

Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертонии

Ш.В. Ахадов^{1,2}, Г.Р. Рузбанова¹, Г.С. Молчанова³, Т.Г. Талалаева³, С.Н. Хорева³

¹Городская поликлиника №81 УЗ САО г. Москвы; ²Городская поликлиника №154 УЗ САО г. Москвы;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. Москва, Россия

Arterial hypertension progression and changing activity of renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems

Sh.V. Akhadov^{1,2}, G.R. Ruzbanova¹, G.S. Molchanova³, T.G. Talalaeva³, S.N. Khoreva³

¹Moscow City Polyclinics No. 81; ²Moscow City Polyclinics No. 154; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow, Russia

Цель. Изучить характер изменений активности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (САС) при прогрессировании артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 480 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Возраст больных — 18–65 лет (в среднем 52 ± 12), 102 мужчины, 378 женщин. Все больные были рандомизированы по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по методу Реберга, а также по данным радиоизотопной ренографии (РРГ), проведенной с ¹²³I-гиппураном. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом, суточная экскреция адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой — флуорометрическим методом.

Результаты. В общей группе больных с СКФ=115–135 мл/мин ПКА составила в среднем $0,53 \pm 0,06$ нмоль/л, с СКФ=80–115 мл/мин — $0,76 \pm 0,08$ нмоль/л (увеличение на 43,4%, $p < 0,05$), а при СКФ < 60 мл/мин — $0,84 \pm 0,06$ нмоль/л (увеличение на 58,5%, $p < 0,01$). Максимальный рост АРП (47,6%, $p < 0,05$), СЭА (36,6%, $p < 0,05$), СЭНА (92,4%, $p < 0,01$) отмечен у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Заключение. В ранней стадии повреждения функции почек снижается синтез норадреналина. При дальнейшем повреждении функции почек в стадии удлинения секреторной фазы РРГ и при СКФ < 80 мл/мин статистически достоверно повышается синтез адреналина и альдостерона, АРП имеет тенденцию к повышению. Более выраженная активация САС и РААС происходит при ХСН III ФК.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ренин, альдостерон, катехоламины, скорость клубочковой фильтрации.

Aim. To study the changing activity of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympatho-adrenal system (SAS) in progressing arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 480 AH patients with high cardiovascular risk, aged 18–65 years (mean age 52 ± 12 years); 102 men and 378 women. The participants were randomized by the levels of Reberg-estimated glomerular filtration rate (GFR) and the results of radio-isotope renography (RRG) with ¹²³I-hippuran. Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were assessed by the radio-immune method, and circadian excretion of adrenaline and noradrenaline (CAE, CNAE) — by the fluorometric method.

Results. In patients with GFR 115–135 ml/min, mean PAC was $0,53 \pm 0,06$ nmol/l, in those with GFR 80–115 ml/min — $0,76 \pm 0,08$ nmol/l (43,4% increase; $p < 0,05$), and in those with GFR < 60 ml/min — $0,84 \pm 0,06$ nmol/l (58,5% increase; $p < 0,01$). The maximal increase in PRA (+47,6%; $p < 0,05$), CAE (+36,6%; $p < 0,05$), and CNAE (+92,4%; $p < 0,01$) was observed in patients with chronic heart failure (CHF).

Conclusion. At the early stages of renal dysfunction, noradrenaline synthesis was decreased. Progressing renal dysfunction, with increased secretion phase of RRG and GFR < 80 ml/min, adrenaline and noradrenaline synthesis

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Gala0608@rambler.ru
Тел.: 8-916-430-47-44, 707-98-22

[^{1,2}Ахадов Ш.В. (*контактное лицо) — врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. — заместитель главного врача по лечебной работе, ³Молчанова Г.С. — с.н.с. лаборатории гормонов, ³Талалаева Т.Г. — врач-радиолог отделения радиоизотопной диагностики, ³Хорева С.Н. — врач функциональной диагностики поликлинического отделения].

significantly increased, while PRA tended to increase. In Functional Class III CHD, SAS and RAAS activation were even more pronounced.

Key words: Arterial hypertension, renin, aldosterone, catecholamines, glomerular filtration rate.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатoadреналовая система (САС) в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) занимают ведущие позиции. САС позволяет поддерживать состояние компенсации при резко меняющемся физиологическом статусе. Дезадаптационные свойства САС проявляются усилением развития гипертрофии левого желудочка, появлением несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к кардиомиоцитам (КМЦ), т. е. ишемией миокарда, что приводит к усилению некроза и апоптоза КМЦ и необратимому ремоделированию сердца, структурному изменению миокарда и сосудов, увеличению автоматизма КМЦ и возникновению опасных форм желудочковых тахикардий [1].

Благодаря экспериментам Bernard C в 1859г, стало известно о существовании тесной взаимосвязи между функцией почек и активностью САС. На фоне увеличенной симпатической активности происходит: нарушение почечной гемодинамики, связанное с вазоконстрикцией, обусловленной активацией α_1 -адренорецепторов; увеличение высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток (ЮГК); усиление реабсорбции натрия; стимуляция образования ангиотензина II (АП II). Повышение активности САС всегда сопровождается выраженной активацией медиаторов, вызывающих задержку натрия (АП II, альдостерон) и одновременной депрессией факторов, усиливающих экскрецию натрия – натрийуретических пептидов (НУП) [4]. Однако участие САС в прогрессировании нефропатии полностью не установлено. Предполагают, что на ранних этапах гипертензии САС вызывает развитие клубочковой гипертензии, тогда как на поздних стадиях, напротив, уменьшаются скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективный почечный плазмоток.

Большую роль в развитии нефропатии играет РААС. Активация РААС приводит к ряду гемодинамических и негемодинамических эффектов:

- повышение системного артериального давления (АД) посредством мощной вазоконстрикции;
- развитие клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентной артериолы;
- нарушение проницаемости стенки клубочковых капилляров, констрикция мезангиальных клеток, ведущая к уменьшению площади фильтрационной поверхности; активация факторов роста и высвобождение цитокинов; инфильтрация интерстиция иммунокомпетентными клетками;

- усиление перекисного окисления липидов [9,5].

Наступившие повреждения органов-мишеней (ПОМ) меняют нейрогормональный статус в целом. В большинстве работ изменения САС и РААС были изучены у больных с уже имеющейся хронической сердечной недостаточностью (ХСН); полученные данные оказались весьма противоречивыми, возможно из-за неоднородности выбранных групп. Что касается изменений нейрогормонального статуса у больных на разных этапах прогрессирования АГ, имеющиеся в литературе сведения недостаточны, они не полностью освещают причинно-следственную связь между выраженностью ПОМ и нейрогормональным статусом.

В настоящей работе для изучения изменений нейрогормональной активности при прогрессировании АГ были выбраны 2 варианта. В первом варианте изменения активности ренина плазмы (АРП), плазменной концентрации альдостерона (ПКА), суточной экскреции катехоламинов изучались у больных с разной продолжительностью АГ, поскольку ПОМ у больных при недостаточно активном лечении антигипертензивными препаратами (АГП) прогрессирует. Во втором варианте изучали изменения нейрогормональной активности по мере ухудшения морфофункциональной характеристики почек без учета продолжительности существующей АГ.

Материал и методы

В исследование включены 480 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2007г [10]. Возраст больных – 18-65 лет, в среднем ($M \pm m$) 52 ± 12 ; мужчин – 102, женщин – 378, среднее систолическое АД (САД) – $198,3 \pm 7,2$; среднее диастолическое АД (ДАД) – $117,0 \pm 5,4$.

Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимися менее чем за 3 мес. до начала исследования; врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью (креатинин плазмы > 160 мкмоль/л), заболеваниями печени в стадии обострения (уровень аланин-трансаминазы, аспартат-трансаминазы в ≥ 3 раз выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2 типов, симптоматической АГ.

Все больные были разделены по уровню СКФ: с нормальной СКФ ($n=206$), со сниженной СКФ ($n=248$) и больные с хронической почечной недостаточностью (ХПН) ($n=26$). Нарушения со стороны САС и РААС были

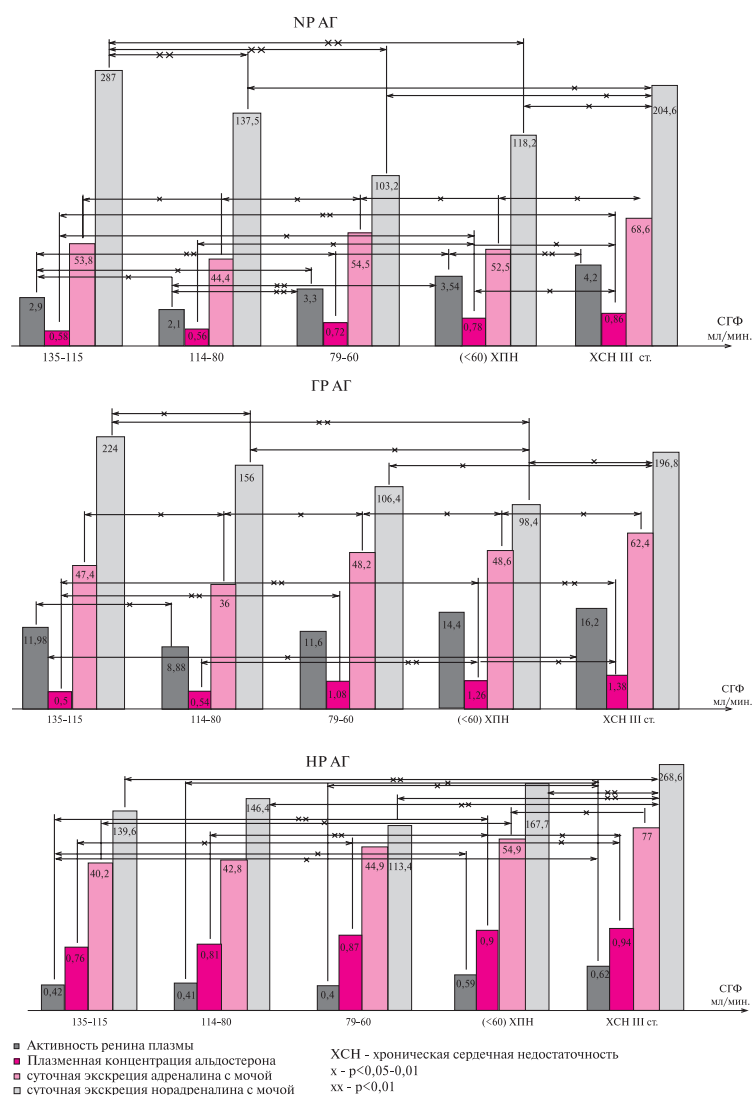


Рис. 1 Изменение АРП; нг/мл/час, ПКА; нмоль/л, СЭА и СЭНА с мочой у больных с нормо-, гипер- и низкорениновой АГ в зависимости от СКФ; мл/мин.

изучены в отдельных подгруппах больных в зависимости от уровня АРП. Были выделены следующие группы больных: низкорениновая АГ (НР АГ), норморениновая АГ (НР АГ) и гиперрениновая АГ (ГР АГ).

АРП и ПКА определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов "CJS" (Франция) в активном состоянии больных после 30 мин отдыха в положении сидя в 8-9 ч утра. За норму АРП принято 1,0-3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл или 50-230 пг/мл). Перевод единиц при расчете ПКА: нмоль/л×27,8=нг/дл; пг/мл=10×нг/дл. Отношение ПКА, определенное в нг/дл к АРП в нг/мл/час, в норме составляет 5 — 23. Уровни суточной экскреции адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) с мочой оценивали флюорометрическим методом: N адреналина — 18-33 нмоль/л, норадреналина — 150-256 нмоль/л.

Электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ) выполнены всем больным, включенным в исследование. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R [2]; путем деления

ММЛЖ на площадь поверхности тела больного определяли индекс ММЛЖ (ИММЛЖ; в г/м²). Также определяли общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС; дин×сек×см⁻⁵).

СКФ (в мл/мин) определяли по методу Реберга (N — 80-120 мл/мин). Радиоизотопную ренографию (РРГ) с ¹²³I-гиппураном использовали как скрининговый метод всем больным с экспозицией датчиков в 30 мин. Обращали внимание на симметричность показателей ренографии, время полувыведения радиоизотопа, продолжительность экскреторной фазы (N — 1,5-9 мин), характеризующей паренхиматозную функцию почек и продолжительность секреторной фазы (N — 1,4-4 мин), оценивающей состояние почечного кровотока.

На момент включения в исследование больные получали АГП различных классов, однако за 2-3 нед. до ренографии и исследования гормонов все АГП отменяли.

При статистической обработке результатов использовали компьютерные программы, предусматривающие

возможность параметрического и непараметрического анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

В работе сначала были рассмотрены изменения показателей РААС и САС в зависимости от продолжительности АГ. У больных с НР АГ при длительности АГ 10-20 лет достоверные изменения показателей РААС и САС отсутствовали, а при длительности АГ > 20 лет было отмечено существенное, почти в 2 раза, снижение СЭНА с мочой, повышение ПКА на 15,8% ($p < 0,05$). В отличие от группы НР АГ у больных ГР АГ уже во втором десятилетии отмечался рост ПКА на 53,8% ($p < 0,05$), снижение СЭНА с мочой — на 41,3% ($p < 0,01$), в 3-ем десятилетии рост ПКА составил еще больше — 88,5% ($p < 0,01$), и у всех больных имел место гиперальдостеронизм. Уровень СЭНА с мочой оставался низким, отмечался достоверный рост АРП на 37,3% ($p < 0,05$). В группе больных НР АГ с увеличением продолжительности АГ 10 — 20 лет снижение АРП составило 18,7% ($p < 0,05$), отсутствовали изменения в ПКА, синтез НА уменьшался на 29,4% ($p < 0,01$). При более длительном существовании АГ (20-30 лет) отмечалось дальнейшее снижение АРП и СЭНА на 23,8% ($p < 0,05$) и 34% ($p < 0,01$), соответственно. Таким образом, у больных, разделенных по уровню АРП, с увеличением длительности АГ отмечались снижение СЭНА и рост ПКА, максимально в группе больных ГР АГ, минимально в группе больных НР АГ, промежуточное место занимали больные НР АГ.

Каждой стадии изменений показателей экскреторной и секреторной фаз РРГ соответствовал определенный уровень СКФ. При нормальных показателях РРГ СКФ составила у женщин 115-135 мл/мин, у мужчин — 115-150 мл/мин, в среднем $122,8 \pm 9,6$ мл/мин у всех больных. У больных в период увеличения экскреторной фазы РРГ — СКФ была 80-115 мл/мин (в среднем $98,0 \pm 7,8$ мл/мин); в период удлинения секреторной фазы РРГ — СКФ составляла 60-79 мл/мин (в среднем $74,0 \pm 5,6$ мл/мин). В стадии ХПН, секреторная и экскреторная фазы РРГ существенно удлинились, ренографическая кривая становилась пологой, СКФ всегда была < 60 мл/мин и в среднем составляла $48,2 \pm 5,4$ мл/мин.

Изменения в суточной экскреции катехоламинов с мочой, АРП и ПКА по мере ухудшения функции почек у больных НР АГ, НР АГ и ГР АГ показаны на рисунке 1. У больных НР АГ на начальном этапе снижения СКФ (СКФ=115-80 мл/мин) отмечено снижение только СЭНА с мочой, и это снижение было весьма существенно — на 52,1% ($p < 0,05$). При дальнейшем снижении СКФ (увеличение секреторной фазы РРГ) имело место еще более заметное снижение СЭНА с мочой и оно составило 64% ($p < 0,01$). При СКФ=79-60 мл/мин АРП и ПКА имели тенденцию к увеличению. При

ХПН определяли рост АРП на 24,7% ($p < 0,01$), ПКА на 34,5% ($p < 0,05$). При этом СЭНА с мочой оставалась ниже, чем у больных с нормофильтрацией и отмечали тенденцию к увеличению по сравнению с пациентами, имеющими СКФ=60-79 мл/мин. Уровень СЭА с мочой при прогрессировании почечной патологии до начальной стадии ХПН не изменялся. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) III функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) имел место более существенный рост АРП, ПКА, у всех больных вновь отмечалось повышение СЭА и СЭНА с мочой. Следовательно, при ХСН III ФК рост синтеза ренина в ЮГК, связанный с существенным снижением почечного кровотока, повышал плазменную концентрацию АПГ и, вследствие этого, вызывал повышение синтеза ПКА и катехоламинов.

У больных ГР АГ при СКФ=115-80 мл/мин снижалась АРП на 35,8% ($p < 0,05$) и СЭНА с мочой на 30,4% ($p < 0,05$). В фазе СКФ=60-79 мл/мин (удлинение секреторной фазы РРГ) достоверно и более существенно повышалась ПКА на 116% ($p < 0,01$), и все больные имели гиперальдостеронизм. Продолжалось дальнейшее снижение СЭНА с мочой на 52,5% ($p < 0,01$) по сравнению с больными, имеющими нормальную СКФ. При ХПН АРП имела тенденцию к увеличению, заметно и более существенно повышалась ПКА — на 152% ($p < 0,01$) по сравнению с больными при нормальной СКФ, отмечалась самая низкая СЭНА с мочой — в среднем 98,4 нмоль/л (самый низкий показатель) среди всех больных АГ; изменения в СЭА с мочой отсутствовали. При ХСН III ФК у больных отмечены аналогичные изменения активности САС и РААС, по сравнению с больными НР АГ.

У больных НР АГ с началом удлинения секреторной фазы РРГ был отмечен рост ПКА на 14,5% ($p < 0,05$), при ХПН отмечался достоверный рост СЭА с мочой на 36,6% ($p < 0,05$), АРП повышалась на 40,5% ($p < 0,05$), ПКА на 18,4% ($p < 0,05$). В период развития ХСН III ФК по НУНА повышалась АРП на 47,6% ($p < 0,05$), ПКА — на 23,7% ($p < 0,05$) (все больные имели гиперальдостеронизм) и еще больше увеличивалась СЭА с мочой — на 36,6% ($p < 0,05$); у всех больных была отмечена гиперадrenalинурия и существенное повышение СЭНА — на 92,4% ($p < 0,01$).

Более выраженные изменения при прогрессировании почечной патологии у всех больных АГ состояли в повышении ПКА: у больных со СКФ=115-135 мл/мин ПКА составил в среднем $0,53 \pm 0,06$ нмоль/л, со СКФ=80-115 мл/мин — $0,76 \pm 0,08$ нмоль/л — увеличение на 43,4% ($p < 0,05$), а при ХПН еще больше — $0,84 \pm 0,06$ нмоль/л (увеличение на 58,5%, $p < 0,01$). У больных при СКФ < 80 мл/мин постепенно нарастал синтез ренина, в стадии ХПН он достигал статистичес-

кой достоверности. Синтез НА у больных НР АГ не имел существенных изменений до развития ХСН III ФК. С развитием ХСН III ФК отмечался его существенный рост. У больных НР АГ и ГР АГ по мере прогрессирования почечной патологии СЭНА постепенно снижалась и в стадии ХПН она стала минимальной. При ХСН III ФК вновь увеличивался синтез НА, но он оставался в пределах нормы. В начале становления АГ уровень СЭА с мочой у всех больных не отличался и имел тенденцию к росту при повышении АРП (СКФ < 80 мл/мин). Более выраженный рост СЭА имел место в начальной стадии ХПН у больных НР АГ и у всех больных с ХСН III ФК. Следовательно, у всех больных с ХСН III ФК обнаружены гипердреналинурия, гиперальдостеронизм, у большинства больных НР АГ еще и гипернордреналинурия.

Обсуждение

В настоящей работе было показано, что с увеличением продолжительности АГ и при неадекватном лечении больных АГ изменяются показатели РААС и САС и нарушается функция почек. Скорость нарушения функции почек зависит от состояния РААС и САС. У больных ГР АГ нарушение функции наступает очень рано — через 2,5 года (в среднем $4,5 \pm 2,0$ лет), у больных НР АГ — через 7 лет (в среднем $10,5 \pm 3,8$ лет), у больных НР АГ — через 11 лет (в среднем $13,5 \pm 2,6$ лет). Если длительность АГ не может объяснить причины изменения РААС и САС, то изучение характера повреждения функции почек и миокарда ЛЖ может прояснить этот вопрос.

В начале становления АГ у части больных диагностируют гиперфильтрацию. Стадия гиперфильтрации связана с ростом сердечного выброса, который может происходить двумя путями: (1) повышение нейрональной стимуляции сердца, (2) увеличение объема жидкости (преднагрузка). Гиперфильтрация связана с повышением активности САС, снижением парасимпатической активности, что приводит к усилению сократимости миокарда, однако при этом объем циркулирующей крови (ОЦК) может отставать нормальным или даже сниженным. В дальнейшем, в процессе ауторегуляции резистивных сосудов ОПСС увеличивается, снижаются ударный объем и сердечный выброс, гиперфильтрация сменяется нормофильтрацией. В экспериментальных моделях повышение прегломерулярной капиллярной резистентности защищает гломерулы от повышенного системного давления.

В стадии вазоконстрикции афферентных артериол тонус эфферентных артериол клубочков повышается, в результате чего СКФ сохраняется на относительно хорошем уровне. Однако при нормальной СКФ у ~ 20% больных было отмечено снижение почечного кровотока. Повышение тонуса эфферентных артериол, контролируемое в большей степени локальным и циркулирующим АПГ, увеличивает фильтрационную фракцию, уменьшает гидростати-

ческое давление в прекапиллярных артериолах, вследствие чего увеличивается реабсорбция натрия и воды в проксимальных канальцах нефрона. На этой стадии РРГ с I-гиппураном (который выделяется исключительно через каналы почек) свидетельствует об увеличении времени полувыведения радиоизотопа, и при этом СКФ составляет 80-115 мл/мин. Следовательно, норма СКФ, определенная по формуле Реберга, у больных АГ совпадает с фазой почечной патологии, при которой уже присутствует умеренное снижение почечного кровотока, трансформация системной гипертензии во внутрисистемную и повышение реабсорбции натрия и воды из проксимальных канальцев почек. Начиная с этой стадии, у всех больных АГ растет ОЦК. Натрий-зависимые процессы, связанные с задержкой жидкости и натрия в организме, ведут к повышенному росту НУП, в результате чего повышается внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^{2+} . В связи с увеличением внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} синтез альдостерона в надпочечниках постепенно увеличивается. Повышение ОЦК усиливает баро-волюморепторную афферентацию, что приводит к подавлению синтеза НА. Это особенно выражено у больных НР АГ и ГР АГ. При существенно выраженном подавлении синтеза НА у этих больных снижается синтез адреналина, вероятно, вследствие уменьшения трансформации НА в адреналин.

Показано, что у пациентов со стойким снижением СКФ активность САС всегда сильно повышена, и она вызывает дальнейший рост АД, усугубляя расстройства внутрисистемной гемодинамики [6]. Отмечено, что снижение активности САС происходит в начальной стадии снижения СКФ и обусловлено “эффектом гиперволемии”. При дальнейшем снижении СКФ в стадии удлинения секреторной фазы РРГ достоверно повышается ПКА, и АРП имеет тенденцию к повышению. Возможно по этой причине дальнейшее снижение синтеза катехоламинов, вызванное “эффектом гиперволемии”, останавливается. Отсутствие достоверного роста АРП в период ишемии почек можно объяснить наличием нивелирующих факторов: накоплением внутриклеточной концентрации натрия и кальция в ЮГК, повышением синтеза альдостерона. Последнее, вероятно, связано с увеличением внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} , приводящего к усилению действия плазменного АПГ на кору надпочечников.

Взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом сохраняется и на более поздних этапах. Нарушение почечной функции играет важную роль в патогенезе ХСН [7]. Существует предположение о том, что сохранность функции почек — наиболее важный фактор, определяющий компенсацию больных с недостаточностью кровообращения. Ухудшение заполнения артерий представляет собой один из механизмов, стимулирующих задержку почками натрия и жидкости. Одновременно происходит нейрогуморальная активация с увеличением активности РААС и САС, высвобождением вазопрессина и увеличением

продукции эндотелина [8]. Уже на ранних стадиях ХСН отмечаются нарушения функции почек со снижением функционального почечного резерва. По мере развития болезни происходит прогрессирующее уменьшение почечного плазматочка и СКФ. По некоторым данным показатели нарушенной функции почек являются более важными предикторами сердечно-сосудистой смертности, чем параметры сердечной деятельности (фракция выброса и ФК ХСН (НУНА) [3,7,8].

Прогрессивное снижение почечного кровотока приводит к изменению нейрогормональной активации. Она особенно выражена у больных с ХСН III ФК — повышение АРП, ПКА и СЭА с мочой становится статистически достоверным, СЭНА имеет тенденцию к увеличению. Этим больным характерен высокий ИММЛЖ ($248,6 \pm 43,2$ г/м²) и увеличенное ОПСС ($3642,4 \pm 462$ дин×сек×см⁻⁵). Высокая постнагрузка и продолжающееся снижение сократительной функции миокарда ЛЖ снижают ударный объем. А снижение ударного объема и рост синтеза АТII в связи с ишемией почек у всех больных способствуют активации САС. Повышение активности САС и РААС и гипертрофическое ремоделирование миокарда ЛЖ, задержка натрия и воды в организме способствуют в дальнейшем развитию систолической СН. Снижение ФВ < 50% отмечено у 16,4% больных до развития ХПН.

Стадия ХПН характеризуется потерей 30-40% функционирующих нефронов. На этой стадии происходит дальнейшее увеличение экскреции катехоламинов с мочой, ПКА, АРП. Следовательно, ухудшение почечного кровотока и вследствие этого увеличение содержания АТII, способствуют повышению синтеза катехоламинов и альдостерона. Нейрогормональная активация, включающая повышенный синтез катехоламинов, альдостерона и АТII (нейрогормональная модель), растущая задержка в организме натрия и воды в результате повреждения функции почек и гипертрофическое ремоделирование миокарда ЛЖ (кардиоренальная модель) вместе объясняют основные причины прогрессирования АГ и ХСН.

Литература

1. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Press* 2001; 10: 288-98.
2. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55(4): 613-8.
3. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-10.
4. Jooles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. *Hypertension* 2004; 43: 699-706.
5. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Role of immunocompetent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int* 2001; 59: 1626-40.
6. Rump C, Amann K, Orth S, Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1735-48.
7. Ruilope LM. Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2001; 14: 213S-7.
8. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
9. Sharma AM. Renal involvement in hypertensive cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5: F12-8.
10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology; 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 1105-87.

Практическое значение настоящей работы заключается в том, что, зная степень повреждения функции почек, можно выбрать оптимальную терапию, для устранения поврежденной функции почек и подавления активности нейрогормональной системы одновременно. В работе не изучалось влияние антигипертензивной терапии на рассматриваемые параметры, по характеру изменения функции почек и гормонов в период прогрессирования АГ можно считать целесообразной следующую тактику. В стадии гиперfiltrации целесообразно применение препаратов, блокирующих повышенную активность САС, а в период снижения СКФ более предпочтительно назначать препараты, блокирующие РААС и ведущие к восстановлению внутрисердечной гемодинамики. При ХСН III ФК и ХПН показана комплексная блокада РААС и САС и устранение нарушенной функции почек.

Выводы

В период становления АГ нейрогормональная активность генетически детерминирована, а с повреждением функции почек происходит определенная последовательность изменений активности и РААС и САС. В ранней стадии повреждения функции почек снижается синтез НА. Это снижение более выражено у больных ГР АГ и НР АГ, в меньшей степени при НР АГ. При дальнейшем повреждении функции почек в стадии удлинения секреторной фазы РРГ и СКФ < 80 мл/мин статистически достоверно повышается синтез адреналина и альдостерона, АРП имеет тенденцию к повышению. При ХСН III ФК достоверно повышается синтез ренина, СЭА и СЭНА с мочой становится максимальной, и происходит дальнейший рост ПКА. При развитии ХПН продолжается увеличение синтеза ренина, в результате чего повышается синтез катехоламинов и альдостерона и активность РААС и САС становится максимальной.

Поступила 17/03-2009