию. Нам не удалось широко использовать в клинике, так называемые, антагонисты альдостерона из-за отсутствия их в должном количестве. Однако, сложилось мнение, что альдактон является хорошим диуретическим средством, оказывающим положительный эффект у большинства больных, резистентных к другим мочегонным препаратам. Особенно эффективно назначение альдактона в сочетании с гипотиазидом. В связи с тем, что применение альдактона не изменяло существенно образом мочевую экскрецию альдостерона, создалось впечатление, что препарат не подавляет выработку натрийзадерживающего гормона, а вытесняет его на уровне почечных канальцев, действуя по принципу конкурентного антагонизма.

Для уточнения механизма действия при недостаточности кровообращения преднизолона, он назначался 18 больным, страдающим хронической недостаточностью кровообращения, с низким, в большинстве случаев отрицательным, диурезом, в дозе 15—20 мг в сутки на протяжении от двух недель до одного месяца. К концу первой недели, на высоте терапевтического эффекта преднизолона, проявляющегося существенным нарастанием суточного диуреза, имело место значительное снижение мочевой экскреции альдостерона с $19 \pm 2,1$ мкг до $9 \pm 1,0$ мкг (разница существенная, $t > 3$, $P < 0,01$). Между суточным количеством мочи и выделением альдостерона под влиянием преднизолона выявлена высокая степень обратной корреляционной связи (коэффициент корреляции $r = -0,71$). Этим подтверждается механизм диуретического эффекта преднизолона, зависящий от угнетения выработки альдостерона корой надпочечников. Положительный результат от применения стероидных гормонов при сердечной недостаточности следует рассматривать двойко: с одной стороны—это десенсибилизирующий и противовоспалительный эффект, с другой—угнетение минералокортикоидной функ-

ции надпочечников, следствием чего является повышенное выведение из организма натрия, сопровождающееся увеличением диуреза и снижением застойных явлений.

Под влиянием сердечных гликозидов (строфантина), который назначался тяжелым больным с декомпенсацией II—III стадии и высоким уровнем венозной гипертензии, достигшей, в среднем, $177 \pm 9,0$ мм рт. ст. (норма $93 \pm 2,9$ мм рт. ст.) имело место значительное снижение экскреции альдостерона с $23 \pm 2,0$ мкг до $12 \pm 1,4$ мкг, которое сопровождалось улучшением показателей гемодинамики (снижение венозного давления, уменьшение застойных явлений). Сердечные гликозиды сами по себе не оказывают непосредственного влияния на продукцию надпочечниками натрийзадерживающего гормона. Уменьшение выделения альдостерона в процессе лечения строфантином зависит от улучшения сократительных свойств миокарда, снижения венозной гипертензии и застоя в венозной системе, где расположены рецепторы, воспринимающие сигналы к центрам, регулирующим секрецию альдостерона. Изменения в содержании альдостерона в зависимости от результатов лечения строфантином свидетельствуют о том, что даже в случаях тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности альдостеронизм в какой-то мере является обратимым.

Новурит в инъекциях назначался 14 больным с тяжелой декомпенсацией и низким диурезом. Исходный уровень альдостерона у них был значительно повышен, составляя в среднем $24 \pm 2,3$ мкг, против нормы $6 \pm 0,4$ мкг. Через сутки после внутримышечного введения 1 мл новурита, параллельно с нарастанием диуреза, отмечалось повышение мочевой экскреции альдостерона с $24 \pm 2,3$ мкг до $34 \pm 1,6$ мкг.

Что касается механизма повышенного выделения альдостерона под влиянием новурита, то его нельзя представлять как результат увеличенного мочеотделения, т. к. мы наблюдали больных с низким диурезом и чрезвычайно высокими цифрами альдостерона. Также трудно себе представить, чтобы новурит способствовал увеличенной продукции гормона надпочечниками. Объяснение этого факта следует искать в изменении объема жидкости в организме вследствие повышенного диуреза. Увеличение секреции альдостерона при уменьшении внутрисосудистой жидкости является хорошо известным фактом (V. Netravissen 1950).

Более обнадеживающие результаты могли бы быть получены при определении альдостерона в первые часы

после назначения новурита, т. к. позже, когда его диуретический эффект нарастает, на продукцию альдостерона начинают оказывать влияние описанные выше второстепенные факторы (объем внутрисосудистой жидкости). К сожалению, современные методы определения этого гормона лишают нас такой возможности. Во всяком случае натрийурия, сопутствующая диурезу после новурита, является косвенным подтверждением того, что ртутные мочегонные, очевидно, все таки угнетают секрецию альдостерона.

В своих исследованиях мы ставили задачу не только доказать значение альдостерона в развитии застойных явлений при хронической недостаточности кровообращения, но и установить непосредственное его участие в патогенезе сердечной декомпенсации. С этой целью осуществлено изучение содержания электролитов в мышце сердца погибших от декомпенсации больных, у которых при жизни определялась мочевая экскреция альдостерона.

При анализе количества электролитов в сердцах лиц, погибших скоропостижной смертью без признаков заболевания сердечно-сосудистой системы, которые составили контрольную группу, нами выявлено неравномерное содержание калия и натрия в различных отделах миокарда. В мышце левого предсердия средний уровень натрия соответствовал $175,0 \pm 2,1$ мг%, калия $146,3 \pm 2,1$ мг%. В левом желудочке соответственно $150,1 \pm 6,8$ мг% (натрий) и $307,3 \pm 11,6$ мг% (калий). В правом предсердии количество натрия было $194,4 \pm 13,7$ мг%, калия — $153,9 \pm 7,8$ мг%; в правом желудочке средние величины содержания электролитов составляли: $183,8 \pm 23,2$ мг% (натрий) и $205,5 \pm 13,2$ мг% (калий). Приведенные данные свидетельствуют, что участки сердечной мышцы, выполняющие усиленную функциональную нагрузку, содержат больше калия и меньше натрия, чем участки, подверженные меньшему мышечному напряжению (желудочки по отношению к предсердиям и левый желудочек по отношению к правому желудочку). Это согласуется с литературными данными (В. К. Сальманович—1962, Ф. Герлес, С. Даум—1957 и др.).

Что касается количественного содержания электролитов в миокарде больных, причиной смерти которых являлась сердечная недостаточность, то уровень натрия в левом предсердии ($236,0 \pm 13,4$ мг%) и в правом предсердии

($317,0 \pm 27,9$ мг%) в сравнении с нормой был достоверно увеличен. Левый желудочек ($262,5 \pm 37,9$ мг%) и правый желудочек ($230,2 \pm 24,6$ мг%) также характеризовались значительным повышением натрия. В отношении калия отмечалась некоторая тенденция к снижению. Таким образом, в предсердиях и желудочках имеет место значительное накопление натрия. Сопоставление этих данных с уровнем альдостерона в каждом отдельном случае показало, что увеличение количества натрия в различных отделах сердечной мышцы сопровождается повышенной мочевой экскрецией альдостерона. Явившись следствием альдостеронизма, грубые нарушения в электролитном обмене миокарда приводят к снижению его сократительной функции и дальнейшему нарастанию сердечной декомпенсации. Этим доказано, что альдостерон играет роль не только в патогенезе отеков, но и является весьма важным патогенетическим фактором недостаточности кровообращения вообще, вызывая тяжелые нарушения в минеральном обмене сердечной мышцы.

Нами также был использован метод зондирования правого сердца с целью выяснения зависимости между давлением в его полостях и секрецией альдостерона. Под наблюдением находилось 15 больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и хроническими неспецифическими болезнями легких без явных признаков нарушения кровообращения.

Между давлением в верхней полой вене (систолическое $7,6 \pm 0,5$ мм рт. ст., диастолическое $3,5 \pm 0,3$ мм рт. ст.) и выделением альдостерона ($7,4 \pm 0,9$ мкг), при норме $6 \pm 0,4$ мкг, выявлена прямая корреляционная связь. Коэффициент корреляции при сопоставлении альдостерона с систолическим давлением равен 0,45, с диастолическим 0,43. Эти данные представляют интерес с точки зрения уточнения некоторых механизмов, участвующих в регуляции секреции альдостерона. В 1958 году **F. C. Barter** с сотр. высказал предположение об объемных рецепторах, заложенных в правом предсердии и верхней полой вене, которые могут рефлекторно влиять на выработку альдостерона, хотя **G. L. Farrel** с сотр. (1956) и **J. O. Davis** (1961) отрицают такую возможность.

Обнаруженная нами прямая связь между выделением альдостерона и давлением в полой вене позволяет счи-

тать, что сосудистые рецепторные поля, влияющие на секрецию альдостерона, реально существуют.

В правом предсердии систолическое давление ($8,5 \pm 0,7$ мм рт. ст.) и диастолическое ($5,6 \pm 0,9$ мм рт. ст.) превышали пределы нормы (по **W. Geissler**— 1956, максимальное давление—6 мм рт. ст., минимальное—0).

Аналогичная закономерность отмечалась и по отношению к правому желудочку. Максимальное давление в нем было $53,2 \pm 9,5$ мм рт. ст. (норма 30 мм рт. ст.), минимальное $3,2 \pm 0,4$ мм рт. ст. (норма 0).

В стволе легочной артерии давление не превышало пределов нормы.

Применение корреляционного метода позволило установить прямую связь между повышенным давлением в полостях сердца и тенденцией к увеличению мочевой экскреции альдостерона. Эти данные дают возможность предположить, что альдостеронизм, по-видимому, возникает не только при выраженной декомпенсации, но в ряде случаев и намного раньше, когда застойным явлениям на периферии предшествуют лишь нарушения внутрисердечной гемодинамики.

Сопоставление белкового состава плазмы с уровнем мочевой экскреции альдостерона показало наличие обратной корреляционной связи между этими показателями у больных с далеко зашедшей декомпенсацией II «б» и III стадии. Этим подтверждается мнение **E. Bojesen, H. Degn** (1961) и др. исследователей, придающих важную роль в повышении уровня альдостерона у декомпенсированных больных уменьшению объема внутрисосудистой жидкости в результате гипопротенемии.

Пытаясь выявить взаимосвязь между минералокортикоидной функцией надпочечников и гормонами мозгового слоя, мы изучали суточную мочевую экскрецию катехоламинов у 62 больных сердечно-сосудистой недостаточностью, страдающих атеросклерозом венечных артерий сердца II и III стадии (29 чел.), пороками сердца ревматической этиологии (14 чел.), гипертонической болезнью (12 чел.) и легочным сердцем (7 чел.). Декомпенсация I стадии выявлена у 6, II «а» стадии у 27, II «б» стадии у 14, III стадии у 8 больных. Легочно-сердечная недостаточность I стадии имела место у 2 больных, II стадии— у 5.

По нашим данным для недостаточности кровообраще-

ния свойственно уменьшение экскреции норадреналина и адреналина. Общий норадреналин ($43,4 \pm 8,0$ мкг; норма $60,5 \pm 7,5$ мкг) проявляет тенденцию в этом направлении, что касается свободного норадреналина ($13,5 \pm 2,3$ мкг; норма $24,1 \pm 1,1$ мкг, $t > 3$), общего адреналина ($9,0 \pm 1,1$ мкг; норма $14,7 \pm 1,6$ мкг) и свободного адреналина ($4,8 \pm 0,6$ мкг; норма $9,5 \pm 1,3$ мкг), то их выделение с мочой значительно снижено. Полученные результаты совпадают с исследованиями **С. Pekkarinen** с сотр. (1960), которые у больных с далеко зашедшей декомпенсацией обнаружили снижение адреналина. Объяснение этого факта следует искать, по-видимому, в истощении симпатoadреналовой системы вследствие значительных гемодинамических нарушений (у подавляющего числа больных была недостаточность кровообращения II и III стадии). Неисключена также возможность, что это является защитной приспособительной реакцией организма, в какой-то степени предохраняющей миокард от отрицательного воздействия катехоламинов. Второе предположение возникло в связи с тем, что усиленное перемещение натрия из внеклеточных пространств внутрь клеток, под влиянием увеличенной продукции надпочечниками альдостерона, приводит, по мнению **W. Raab** (1942, 1943), к повышенной их чувствительности к адреналину и норадреналину. Да и сами по себе катехоламины обладают свойством увеличивать содержание в клетках натрия (**W. V. Robertson, P. Peysen** (1951)).

Установление непосредственной связи между симпатoadреналовой системой и альдостероном в условиях клиники представляется весьма сложной задачей. С нашей точки зрения основные трудности заключаются в том, что до сих пор еще недостаточно изучены функциональные связи между гормонами мозгового и коркового слоя надпочечников в физиологических условиях. Стремясь обнаружить наличие связи между катехоламинами и альдостероном, мы вычисляли коэффициент корреляции и его достоверность при различных стадиях сердечной недостаточности. Ни в одном из вариантов не была установлена достоверная прямая или обратная корреляционная зависимость между мочевой экскрецией этих гормонов. Возможно между ними существует косвенная связь или же это является следствием значительно выраженной автономности минерало-

кортикондиной функции по отношению к катехоламинам, как это имеет место по отношению к глюкокортикоидам.

Таким образом, роль альдостерона в патогенезе хронической сердечно-сосудистой недостаточности может быть представлена в следующем виде: нарушения внутрисердечной гемодинамики, сменяющиеся в дальнейшем общими гемодинамическими расстройствами, ведут к увеличению секреции альдостерона надпочечниками. По нашим данным, важными факторами, способствующими развитию альдостеронизма, являются: венозная гипертония, сосудистые рецепторные поля в верхней полой вене, воспринимающие колебания внутрисосудистого давления (нейро-гуморальное звено) и гипонатриемия. Наряду с этим, большую роль играет также юктагломерулярный аппарат почек и ряд других факторов, по которым имеются сообщения в литературе.

Явившись следствием гемодинамических расстройств, альдостеронизм приводит к нарушению электролитного обмена (увеличению в организме натрия и снижению уровня калия), что в свою очередь способствует нарастанию декомпенсации, возникновению периферических отеков и пр. Наряду с этим, значительно нарушается и обмен электролитов в миокарде (накопление в нем натрия и обеднение калием), что приводит к снижению сократительных свойств миокарда и дальнейшему прогрессированию сердечно-сосудистой недостаточности.



В Ы В О Д Ы

1. При хронической сердечно-сосудистой недостаточности имеет место увеличенная мочевая экскреция альдостерона, нарастающая по мере прогрессирования декомпенсации. У больных легочным сердцем повышенное выделение альдостерона наблюдается в случаях, когда дыхательная недостаточность осложняется легочно-сердечной.

2. Нарастание альдостерона при хронической недостаточности кровообращения сопровождается проявлением его основного биологического эффекта — задержкой в организме натрия и потерей калия. Наиболее демонстративно нарушения электролитного обмена выражены в эритроцитах. Накопление в них натрия и снижение калия обнаружено

при всех стадиях сердечной декомпенсации, хотя наиболее демонстративно это выражено у больных с далеко зашедшей декомпенсацией II «б»—III стадии. Применение метода корреляции дало возможность установить, что патология минерального обмена является следствием увеличенной экскреции альдостерона.

3. В регуляции секреции альдостерона принимают участие венозная гипертензия, нарушения внутрисердечной гемодинамики и изменения белкового состава плазмы. Клинические наблюдения о зависимости выделения альдостерона от давления в полостях правого сердца дают возможность предположить наличие в этих областях рецепторных зон, являющихся анализаторами рефлекторной системы, реагирующей на изменения внутрисосудистого объема крови.

4. Повышение мочевой экскреции альдостерона более существенно выражено у больных с преобладанием застойных явлений в большом круге кровообращения (правожелудочковая недостаточность), хронической недостаточности левого желудочка это свойственно в меньшей степени. Максимальное увеличение альдостерона обнаружено в моче у больных с массивными и обширными отеками, что подтверждает участие этого гормона в развитии отеочного синдрома. При необратимой декомпенсации с явлениями кардиального цирроза печени, помимо истинного альдостеронизма, высокий уровень натрийзадерживающего гормона в какой-то степени может зависеть также и от уменьшения инактивации его функционально неполноценной печенью, однако этот фактор нельзя признать решающим.

5. Экскреция альдостерона при отдельных заболеваниях сердечно-сосудистой системы с нарушенной компенсацией подчинена расстройствам гемодинамики, но имеет и некоторые свои особенности. Активный ревматический процесс сам по себе не оказывает существенного влияния на уровень альдостерона. У больных коронарным атеросклерозом альдостеронизм менее выражен, чем при других заболеваниях в результате снижения синтеза холестерина в надпочечниках. Тромбонекротическая стадия атеросклероза характеризуется более высоким выделением альдостерона. Основным фактором, определяющим секрецию этого гормона при инфаркте миокарда является не нарушение кровообращения, а интенсивность приступов сте-

нокардии. У больных гипертонической болезнью на выработку альдостерона оказывает влияние не только декомпенсация, но, по-видимому, и повышенная активность юктагломерулярного аппарата почек.

6. В процессе лечения больных с недостаточностью кровообращения преднизолоном происходит угнетение продукции альдостерона надпочечниками, следствием чего является повышенное выведение из организма натрия и нарастание диуреза. Применение сердечных гликозидов приводит к снижению уровня альдостерона в результате уменьшения застоя в венозной системе, где расположены рецепторы, передающие сигналы к центрам, регулирующим секрецию натрийзадерживающего гормона. Назначение ртутных мочегонных повышает выделение с мочой альдостерона на протяжении первых суток в результате уменьшения объема внутрисосудистой жидкости. Однако натрийурия, сопутствующая ртутному диурезу, дает возможность предположить, что в основе его механизма в конечном итоге лежит угнетение минералокортикоидной активности надпочечников.

7. Альдостеронизм при недостаточности кровообращения развивается вторично, в зависимости от выраженности гемодинамических расстройств (венозная гипертония и др.). Однако в период, когда под его влиянием возникают существенные нарушения минерального обмена, он становится мощным патогенетическим фактором, способствующим дальнейшему усугублению сердечной декомпенсации.

8. Изучение содержания электролитов в мышце сердца лиц, погибших от сердечной декомпенсации, показало значительное накопление в миокарде предсердий и желудочков натрия, что приводит к снижению сократительной функции миокарда и дальнейшему нарастанию декомпенсации. Установление прямой корреляционной связи между нарушениями электролитного обмена в мышце сердца и альдостероном свидетельствует о непосредственной роли последнего в патогенезе недостаточности кровообращения.

9. Результаты исследований по сопоставлению повышенного давления (особенно диастолического) в правом предсердии и желудочке с увеличенным уровнем альдо-

стерона у больных без нарушения кровообращения позволяют высказать предположение, что альдостеронизм развивается не только при выраженной декомпенсации, но в ряде случаев и намного раньше, когда имеют место лишь нарушения внутрисердечной гемодинамики.

СПИСОК

опубликованных работ, отражающих содержание диссертации

- ✓ 1. Секрция альдостерона при сердечной недостаточности. Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Доклады первой научной конференции проблемной кардиологической лаборатории Харьковского медицинского института. Харьков, 1964, стр. 58—60.
- ✓ 2. Некоторые стороны обмена катехоламинов в начальных стадиях атеросклероза. Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Доклады I научной конференции проблемной кардиологической лаборатории Харьковского медицинского института. Харьков, 1964, стр. 55—57.
- ✓ 3. Экскреция альдостерона при острой коронарной недостаточности. Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Доклады второй научной конференции проблемной кардиологической лаборатории Харьковского медицинского института. Харьков, 1965, стр. 67—70.
- ✓ 4. Альдостерон у больных сердечной декомпенсацией. Программа и тезисы докладов 7-й научной конференции Харьковского медицинского института по применению и усовершенствованию современной аппаратуры, методов исследования, диагностики и лечения в практике здравоохранения. Харьков, 1965, стр. 86—87.
- ✓ 5. Минералокортикоидная функция надпочечников (альдостерон) при сердечной недостаточности. Физиология и патология эндокринной системы. Труды I съезда эндокринологов Украины. Харьков, 1965, стр. 98—99.
- ✓ 6. Альдостерон при хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Врачебное дело, 1966, № 2, стр. 22—24.
- ✓ 7. Альдостерон у больных ревматизмом, страдающих хронической недостаточностью кровообращения. Сердечно-сосудистая патология. Сб. научных работ. Днепропетровск, 1966, стр. 124—127.
- ✓ 8. Применение преднизолона при хронической недостаточности кровообращения с учетом его влияния на экскрецию альдостерона. Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. Материалы научной конференции Харьковского медицинского института. Харьков, 1966, стр. 123—124.
- ✓ 9. Значение минералокортикоида альдостерона при легочно-сердечной недостаточности. Некоторые актуальные проблемы клиники внутренних болезней. Тезисы и рефераты областной научно-практической конференции терапевтов и кардиологов. Харьков, 1966, стр. 61—63. (Совместно с П. Т. Малой).

✓ 10. Об обмене некоторых биологически активных веществ при гипертонической болезни, осложненной коронарной недостаточностью. Гипертония большого и малого круга кровообращения. Тезисы докладов I Всесоюзного съезда кардиологов. Москва, 1966, стр. 16—17. (Совместно с Л. Т. Малой и Ю. В. Васильевым).

Материалы диссертации доложены

1. На 3-х научных конференциях Харьковского медицинского института, 1964—1965 гг.
2. На VIII съезде терапевтов УССР, 17-III-1965 г.
3. На I съезде эндокринологов УССР, 29-VI-1965 г.
4. На заседании Харьковского областного научного медицинского общества 28-X-1965 г.
5. На заседании Запорожского областного научного медицинского общества 1-XII-1966 г.
6. На I Всесоюзном съезде кардиологов 20-XII-1966 г.