

РОЛЬ И ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ахадов Ш.В.^{1*}, Рузбанова Г.Р.¹, Молчанова Г.С.², Талалаева Т.Г.², Хорева С.Н.²

¹Городская поликлиника №81 САО; ²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва

Резюме

Работа предпринята с целью определения оптимальных показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных артериальной гипертензией (АГ), при которых минимальны сердечно-сосудистые осложнения (ССО).

В исследование были включены 454 больных с АГ высокого риска в возрасте 18-65 лет; из них мужчин — 92, женщин — 362. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменную концентрацию альдостерона (ПКА) определяли радиоиммунологическим методом; концентрацию адреналина и норадреналина в суточной моче — флюорометрическим методом, морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка изучали по данным ЭхоКГ, функцию почек — по скорости клубочковой фильтрации, определяемой по методу Реберга и радиоизотопной ренографии (РРГ) с ¹²³I-гиппураном.

Целевым уровнем показателей циркулирующей РААС являются: АРП=0,22-3,0 нг/мл/час при условии, когда ПКА: АРП=5-23 и ПКА=0,18 -0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл). Для больных с высоким риском ССО более целесообразно принять уровень АРП=0,22-1,0 нг/мл/час с ПКА: АРП=5-23, при котором частота мозговых инсультов, инфарктов миокарда и повреждений в органах — мишенях минимальна.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, активность ренина плазмы, плазменная концентрация альдостерона, инфаркт миокарда, мозговой инсульт.

Ключевое значение в генезе, эволюции артериальной гипертензии (АГ), а также в развитии сердечно-сосудистых осложнений играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая представляет собой сложноорганизованную структуру, имеющую циркулирующие и локальные (тканевые) компоненты. Воздействие ангиотензина-2 на АТ1 рецепторы стимулирует задержку жидкости в организме за счет увеличения выработки альдостерона и вазопрессина, а также приводит к активации симпатoadреналовой системы. Ангиотензин-2 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и гиперплазию клеток интерстиция как прямым путем, так и за счет стимуляции выброса различных цитокинов и факторов роста, приводит к увеличению содержания соединительной ткани в сердце (фиброз) в результате стимуляции синтеза белков межклеточного матрикса фибробластами и подавления активности металлопротеиназ. Другие компоненты тканевой РААС и альдостерон также участвуют в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Их эффекты связаны со стимуляцией активности фибробластов и нарушением деградации межклеточного матрикса [2, 5, 8].

В ответ на повышение АД происходит констрикция приносящей артериолы почечного клубочка. В результате уменьшения почечного кровотока увеличивается образование ангиотензина-2 в почках. Это приводит к спазму выносящей артерии и развитию внутриклубочковой гипертензии, нарушению

проницаемости стенки клубочковых капилляров, констрикции мезенгиальных клеток, ведущих к уменьшению площади фильтрационной поверхности, активации факторов роста с высвобождением цитокинов, инфильтрации интерстиция иммунокомпетентными клетками и усилению перекисного окисления липидов [7]. В системных сосудах ангиотензин-2 также увеличивает синтез эндотелина и уменьшает образование оксида азота, т. е. ведет к эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклероза [3].

В настоящее время продолжается интенсивное изучение РААС, однако многие вопросы остаются открытыми. Такая же ситуация сохраняется и с лечением АГ. По самым оптимистичным данным, частота достижения целевого уровня АД в популяции редко превышает 20% [10, 1]. В повседневной клинической практике антигипертензивные препараты приходится выбирать эмпирическим путем без учета ведущих патогенетических механизмов заболевания у конкретного больного. Такой подход, естественно, влияет на исход лечения.

В данной работе мы попытались уточнить оптимальные значения отдельных компонентов циркулирующей РААС с целью выработки в дальнейшем лечебной тактики АГ. На наш взгляд, определение этих значений могло бы помочь в прогнозировании возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, выборе самого эффективного антигипертензивного (ых) препарата (ов), ранней норма-

Таблица 1

Характеристика больных артериальной гипертензией, рандомизированных по ренин-альдостероновому профилю крови

Ренин-альдостероновый профиль крови		Низкорениновая АГ (АРП = 0,01 до 1,0 нг/мл/час)				Нормо-рениновая АГ (АРП 1,0 – 3,0 нг/мл/час)	Гипер-рениновая АГ (АРП > 3,0 нг/мл/час)
Показатель		ПКА: АРП = 5 – 23	ПКА: АРП > 23	Низкорениновый гиперальдостеронизм	Общая группа		
Количество больных		94	154	94	342	80	32
Мужчины		32	63	12	107	31	14
Женщины		60	91	82	233	49	18
САД (мм рт.ст.)		199,5 ± 11,4	210,6 ± 8,6	222,7 ± 13,4	211,9 ± 6,4	186,9 ± 4,6	196 ± 8,4
ДАД (мм рт.ст.)		116,2 ± 8,5	123,2 ± 6,8	119,8 ± 4,6	120,7 ± 5,2	112,3 ± 6,1	118,0 ± 4,6
ГЛЖ по ЭхоКГ	Отсутствует	14 (14,9%)	24 (15,6%)	10 (10,6%)	48 (14%)	6 (7,5%)	2 (6,2%)
	Имеется	80 (85,1%)	130 (84,4%)	84 (89,4%)	294 (86%)	74 (92,5%)	30 (93,8%)
Характер ГЛЖ	Эксцентрическая	34 (42,5%)	14 (10,8%)	8 (9,5%)	56 (19%)	8 (10,8%)	0
	Концентрическая	46 (57,5%)	116 (89,2%)	76 (90,5%)	238 (81%)	66 (89,2%)	30 (100%)
	Асимметрическая	14 (17,5%)	46 (35,4%)	26 (31%)	86 (29,2%)	24 (16,2%)	отсутствует
АРП (нг/мл/час)		0,80 ± 0,12	0,57 ± 0,14	0,63 ± 0,11	0,64 ± 0,18	3,32 ± 0,16	8,9 ± 1,8
ПКА (нмоль/л)		0,26 ± 0,08	0,55 ± 0,06	1,10 ± 0,12	0,65 ± 0,09	0,67 ± 0,06	0,6 ± 0,1
СГФ	Повышенная	12 (12,8%)	10 (6,5%)	2 (2,1%)	24 (7%)	4 (5%)	отсутствует
	Нормальная	60 (63,8%)	92 (59,7%)	34 (36,2%)	186 (54,4%)	26 (32,5%)	8 (25%)
	Сниженная	22 (23,4%)	52 (33,8%)	58 (61,7%)	132 (38,6%)	50 (62,5%)	24 (75%)
Суточная экскреция с мочой	Адреналина (ммоль/л)	56,6 ± 10,4	50,3 ± 12,6	50,7 ± 6,8	52,3 ± 11,4	49,6 ± 13,6	47,2 ± 9,6
	Норадреналина (ммоль/л)	205,0 ± 23,2	157,0 ± 20,4	148,5 ± 17,2	160,6 ± 13,8	179,2 ± 13,8	215 ± 16,4
Количество больных с повышенной экскрецией с мочой	Адреналина	65%	67,2%	74,3%	69,2%	65%	66,7%
	Норадреналина	25%	19%	14,3%	19,5%	34,5%	41,7%

Примечание: СГФ – скорость клубочковой фильтрации; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ПКА – плазменная концентрация альдостерона; АРП – активность ренина плазмы.

лизации АД, а также подавлению активности РААС и устранению повреждений в органах-мишенях.

Материал и методы

В исследование были включены 454 больных АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным пересмотром Европейского общества по АГ и Европейским обществом кардиологов в 2007 году [9]. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем – 52 ± 12 лет; мужчин – 92, женщин – 362. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимся менее чем за 3 мес. до рандомизации, врожденными и приобретен-

ными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью (креатинин плазмы более 160 мкмоль/л), активными заболеваниями печени (уровень аланин-трансаминазы, аспартат-трансаминазы в 3 раза и более выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, симптоматической АГ, больные с полипрагмазией, с общим холестерином крови, превышающим 6,5 ммоль/л, а также курящие. Характеристика больных, участвовавших в исследовании, представлена в табл. 1.

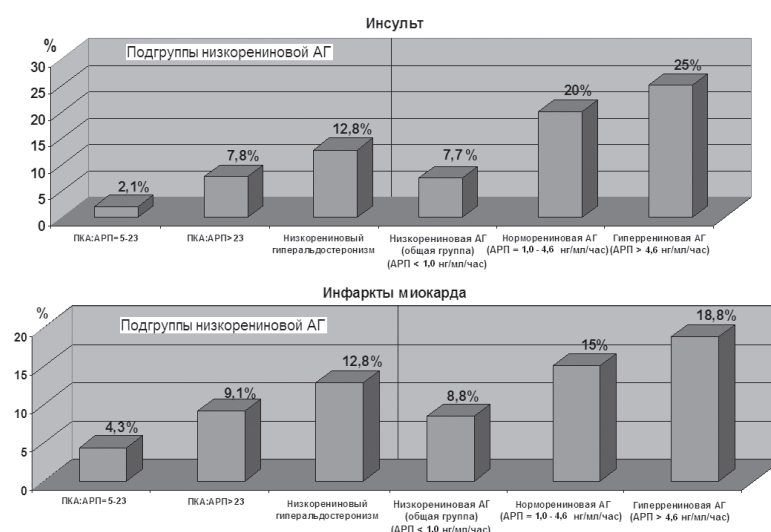


Схема 1. Количество больных с артериальной гипертензией, рандомизированных по ренин-альдостероновому профилю крови (в %) с перенесенными мозговыми инсультами и инфарктом миокарда.

Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов "CJS" (Франция) в активном состоянии больных после 30 минут отдыха в положении сидя в 8-9 часов утра. За норму АРП было принято 1,0-5,7 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. Концентрация адреналина и норадреналина была определена в суточной моче флюорометрическим методом, (норма для адреналина 18-33 ммоль/л, норадреналина — 150-256 ммоль/л).

ЭКГ и ЭхоКГ были проведены всем больным. Морфофункциональное состояние левого желудочка изучалось поданным ЭхоКГ, проведенной в М-режиме через левый парастеральный доступ. Определялись размеры камер сердца, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), систолическая и диастолическая функции ЛЖ, ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ, в л/мин./м²), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин×сек×см⁻⁵), наличие выпота и его объем в полости перикарда, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу, расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux R и N. Reichek [4]. Затем путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела больного был определен индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; в г/м²). За критерий наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) была принята толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) ≥ 1,2 см или/и ИММЛЖ>125 г/м² для мужчин и >110 г/м² для женщин [9], индекс относительной толщины стенок

ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали как отношение суммы толщины ЗСЛЖ и МЖП в диастолу, деленной на КДР ЛЖ. За норму ОТС ЛЖ принимали показатели менее 0,45. Оценивали геометрическую модель ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ)- увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ более 0,45; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ)— увеличение ИММЛЖ, ОТС ЛЖ менее 0,45; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ)— ИММЛЖ менее 125-110 г/м², ОТС ЛЖ более 0,45 [6].

Скорость гломерулярной фильтрации (СГФ, в мл/мин) определяли по методу Реберга (в норме 80-120 мл/мин). Радиоизотопная ренография (РРГ) с ¹²³I- гиппураном проводилась как скрининговый метод всем больным с экспозицией датчиков в 30 мин. Обращали внимание на симметричность показателей ренографии, время полувыведения радиоизотопа (продолжительность экскреторной фазы; в норме 1,5-9 мин.), характеризующих паренхиматозную функцию почек, и продолжительность секреторной фазы (в норме 1,4 — 4 мин.), характеризующей состояние почечного кровотока.

Больные были рандомизированы по уровню АРП на 3 группы: низкорениновая АГ (НР АГ) — 342; норморениновая АГ (НР АГ) — 80; гиперрениновая АГ (ГР АГ) — 32 больных. По уровню отношения ПКА: АРП из общей группы были выделены 3 подгруппы больных: 1 — с ПКА: АРП<5; 2 — с ПКА: АРП=5-23; 3 — с ПКА: АРП>23. В свою очередь, больные с НР АГ также были рандомизированы на 3 подгруппы по уровню отношения ПКА: АРП. Подгруппа 1 больных с ПКА: АРП= 5-23 (n=94), что составило 27,5% от количества больных в данной подгруппе; подгруппа 2 — с ПКА: АРП более 23 (n=154), что составило 45% от количества больных в данной подгруппе; и подгруппа 3 — низкоренино-

вый гиперальдостеронизм ($n=94$), что составило 27,5%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Верхней границей нормы НР АГ принято считать АРП, не превышающую 1,0 нг/мл/час при физической нагрузке. При увеличении $АРП \geq 1,0$ нг/мл/час гиперволемический статус, характерный для больных НР АГ, переходит в нормоволемический статус. Нами отмечено, что на начальном этапе повреждения функции почек, определенной по РРГ, минимальный уровень ПКА превышает 0,83 нмоль/л (23 нг/дл) и составляет $1,0 \pm 0,15$ нмоль/л ($28,4 \pm 5,2$ нг/дл). А при ПКА ниже 0,18 нмоль/л (5 нг/дл) у всех больных было отмечено уменьшение размеров левого желудочка (КДР ЛЖ = $38,2 \pm 3,5$ мм при норме 43-56 мм, КСР ЛЖ = $22 \pm 3,2$ мм при норме 25-40 мм), и УО = $48 \pm 8,2$ мл при норме 60-120 мл), что является показателем дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) и в нашей работе встречалось среди больных нормо- и гиперрениновой АГ. Тогда в норме отношение ПКА: АРП при $АРП = 1,0$ нг/мл/час должно составлять 5-23 [(5 (ПКА):1(АРП) — 23(ПКА):1(АРП)]. Поскольку уровень $АРП = 1,0$ нг/мл/час является точкой отсчета между гиперволемическим статусом и нормо-гиповолемией, на этом уровне АРП снижение ПКА: АРП менее 5 [(ПКА 5(нг/дл): АРП 1,0(нг/мл/час)] будет означать наличие дефицита ОЦК. Зная нормальный уровень ПКА и ПКА: АРП, математическим путем можно определить границы АРП и она будет составлять 0,22 -4,6 нг/мл/час.

При уровне ПКА: АРП в пределах 5-23 у больных за 30 лет существования АГ гемодинамически значимого снижения почечного кровотока не возникало. Более раннее повреждение почек было отмечено среди больных с ПКА: АРП < 5 ($9,2 \pm 2,2$ лет), второе место занимали больные с ПКА: АРП > 50 ($12,4 \pm 1,8$ лет), третье место — больные с ПКА: АРП = 23,1-50 ($21,4 \pm 2,4$ лет).

С учетом новых показателей РААС, в схеме 1 показана частота встречаемости больных с перенесенными мозговыми инсультами (МИ), инфарктами миокарда (ИМ) левого желудочка в зависимости от уровня АРП и отношения ПКА: АРП. Количество больных с перенесенными МИ ($n=50$) составило 11% от всех больных, включенных в исследование, ИМ ($n=48$) — составило 10,6%. С ростом АРП их количество прогрессивно увеличивалось: в группе с НР АГ ($АРП < 1,0$ нг/мл/час) перенесенные МИ и ИМ составили 7,7% и 8,8% (разница достоверна, $p < 0,001$), с НР АГ ($АРП = 1,0 - 4,6$ нг/мл/час) — 20% и 15% (разница

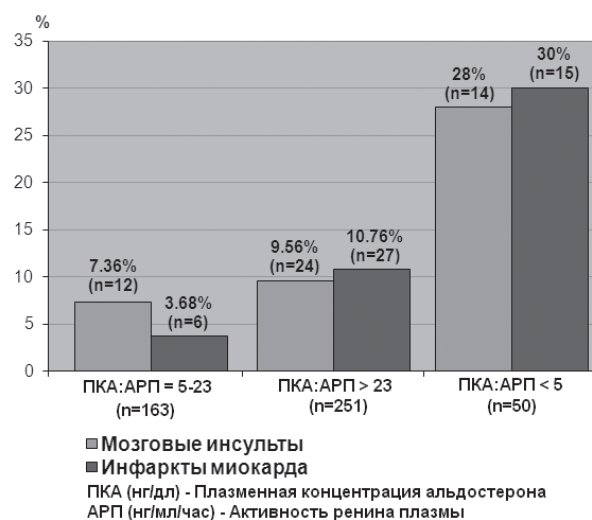


Схема 2. Частота перенесенных мозговых инсультов, инфарктов миокарда у больных артериальной гипертензией, рандомизированных по отношению ПКА:АРП

достоверна, $p < 0,001$), с ГР АГ ($АРП > 4,6$ /мл/нг/час) — 25% и 18,8% (разница достоверна, $p < 0,001$). В подгруппе с ГР АГ инсульты возникали значительно раньше по времени, чем ИМ ($6,2 \pm 3,4$ и $13,2 \pm 3,6$ лет соответственно).

Среди больных с НР АГ с ростом ПКА: АРП и ПКА также отмечалось увеличение частоты перенесенных МИ и ИМ. Если в подгруппе больных с ПКА: АРП = 5-23 (ПКА $0,26 \pm 0,88$ нмоль/л; $АРП = 0,80 \pm 0,12$ нг/мл/час) количество МИ составило 2,1%, то в подгруппе больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом (ПКА $1,10 \pm 0,12$ нмоль/л, $АРП = 0,63 \pm 0,11$ нг/мл/час) оно достигло 12,8 % (увеличение примерно в 6 раз!), а ИМ выросли с 4,3% до 12,8% (увеличение примерно в 3 раза!), несмотря на достоверно низкую АРП в последней подгруппе больных.

Среди больных, рандомизированных по уровню ПКА: АРП (схема 2), минимальная частота МИ и ИМ была отмечена у больных с ПКА: АРП = 5- 23 — 7,36% и 3,68 % соответственно (разница достоверна, $p < 0,001$), а максимальная — с ПКА: АРП < 5 — 28% и 30% соответственно (разница недостоверна $p > 0,05$). Больные с ПКА: АРП > 23 занимали второе место по частоте перенесенных МИ и ИМ после больных ГР АГ и составили 9,56 % и 10,76% соответственно (разница достоверна, $p < 0,05$).

Вторичный субаортальный стеноз ($n=34$) был зарегистрирован в 9,9% случаев среди больных АГ и был характерен только для НР АГ с уровнем ПКА: АРП > 23 (7,8 %) и особенно часто встречался среди больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом (17%). Гидроперикард ($n=58$), уровень жидкости в полости перикарда которого не превышал 500 мл, встречался у 17% больных из числа НР АГ. Аналогично предыдущим подгруппам больных, гидроперикард наблюдался

исключительно среди больных с НР АГ и прогрессивно увеличивался с ростом ПКА: АРП. Частота встречаемости изменений в конечной части сегмента ST была самая высокая среди больных ГР АГ (56,2%), затем — среди больных НР АГ (40%) и самая низкая — у больных НР АГ (30,4%). Среди больных, рандомизированных по уровню отношения ПКА: АРП, самая высокая частота ЭКГ — изменений была отмечена среди больных с ПКА: АРП < 5 (56,2% от всех больных), второе место занимали больные с ПКА: АРП > 23, включая и больных с низкорениновым гиперальдостеронизмом (35%). Среди больных с ПКА: АРП = 5–23 изменения в конечной части сегмента ST на ЭКГ были отмечены у 17% больных.

Обсуждение

Секреция ренина регулируется, по меньшей мере, четырьмя механизмами: 1) рецепторы почечных сосудов реагируют на изменения напряжения стенки приносящих артериол; 2) рецепторы *macula densa* чувствительны к изменениям скорости поступления или концентрации натрия в дистальных канальцах; 3) имеется отрицательная обратная связь между концентрацией в крови ангиотензина — 2 и секрецией ренина; 4) симпатическая нервная система стимулирует секрецию ренина в результате активации бета-адренорецепторов почечного нерва. Главными стимуляторами секреции альдостерона являются калий в сыворотке крови и ангиотензин-2. Секреция альдостерона также зависит от адренокортикотропного гормона, эндотелина, Mg^{2+} , гистамина, вазопрессина, натрий-уретических пептидов, дофамина, пролактина, простагландинов и т. д. В последнее время, кроме отдельных показателей РААС — ПКА, АРП также широко применяется показатель отношения ПКА: АРП, часто используемый в скрининговых исследованиях для выявления первичного гиперальдостеронизма. Он отличается от отдельных показателей РААС тем, что в различных условиях (различный ОЦК, физическая активность, положение тела и т. д.) сохраняется на относительно стабильном уровне. Снижение ПКА: АРП менее 5, характеризующее наличие дефицита ОЦК, начинается среди больных с уровнем АРП > 1,0 нг/мл/час. С ростом АРП количество таких больных увеличивается, при АРП > 4,6 нг/мл/час все больные с нормальной функцией почек имеют указанный уровень отношения. Это связано, возможно, с недостаточным ростом синтеза альдостерона в надпочечниках, т. е. имеются факторы, тормозящие действие циркулирующего ангиотензина-2 на синтез альдостерона. Известно, что с ростом концентрации ангиотензина-2 параллельно повышается и синтез дофамина в гипоталамических структурах и дофамин может тормозить стимулирующее действие ангиотензина-2 на синтез альдостерона в корковых слоях надпочечников. Кроме того, дофамин в “почечной дозе” усиливает клубочковую фильтрацию.

В результате недостаточного синтеза альдостерона и усиления клубочковой фильтрации может возникнуть дефицит ОЦК.

Больные с НР АГ, в отличие от больных с НР АГ и ГР АГ, в целом характеризуются наличием гиперволемического статуса. В ответ на имеющуюся гиперволемию у этих больных повышается синтез натрий-уретических пептидов, что приводит к блокаде каналов $Na^+ K^+ ATP$ -азы. Последняя способствует перегрузке клеток ионами Na^+ и Ca^{2+} . Повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} усиливает действие плазменного ангиотензина-2 на надпочечники и в результате ПКА повышается, а повышение внутриклеточной концентрации Na^+ и Ca^{2+} приводит к подавлению синтеза ренина в ЮГА почек. Следовательно, отношение ПКА: АРП является показателем не только степени выраженности гиперволемии, а также внутриклеточного содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} . С ростом отношения ПКА: АРП отмечается увеличение частоты гидроперикарда. Минимальная частота гидроперикарда была отмечена среди больных с ПКА: АРП = 5–23; при уровне ПКА: АРП > 50 у большинства больных (86,4%) отмечалось расширение левой границы относительной тупости сердца; а у 91,2% больных с ПКА: АРП > 106 к имеющимся симптомам присоединялись признаки легочной гипертензии. С учетом имеющихся морфофункциональных изменений миокарда ЛЖ больные с ПКА: АРП = 5–23 оценивались нами как пациенты с незначительным гиперволемическим статусом; больные с ПКА: АРП = 23,1–50 — как с умеренным гиперволемическим статусом, больные с ПКА: АРП = 50,1–106 — как с высоким гиперволемическим статусом, больные с ПКА: АРП > 106 — с чрезмерным гиперволемическим статусом.

Работ, посвященных связи между отдельными показателями циркулирующей РААС и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), немного, а результаты противоречивы. В нашей работе расчеты по частоте возникновения МИ и ИМ были проведены ретроспективно. В исследование не были включены больные с сахарным диабетом, с нарушением толерантности к глюкозе, с выраженной гиперхолестеринемией, курящие, т. е. с факторами риска, существенно влияющими на прогноз.

Длительность АГ в группе с НР АГ составила $16,4 \pm 8,4$ лет, с НР АГ — $15,6 \pm 7,8$ лет, с ГР АГ — $14,5 \pm 6,2$ лет, и во всех группах больных последняя статистически не отличалась; больные относились к группе высокого и очень высокого риска. Частота возникновения МИ и ИМ зависела как от уровня АРП, так и от уровня ПКА, а также от отношения ПКА: АРП. У больных с НР АГ и ГР АГ частота МИ и ИМ была выше, чем в группе больных с НР АГ. Вероятно, это связано с двумя обстоятельствами: 1) больные с НР АГ и ГР АГ характеризуются не только высокой активностью цирку-

лирующего ангиотензина-2, но также и высокой частотой гиперальдостеронизма, повышенным синтезом катехоламинов (табл.1); 2) часть этих больных имеют еще и дефицит ОЦК. Высокая активность РААС, САС на фоне дефицита ОЦК может вызывать генерализованный спазм сосудов, уменьшение скорости объемного кровотока, нарушение реологических свойств крови и, таким образом, создавать условия для атеротромбоза. Что же касается развития ССО у больных НР АГ, они наиболее вероятно связаны с натрий-обусловленными процессами, приводящими к росту ПКА, повышением внутриклеточного Ca^{2+} , усиливающего действие вазоконстрикторов на гладкомышечные клетки сосудов. Вероятно, зависимое от концентрации действие катехоламинов и циркулирующего ангиотензина-2 более значимо в развитии ССО, чем эффект-зависимое действие указанных вазоконстрикторов.

В нашей работе были получены результаты, которые позволяют высказать мнение о том, что чем ниже уровень АРП, тем лучше прогноз. В связи с тем, что ССО увеличиваются с ростом АРП, вновь возникает необходимость уточнения верхней границы нормы последней. Для решения этого вопроса мы посчитали количество больных с уровнем ПКА: АРП < 5, где отмечалась самая ранняя и высокая частота ССО: при АРП < 1,0 нг/мл/час больные с уровнем ПКА: АРП < 5 не встречались, при АРП = 1,0-3,0 нг/мл/час они составили 3,2%, при АРП = 3,1-4,6 нг/мл/час — 94,4%, а при АРП > 4,6 нг/мл/час — 100%. Следовательно, при АРП, превышающей 3,0 нг/мл/час, только 5,6% больных не имели дефицита ОЦК. Поэтому целесообразнее принять за верхнюю границу нормы АРП не 4,6 нг/мл/час, а 3,0 нг/мл/час. Исходя из найденной верхней границы

нормы, нами было произведено сравнение частоты возникновения МИ и ИМ среди больных с АРП ≤ 3,0 нг/мл/час и АРП > 3,0 нг/мл/час: у больных с АРП ≤ 3,0 нг/мл/час количество МИ составило 7,81%, ИМ — 8,33%, соотношение больных с МИ/ИМ составляло 0,94, а у больных с АРП > 3,0 нг/мл/час количество МИ было увеличено в 3,2 раза и составило 25%, ИМ — увеличено в 2,4 раза и составило 20%, а соотношение МИ/ИМ — 1,25.

Выводы

Циркулирующую РААС целесообразно оценивать по 3-м показателям: 1) уровням АРП: низкорениновая АГ — с АРП менее 1,0 нг/мл/час; норморениновая АГ — с АРП, равной 1,0 — 3,0 нг/мл/час; гиперрениновая АГ — с АРП > 3,0 нг/мл/час; 2) уровням ПКА: нормоальдостеронизм, когда ПКА = 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл); гиперальдостеронизм — ПКА > 0,83 нмоль/л (> 23 нг/дл); гипоальдостеронизм — ПКА < 0,18 нмоль/л (< 5 нг/дл); 3) по уровням отношения ПКА: АРП: < 5 — является показателем дефицита ОЦК; равный 5 — 23 — показатель нормоволемии у больных с АРП ≥ 1,0 нг/мл/час и незначительной гиперволемии у больных с АРП < 1,0 нг/мл/час; ПКА: АРП = 23,1-50 — показатель умеренно выраженной гиперволемии; 50,1-106,0 — показатель высокой гиперволемии; и > 106 — показатель чрезмерной гиперволемии.

2) Целевыми уровнями показателей циркулирующей РААС являются: АРП = 0,22-3,0 нг/мл/час при условии когда ПКА: АРП = 5-23 и ПКА = 0,18-0,83 нмоль/л (5-23 нг/дл). Для больных с высоким риском ССО более целесообразно принять целевой уровень АРП = 0,22-1,0 нг/мл/час с ПКА: АРП = 5-23, где минимальна частота МИ, ИМ и повреждений в органах — мишенях.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации// Российский кардиологический ж. 2006; 60; 45-50.
2. Agabiti-Rosei E, Muiesan M.I. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues// Blood Press 2001; 10; 288-98.
3. Brasier AR, Recinos A, 3rd, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system// Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22:1257-66.
4. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method// Circulation. 1977; 55(4):613-618.
5. Diez J. Profibrotic effects of angiotensin II in heart: a matter of mediators// Hypertension 2004; 43; 1164-5.
6. Ganou A, Devereux R, Raman M. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension// J Am. Coll. Cardiology 1992; 19; 1550-1558.
7. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes// J Hum Hypertens 2006; 20:239-53.
8. Schlaich MP, Schobel HP, Hilgers K, Schmieder RE. Impact of aldosterone on left ventricular structure and function in young normotensive and mildly hypertensive subjects// Am. J. Cardiol 2000; 85, 1199-206.
9. 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; 25: 1105-1187).
10. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States// Hypertension 2004; 43; 10-7.

Abstract

The aim of this study was to identify the optimal, characterised by minimal risk of cardiovascular events (CVE), levels of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) components in patients with arterial hypertension (AH).

In total, 454 patients with high-risk AH were examined (age 18-65 years; 92 men, 362 women). Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were assessed by radio-immune method, adrenalin and noradrenalin concentration in 24-hour urine sample – by fluorometric method, left ventricular myocardial structure and function – by echocardiography, renal function – by glomerular filtration rate (Reberg method) and ¹²³I-Hippuran renography.

Target levels of RAAS components were defined as follows: PRA=0,22-3,0 ng/ml/h, if PAC: PRA=5-23 and PAC=0,18-0,83 nmol/l (5-23 ng/dl). In patients with high CVE risk, the target levels of PRA=0,22-1,0 ng/ml/h and PAC: PRA=5-23 would minimize the risk of stroke, myocardial infarction, and target organ damage.

Keywords: Arterial hypertension, plasma renin activity, plasma aldosterone concentration, myocardial infarction, stroke.

Поступила 11/02-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 707-98-22

E-mail: Gala0608@rambler.ru

[¹Ахадов Ш.В. (*контактное лицо) – врач-кардиолог, ¹Рузбанова Г.Р. – заместитель главного врача по лечебной работе, ²Молчанова Г.С. – ст. научн. сотр., лаборатория гормонов, ²Талалаева Т.Г. – врач-радиолог, отделение радиоизотопной диагностики, ²Хорева С.Н. – врач функциональной диагностики поликлинического отделения].

CARDIO.MED1.RU – Интернет-сайт для врачей-кардиологов

