

Ж.В. Нефедова, М.К. Соболева*Новосибирский государственный медицинский университет,
Кафедра педиатрии лечебного факультета,
г. Новосибирск*

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ, ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН И СЕКРЕЦИЮ КОРТИЗОЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В работе представлены результаты исследования состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), электролитного обмена и секреции кортизола у 150 детей и подростков в возрасте от 11 до 18 лет с артериальной гипертензией различного генеза до и в ходе применения эналаприла. Представленные результаты свидетельствуют о том, что у детей и подростков с гипоталамическим синдромом и эссенциальной гипертензией эналаприл нормализует не только повышенное АД, но восстанавливает до нормальных значений показатели РААС и уровень ионов натрия плазмы крови.

Таким образом, важным опорным критерием при назначении гипотензивной терапии является оценка функционального состояния РААС, определяющая выбор препарата в зависимости от подавления или стимуляции активности ренина плазмы крови. В этой связи представляет интерес применение ИАПФ (эналаприла) у детей и подростков, имеющих гиперрениновую форму АГ.

Артериальная гипертензия (АГ) является серьезной медицинской проблемой XXI века. Это связано не только с увеличением частоты заболевания, но и с тем, что АГ – фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, которые лидируют во всем мире по частоте летальных исходов [1]. Выработка адекватных мероприятий по диагностике, профилактике и лечению этой социально-значимой патологии является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. По сведениям различных авторов, в популяции детей и подростков АГ регистрируется с частотой от 2 до 25 % [2, 3], при этом АГ протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику и своевременное лечение [3]. Артериальное давление остается повышенным у 33-42 % подростков, у 17-25 % АГ приобретает прогрессирующее течение и в дальнейшем возможно формирование гипертонической болезни [2].

Ведущая роль нейрогормональных факторов в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы подтверждена результатами многочисленных исследований [4, 5]. Длительно существующий дисбаланс компонентов нейрогормональной системы – фактор

риска развития и прогрессирования АГ [4]. Известно, что при гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возникает вазоконстрикция сосудов, повышается общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшается скорость почечной фильтрации и почечного кровотока, происходит активация глюкокортикоидной функции коры надпочечников, задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, что приводит к повышению артериального давления (АД) [6]. Кроме этого, при длительной активации РААС происходит повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза [7, 8]. Повышение уровня компонентов РААС в плазме крови сопровождается достоверным увеличением риска смерти кардиологических больных. Поэтому при выборе медикаментозной терапии необходимо учитывать влияние на активность показателей данной системы. В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются не только базовыми препаратами терапии артериальной гипертензии различного генеза, но средствами, нормализующими активность РААС.

В педиатрии, на наш взгляд, эти важные вопросы до настоящего времени изучены недостаточно, что и послужило основанием для изучения особенностей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и секреции кортизола у детей и подростков с АГ различного генеза до и в ходе применения представителя ИАПФ — эналаприла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 150 больных в возрасте от 11 до 18 лет, средний возраст составил $14,7 \pm 1,6$ лет (среди них, 51 девочка и 99 мальчиков). Контрольную группу составили 97 здоровых детей и подростков аналогичного возраста (средний возраст — $14,3 \pm 1,4$), у которых регистрировались нормальные показатели артериального давления (АД) и отсутствия АГ у родственников первой линии родства.

У 75 % пациентов АГ возникла в пубертатном возрасте, на момент обследования больных продолжительность АГ составила, в среднем, $1,5 \pm 0,2$ года, с колебаниями по группам от 12 месяцев до 3-4 лет. У всех обследованных наблюдался отягощенный наследственный анамнез по развитию АГ у родственников и в 90,9 % случаев родственники наших больных имели случаи сердечно-сосудистых осложнений АГ (инсульты, инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии и др.).

Диагноз АГ у детей и подростков был установлен на основании критериев, предложенных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [9], выделение патогенетических форм осуществлялось в соответствии с существующими рекомендациями [9, 10].

Первая группа обследованных — 100 больных с АГ на фоне гипоталамического синдрома (ГС), возникновение которого впервые было зарегистрировано в пубертатном периоде жизни. При этом, у большинства детей он был связан с перенесенными травмами центральной нервной системы, стрессами, реже — частыми носоглоточными инфекциями. Клиническими проявлениями этого синдрома были: увеличение роста, массы тела, на кожных покровах трофические изменения: фолликулит, стрии от бледно-розовых до розово-фиолетовых в области живота, бедер, что сочеталось с гиперпигментацией естественных складок, нарушение терморегуляции. Показатели АД у 25 % обследованных соответствовали высокому нормальному уровню САД ($124,4 \pm 3,4$ мм рт. ст.) и ДАД ($86,9 \pm 2,4$ мм рт. ст.), в остальных случаях САД и ДАД достигали уровня, превышающего 95-го перцентиля ($146,8 \pm 3,1$ мм рт. ст. и $89,7 \pm 2,6$ мм рт. ст., соответственно) [9].

Вторая группа больных — 50 случаев документированной эссенциальной гипертензии (ЭГ). В этой группе пациентов был исключен вторичный генез развития АГ. При этом у всех больных данной группы документирован отягощенный наследственный анамнез по развитию АГ по материнской линии. По-

казатели АД соответствовали уровням систолического ($155,6 \pm 5,6$ мм рт. ст.) и диастолического ($90,6 \pm 4,2$ мм рт. ст.) артериального давления, превышающие значения 95-го перцентиля для соответствующего пола, возраста и роста [9].

Медикаментозную терапию эналаприлом получили 123 пациента в соответствии с существующими рекомендациями [9]. При назначении гипотензивного препарата учитывали величины АД (показатели систолического и/или диастолического АД при трехкратном измерении превышали пограничный уровень, что соответствовало значениям выше 95 перцентиля с учетом пола, возраста и роста пациентов), длительность течения АГ в этих группах пациентов, а также отсутствие положительного эффекта от применения немедикаментозных способов коррекции и отсутствие положительного эффекта от приема β -адреноблокаторов на амбулаторном этапе ведения. Прием эналаприла осуществляли 2 раза в сутки в дозе 0,1-0,3 мг/кг. Стойкая нормализация показателей АД регистрировалась в большинстве случаев на 5-7 день терапии.

О состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и о влиянии ее на электролитный обмен и секрецию кортизола до и после назначения эналаприла судили при использовании следующих методов обследования: концентрации ренина, ангиотензина I, альдостерона в плазме крови, уровень кортизола определялся радиоиммунным методом, уровни калия и натрия в сыворотке крови — с помощью электролитного анализатора. Уровень ренина определялся в базальных условиях, остальные исследования — в утренние часы натощак, после 30 минут физической активности.

Для математической обработки полученного материала были использованы методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), среднего квадратичного отклонения (s), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий выборок оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t). Степень связи между изучаемыми признаками определялась на основании коэффициента корреляции (r) по способу квадратов К. Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исходных показателей (до назначения эналаприла) состояния РААС, электролитного обмена крови и секреции кортизола в зависимости от клинко-патогенетической формы АГ выявили важные закономерности (табл. 1).

В первой группе обследованных — пациенты с ГС имели повышение активности всех показателей РААС в 1,5 раза, по сравнению с контрольными значениями. При этом закономерно было повышение уровня ионов натрия в сыворотке крови ($p < 0,05$), показатели ионов калия не отличались от контроля. Секреция кортизола в данной группе не была изменена.

По группе больных с ЭГ выявили аналогичные изменения: повышение активности РААС, напряженность электролитного обмена (повышение уровня ио-

Таблица 1

Показатели состояния РААС, электролитного обмена и секреции кортизола в зависимости от формы АГ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 97)	ГС (n = 100)	ЭГ (n = 50)
Ренин, нг/мл/ч	0,76 ± 0,01	1,3 ± 0,03 ¹	1,45 ± 0,036 ¹
Ангиотензин I, нг/мл	16,1 ± 1,3	24,3 ± 3,6 ^{1,2}	43,6 ± 4,8 ¹
Альдостерон, нмоль/л	0,75 ± 0,03	1,23 ± 0,02 ¹	1,27 ± 0,02 ¹
Кортизол, нмоль/л	267,7 ± 40,5	288,9 ± 32,5	297,7 ± 56,4
Калий, ммоль/л	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,3
Натрий, ммоль/л	142,4 ± 2,7	152,4 ± 1,7 ¹	157,9 ± 1,8 ¹

Примечание: $p < 0,05$ ¹ - при сравнении показателей с контрольной группой; ² - при сравнении показателей у больных с ГС и ЭГ; здесь и в таблице 2: РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ГС - гипоталамический синдром; ЭГ - эссенциальная гипертензия.

нов натрия в сыворотке крови и не отличающиеся от контроля значения ионов калия), при неизменной секреции кортизола плазмы крови.

При сравнении изучаемых показателей у пациентов с ГС и ЭГ наблюдалась следующая закономерность: уровень активности ренина плазмы крови был практически идентичен в обеих группах. Концентрация ангиотензина I была достоверно выше (в 2 раза) у больных с ЭГ. Это может быть объяснено тем, что у лиц с ЭГ есть точечные мутации ангиотензинового гена — M235T (замена метионина на треонин в 235-й позиции) [11]. Уровень альдостерона у пациентов с ГС и ЭГ и контролируемые им концентрации электролитов (ионы натрия и калия) в сыворотке крови в этих группах не различались ($p > 0,05$).

Нами был проведен анализ корреляционной зависимости уровня АД и показателей РААС от показателей электролитного обмена и значений кортизола плазмы крови в изучаемых группах. У больных с ГС отмечена достоверная корреляционная зависимость уровня САД и уровня ренина ($r = 0,21$, $p < 0,05$), а также с концентрацией в плазме крови альдостерона ($r = 0,30$, $p < 0,05$). Среди пациентов с ЭГ выявили достоверную прямую корреляционную зависимость уровня ДАД ($r = 0,24$, $p < 0,05$) и ренина, а с концентрацией ангиотензина I ($r = 0,30$, $p < 0,05$), а также концентраций в плазме крови ангиотензина I и ионов натрия ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

Таким образом, в группах с ГС и ЭГ уже на ранних этапах развития АГ обнаруживаются повышение активности РААС, напряженность электролитного обмена крови (увеличение уровня ионов натрия в сыворотке крови) и отсутствие изменений в процессе секреции кортизола, что может являться показателем для использова-

ния в качестве гипотензивного препарата ИАПФ (эналаприла) у этих пациентов.

Вышеуказанные показатели мы оценивали в ходе применения эналаприла. Выявили, что уже к 14 дню лечения эналаприлом наблюдается восстановление до нормальных значений показателей РААС и уровня ионов натрия плазмы крови (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты свидетельствуют о том, что у детей и подростков с ГС и ЭГ уже на ранних этапах развития АГ обнаруживаются повышение активности РААС, напряженность электролитного обмена крови (увеличение уровня ионов натрия в сыворотке крови) и отсутствие изменений в процессе секреции кортизола, что может являться показателем для использования в качестве гипотензивного препарата ИАПФ (эналаприла) у этих пациентов. Нами показано, что эналаприл у наших обследованных нормализует не только повышенное АД, но восстанавливает до нормальных значений показатели РААС и уровень ионов натрия крови.

Таким образом, важным опорным критерием при назначении гипотензивной терапии должна являться оценка функционального состояния РААС, определяющая выбор препарата в зависимости от подавления или стимуляции активности ренина плазмы крови. В этой связи представляет интерес применение ИАПФ (эналаприла) у детей и подростков, имеющих гиперрениновую форму АГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кобалава, Ж.Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы /Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. – М., 2004. – 244 с.
2. Леонтьева, И.В. Лекции по кардиологии детского возраста /Леонтьева И.В. – М., 2005. – 535 с.
3. Цыгин, А.И. Артериальная гипертензия у детей /Цыгин А.И. //Рус. мед. журнал. – 1998. – № 9(69). – С. 18-21.
4. Мареев, В.Ю. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях /Мареев В.Ю. //Практикующий врач. – 2000. – № 18. – С. 23-24.
5. Минушкина, Л.О. Активность ренин-альдостероновой системы и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у

Таблица 2 Показатели состояния РААС, электролитного обмена и секреции кортизола у больных с АГ в ходе лечения эналаприлом ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n = 97)	ГС (n = 83)		ЭГ (n = 40)	
		до лечения	14-й день	до лечения	14-й день
Ренин, нг/мл/ч	0,76 ± 0,01	1,5 ± 0,08 ^{1,2}	0,8 ± 0,02	1,52 ± 0,09 ^{1,2}	0,86 ± 0,06
Ангиотензин I, нг/мл	16,1 ± 1,3	24,3 ± 3,6 ^{1,2}	18,3 ± 2,2	43,6 ± 4,8 ^{1,2}	19,4 ± 0,8
Альдостерон, нмоль/л	0,75 ± 0,03	1,25 ± 0,05 ^{1,2}	0,72 ± 0,02	1,32 ± 0,05 ^{1,2}	0,8 ± 0,06
Кортизол, нмоль/л	267,7 ± 40,5	255,9 ± 45,5	270,9 ± 52,5	277,4 ± 51,1	289,4 ± 41,1
Калий, ммоль/л	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,7	4,5 ± 0,3	4,2 ± 0,9	4,7 ± 0,5
Натрий, ммоль/л	142,4 ± 2,7	158,4 ± 1,9 ^{1,2}	140,6 ± 1,9	161,8 ± 1,4 ^{1,2}	148,4 ± 1,8

Примечание: $p < 0,05$ ¹ - при сравнении показателей с контрольной группой; ² - при сравнении показателей до лечения и на 14-й день лечения.

- больных с артериальной гипертензией /Минушкина Л.О., Затеи- щикова А.А., Хотченкова Н.В. //Рос. кардиол. журнал. – 2002. – №9. – С. 23-26.
6. Алмазов, В.А. Кардиология для врачей общей практики /Алмазов В.А., Шляхто Е.В. – СПб., 2001. – Т.1. Гипертоническая болезнь. – 128 с.
7. Шулуток, Б.И. Артериальная гипертензия /Шулуток Б.И. – СПб., 2001. – 382 с.
8. Schier, R.W. Mechanisms of disease: Hormones and hemodynamics in heart failure /Schier R.W., Abraham W.T //New Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, N 8. – P. 577-585.
9. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике арте- риальной гипертензии у детей и подростков //Всерос. общ. кардиологов. Ассоц. дет. кардиологов России. – Волгоград, 2004. – 42 с.
10. Миняйлова, Н.Н. Диагностические аспекты гипоталамического и ме- таболического синдромов у детей /Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. //Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 98-101.
11. Маколкин, В.И. Генетические аспекты в патогенезе и лечении ар- териальной гипертензии /Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напал- ков Д.А. //Тер. архив. – 1999. – № 4. – С. 68-71.



ОБНАРУЖЕНА ПРИЧИНА СМЕРТНОСТИ ВИРУСА СПИДА

Немецким ученым удалось обнаружить мутацию, которая сделала вирус ВИЧ/СПИДа смертель- но опасным для человека. Отчет об исследовании опубликован в июньском выпуске журнала Cell. По мнению исследователей из университета Ульма, опасность ВИЧ объясняется мутацией гена под названием Nef, отвечающего за структуру протеина, контролирующего активность клеток иммунной системы пораженного вирусом организма.

Благодаря Nef, непосредственные предшественники ВИЧ – различные разновидности вирусов иммунодефицита обезьян (ВИО) – обладали способностью снижать иммунный ответ организма хозяина, замедляя размножение Т-клеток иммунной системы. Данная особенность ВИО позво- ляет ему неограниченное время существовать в организме хозяина, не вызывая при этом болез- ни и гибели животного. По версии ученых, на одном из этапов эволюции вируса эта способность была утрачена.

У людей, как и у некоторых разновидностей обезьян (шимпанзе) вирус провоцирует гипертро- фированный иммунный ответ, сопровождающийся неограниченным размножением Т-клеток, что в долговременной перспективе приводит к перенапряжению и разрушению всей иммунной системы организма.

«Организм не может годами поддерживать иммунную реакцию, – поясняет координатор ис- следовательского проекта доктор Франк Кирхофф (Frank Kirchoff), – В какой-то момент возмож- ности иммунной системы истощаются, и инфекция превращается в синдром приобретенного им- мунодефицита (СПИД)».

По мнению доктора Кирхоффа, открытие гена Nef может привести в будущем к разработке принципиально новых методов борьбы с ВИЧ-инфекцией. Например, современные методы ген- ной инженерии позволяют добавить в «человеческую» разновидность вируса немутантный ва- риант этого гена. Препараты, изготовленные на основе модифицированного таким образом ви- руса, могут нормализовать состояние иммунной системы больного и предотвратить переход ВИЧ в СПИД.

Впрочем, по словам доктора Беатрис Ханн из Университета Алабамы, ученым будет крайне неп- росто предсказать свойства модифицированного вируса СПИДа, поскольку подходящих биоло- гических моделей для его изучения в лабораторных условиях не существует. Начинать же ис- следование с клинических испытаний на людях вряд ли представляется возможным.

В настоящее время группа Беатрис Ханн изучает возможность использования в качестве мате- риала для вакцины против СПИДа близкие к человеческой форме разновидности вируса, обна- руженные у макак-резусов.

<http://medportal.ru/>.