

Валентин Миколайович
Славнов,
Сергій Юрійович Савицький

ДУ Національний науковий
центр «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска
НАМН України», Київ

Оцінка стану системи ренін-ангіотензин-альдостерон у хворих на артеріальну гіпертензію за даними радіоімунного аналізу

Assessment of the state
of renin-angiotensin-aldosterone system
in patients with arterial hypertension
using radioimmunoassay

Цель работы: Изучить функциональное состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) у больных с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от исходных уровней активности ренина, суточный ритм и реакцию системы на нагрузку фуросемидом у больных ГБ и первичным гиперальдостеронизмом (ГА).

Материалы и методы: Обследовано 145 больных ГБ II стадии и 15 больных первичным и идиопатическим ГА в возрасте от 17 до 60 лет. Для характеристики функционального состояния РААС определяли активность ренина плазмы крови (АРП), концентрацию альдостерона (КАП) в периферической крови и крови, взятой при селективной венографии из почечных и надпочечниковых вен, суточный ритм АРП и КАП, а также влияние острой нагрузки фуросемидом на РААС. АРП и КАП определяли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов.

Результаты: Установлено, что у больных с «низкорениновой» ГБ снижение АРП в крови из почечных вен сочетается с нормальной КАП в крови из надпочечниковых вен, нарушен суточный ритм АРП и отсутствовала реакция КАП на нагрузку фуросемидом. У больных с «высокорениновой» ГБ во все сроки обследования наблюдался высокий уровень АРП и наиболее высокая КАП в утреннее время. Реакция на нагрузку фуросемидом отсутствовала. У больных с первичным ГА суточный ритм АРП и КАП нарушен, а реакция на нагрузку фуросемидом отсутствует.

Выводы: Результаты исследования суточных ритмов РААС и реакции на нагрузку фуросемидом являются основанием для назначения патогенетической терапии ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, первичный гиперальдостеронизм, система ренин-ангиотензин-альдостерон, радиоиммунный анализ.

Мета роботи: Вивчити функціональний стан системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) в залежності від базових рівнів активності ренину, добовий ритм і реакцію системи на навантаження фуросемідом у хворих на ГХ та первинний гіперальдостеронізм (ГА).

Матеріали і методи: Обстежено 145 хворих на ГХ II стадії і 15 хворих на первинний та ідіопатичний ГА віком від 17 до 60 років. Для характеристики функціонального стану РААС визначали активність ренину плазми крові (АРП), концентрацію альдостерону (КАП) в периферичній крові і крові, взятій при селективній венографії з ниркових і наднирково-залозних вен, добовий ритм АРП і КАП, а також вплив гострого навантаження фуросемідом на РААС. АРП і КАП визначали радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів.

Результати: Встановлено, що у хворих з «низкорениною» ГХ зниження АРП у крові з ниркових вен поєднується з нормальною КАП у крові з наднирковозалозних вен, порушений добовий ритм АРП і відсутня реакція КАП на навантаження фуросемідом. У хворих з «високорениною» ГХ у всі строки обстеження спостерігали високий рівень АРП і найбільш високу КАП уранці. Реакція на навантаження фуросемідом відсутня. У хворих при первинному ГА добовий ритм АРП і КАП порушений, а реакція на навантаження фуросемідом не проявляється.

Висновки: Результати дослідження добових ритмів РААС та її реакції на навантаження фуросемідом у хворих на ГХ є підставою для призначення патогенетичної терапії ГХ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, первинний гіперальдостеронізм, система ренін-ангіотензин-альдостерон, радіоімунний аналіз.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим захворюванням серцево-судинної системи (ССС) з тенденцією до росту. В Україні у 2011 році на АГ хворіло 12,3 млн людей, з них осіб працездатного віку — 5,3 млн. Питома вага гіпертонічної хвороби (ГХ) становила 41,7% відносно до всіх хвороб ССС. Найбільше зросла поширеність гіпертонічної хвороби (+9,4%) у період 2007–2011 рр. Величина показника смертності населення працездатного віку від ГХ в 2011 році становила 222 особи на 100 тис. населення [1].

Найчастішими причинами виникнення ураження нирок визнані АГ та цукровий діабет (ЦД). Система ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) є важливою в регуляції артеріального тиску, балансу натрію, а також електролітного обміну [2–4]. Активація РААС відіграє ключову роль у виникненні, становленні та прогресуванні ураження нирок у хворих на АГ та ЦД [5].

Останнім часом концепція РААС та її роль у розвитку і стабілізації різних форм гіпертензії набула важливого значення у клінічній медицині [4].

Класифікація хворих на АГ за рівнем активності реніну дозволяє уточнювати діагноз і вибирати раціональні підходи до терапії цього захворювання. Хворі з «високореніною» АГ більш чутливі до гіпотензивних ефектів блокади РААС, ніж хворі з «нормореніною» АГ, що свідчить про роль цієї системи в регуляції артеріального тиску [3, 6].

Метою нашого дослідження стало вивчення функціонального стану РААС у хворих на ГХ в залежності від базових рівнів активності реніну, добового ритму і реакції системи на навантаження діуретиком фуросемідом у хворих на ГХ та первинний гіперальдостеронізм.

Методика дослідження

Обстежено 145 хворих на ГХ II стадії і 14 хворих з первинним та I з ідіопатичним гіперальдостеронізмом. Вік пацієнтів становив 17–60 років (середній вік $46,40 \pm 0,68$ року). Групу порівняння склали 16 практично здорових осіб, порівнянних за віком. Для характеристики функціонального стану РААС визначали активність реніну плазми крові (АРП) і концентрацію альдостерону (КАП) у периферичній крові і крові, взятій при селективній венографії з ниркових і наднирковозалозних вен. У частини хворих досліджували тільки добовий ритм стану РААС, а у інших пацієнтів поряд з цим досліджували також реакцію РААС на введення фуросеміду. Збір крові у пацієнтів проводили натщесерце з ліктьової вени, вранці, при горизонтальному положенні хворого за умови його перебування в ньому не менше години. Кров вміщували в охолоджені пробірки з антикоагулянтом ЕДТА- Na₂ (0,15 мл 6% -го розчину на 10 мл крові). Про-

бірки з кров'ю центрифугували при температурі від 0 до -4 °С протягом 15 хвилин. АРП і КАП визначали радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів фірми «Immunotech Becton coulter company» [7, 8].

Результати та їх обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що визначення АРП і КАП у периферичній крові та крові з ниркових і наднирковозалозних вен дозволяє в загальній популяції хворих з АГ виявити хворих із первинним і вторинним гіперальдостеронізмом, що важливо для вибору тактики лікування цих хворих.

У хворих на ГХ АРП у периферичній крові у 70% обстежених була нормальною, у 30% випадків — підвищеною. Іноді спостерігаються хворі на ГХ з низькою АРП, звичайно при великій тривалості захворювання у літніх людей, що пов'язано з виснаженням функції юкстагломерулярного апарату нирок. При «нормореніновій» гіпертензії КАП у крові з наднирковозалозних вен в межах норми або незначно підвищена.

У хворих з «низькореніною» гіпертензією зниження АРП у крові з ниркових вен поєднується з нормальною КАП в крові з наднирковозалозних вен. При «високореніновій» гіпертензії спостерігається односпрямоване підвищення АРП у крові з ниркових вен і КАП у крові з обох наднирковозалозних вен. У останньої групи хворих, як і у хворих зі злоякісною формою ГХ, зміни КАП були вторинними і обумовлювались активацією РААС.

У контрольній групі встановлений чітко виражений добовий ритм вмісту АРП і КАП у периферичній крові з максимальним рівнем о 21-й годині (таблиця 1).

У хворих з «низькореніною» ГХ встановлено порушений добовий ритм АРП крові з максимумом о 14-й і 21-й годині. У цієї групи хворих, так само як і у контрольній групі, найнижчий рівень КАП спостерігався о 21 годині.

При ГХ з нормальним базовим рівнем АРП у крові, так само як і в контрольній групі, найбільш високий рівень АРП спостерігався о 14-й годині, а о 21-й годині встановлено вірогідне зниження АРП у порівнянні з базовим рівнем. У цих хворих не виявлено змін концентрації альдостерону залежно від часу обстеження.

Добовий ритм вмісту АРП і КАП у крові ($M \pm m$) у хворих на ГХ
 24-hour rhythm of blood RPA and APC amount ($M \pm m$) in patients with EH

Група обстежених	АРП (нг · с ⁻¹ · л ⁻¹)			КАП (пмоль/л)		
	9 год.	14 год.	21 год.	9 год.	14 год.	21 год.
Контрольна, n = 16	0,38 ± 0,03	0,52 ± 0,05 P > 0,5	0,20 ± 0,05 P < 0,02	483,2 ± 59,3	456,3 ± 72,4 P > 0,5	297,9 ± 51,0 P < 0,05
ГХ з низькою АРП, n = 25	0,08 ± 0,01	0,16 ± 0,03 P < 0,02	0,17 ± 0,04 P < 0,05	481,5 ± 62,6	461,6 ± 54,9 P > 0,5	277,1 ± 33,3 P < 0,01
ГХ з нормальною АРП, n = 20	0,35 ± 0,03	0,41 ± 0,07 P > 0,05	0,23 ± 0,03 P < 0,01	373,4 ± 81,5	332,6 ± 62,4 P > 0,5	363,6 ± 56,0 P > 0,5
ГХ з високою АРП, n = 26	1,08 ± 0,11	1,10 ± 0,14 P > 0,5	1,08 ± 0,14 P > 0,5	650,5 ± 69,0	477,1 ± 52,9 P < 0,05	373,9 ± 45,2 P < 0,001

Примітка. P — вірогідність різниці величини показників в порівнянні з базовим рівнем.

У хворих на ГХ з високим базовим рівнем АРП добовий ритм АРП у крові був порушений, в усі строки обстеження у них спостерігався високий рівень активності реніну в периферичній крові. Разом з тим найвища концентрація альдостерону встановлена вранці — о 9-й годині, з вірогідним зниженням о 14-й годині і особливо о 21-й годині.

Таким чином, як наявність спрямованих змін у динаміці АРП і КАП зі збільшенням тривалості ГХ, так і відсутність паралелізму в добових коливаннях АРП і рівня альдостерону в крові, можуть свідчити про роз'єднання взаємодії ланок пресорної системи РААС на етапі стабілізації ГХ і про перевагу впливу в регуляції альдостерону механізмів, відмінних від ренін-ангіотензинової системи. Збіг підвищеного рівня АРП і КАП в крові вказує на важливу роль системи ренін-ангіотензин в розвитку гіперальдостеронізму і підтверджує положення про те, що порушення системи ренін-ангіотензин-альдостерон є провідним механізмом у розвитку і стабілізації «високоренінової» ГХ. Встановлений факт підвищення рівня альдостерону зі збільшенням тривалості захворювання, його

поєднання з порушеннями добового ритму вмісту альдостерону у хворих з «нормореніновою» ГХ підтверджує патогенетичну роль мінералокортикоїдів у розвитку захворювання в цієї категорії хворих. Дослідження добових рівнів АРП і КАП у периферичній крові дозволяє їх використовувати для рекомендації патогенетичної терапії гіпертонічної хвороби.

З метою більш повного і об'єктивного оцінювання функціонального стану системи ренін-ангіотензин-альдостерон і резервно-адаптаційних можливостей ми використовували гостре навантаження фуросемідом, який є стимулятором системи РАА (таблиця 2).

Проведеними дослідженнями встановлено, що в контрольній групі на 30-й хвилині після введення фуросеміду спостерігалось вірогідне збільшення як активності реніну плазми крові, так і концентрації альдостерону. Через 60 хв після навантаження фуросемідом виявлено деяке зниження АРП крові. Відповідна реакція на навантаження була різною в групах в залежності від базового рівня АРП крові. В групі хворих з «низько-

Таблиця 2

Вплив гострого навантаження фуросемідом на стан РААС у хворих на ГХ
 Influence of acute furosemide loading of the state of RAAS in patients with EH

Група обстежених	АРП (нг · с ⁻¹ · л ⁻¹)			КАП (пмоль/л)		
	9 год.	30 хв.	60 хв.	9 год.	30 хв.	60 хв.
Контрольна, n = 16	0,33 ± 0,04	0,92 ± 0,08 P < 0,001	0,61 ± 0,06 P < 0,01	307,9 ± 41,8	1013,9 ± 134,2 P < 0,001	665,7 ± 193,0 P > 0,1
ГХ з низькою АРП, n = 42	0,08 ± 0,01	0,20 ± 0,02 P < 0,001	0,23 ± 0,04 P < 0,001	418,8 ± 37,7	509,6 ± 43,3 P > 0,1	496,3 ± 36,0 P > 0,1
ГХ з нормальною АРП, n = 38	0,34 ± 0,02	0,46 ± 0,07 P > 0,1	0,35 ± 0,04 P > 0,5	474,3 ± 45,5	554,5 ± 63,8 P > 0,2	506,2 ± 56,3 P > 0,5
ГХ з високою АРП, n = 30	1,08 ± 0,10	1,15 ± 0,13 P > 0,5	1,14 ± 0,13 P > 0,5	598,3 ± 55,2	687,1 ± 90,4 P > 0,5	587,8 ± 64,3 P > 0,5

Примітка. P — вірогідність різниці значень показників у порівнянні з базовим рівнем.

реніновою» ГХ встановлена гіперреактивність РАС. У цих хворих на 30-й і 60-й хвилини після навантаження вірогідно збільшувався рівень АРП у крові відповідно на 246,4 і 323,1% від базового. У хворих з «високореніновою» ГХ була вірогідно відсутня реакція юктагломерулярного апарату (ЮГА) нирок на навантаження фуросемідом.

При аналізі типів реакції на навантаження в 19,8% випадків зареєстрована «парадоксальна» реакція ЮГА на навантаження зі зниженням рівня АРП у крові на 30-й і 60-й хвилині. У 32,9% випадків виявлена реакція ЮГА, яка відбивала поступове збільшення АРП крові впродовж навантаження.

Аналізуючи характер динаміки КАП крові при гострому навантаженні фуросемідом, необхідно відзначити незалежність її концентрації від базового рівня АРП, а також різноманіття спостережуваних типів реакцій на навантаження фуросемідом.

У контрольній групі реакція на навантаження фуросемідом супроводжувалась вірогідним зростанням концентрації альдостерону на 30-й хвилині більш ніж у 3 рази, а на 60-й хвилині вміст КАП не знижувався до базового рівня. У всіх групах хворих на ГХ реактивність клубочкової зони кори надниркових залоз на навантаження салуретиком була виражено знижена, що може свідчити про можливе порушення адаптації ЮГА нирок і загалом усієї системи в умовах високого артеріального тиску.

Встановлено, що тип реакції АРП зі зниженням рівнів, на обох етапах дослідження після введення фуросеміду нижче величини базового показника, свідчить про несприятливий перебіг гіпертонічної хвороби. Навпаки, реакція системи РАА, при якій спостерігається активація АРП хоча б на одному етапі дослідження, вказує на прогностично сприятливий перебіг захворювання.

Одержані нами дані про зміну добових ритмів і реакційної спроможності компонентів системи РАА є підставою для розробки патогенетичних методів лікування гіпертонічної хвороби. Дані літератури свідчать про те, що у хворих з «низькореніновою» формою ГХ найбільш ефективним лікуванням є поєднання інгібіторів АПФ і тiazидних діуретиків, тоді як «високоренінова» форма гіпертензії піддається лікуванню бета-адренобло-

каторами або поєднанням інгібіторів АПФ з блокаторами кальцієвих каналів [3, 9].

Первинний гіперальдостеронізм (ПГ) характеризується автономною гіперпродукцією альдостерону залозистою зоною надниркових залоз. Близько 75% усіх випадків ПГ складає аденома надниркової залози (синдром Кона). У хворих з первинним гіперальдостеронізмом добовий ритм вмісту альдостерону в периферичній крові порушений. Рівні гормону в крові однаково високі вранці, вдень і ввечері. Ці результати можуть служити доказом автономності продукції альдостерону пухлиною і відсутністю регулювального впливу аденогіпофіза. Добовий ритм АРП у цих хворих був порушений і характеризувався субнормальними величинами всієї строки дослідження протягом доби. Встановлено, що у хворих з альдостеромою рівень КАП не змінювався під впливом навантаження фуросемідом, а АРП у більшості випадків незначно підвищувався.

У хворих з ідіопатичним альдостеронізмом (двобічна гіперплазія клубочкової зони надниркових залоз) рівень КАП у периферичній крові коливався в межах від 1112 до 1498 пмоль/л. Гостре навантаження фуросемідом супроводжувалось парадоксальною реакцією клубочкової зони кори надниркових залоз. Замість підвищення КАП, як це спостерігалось у здорових людей, при ідіопатичному альдостеронізмі встановлено зниження концентрації гормону через 30 і 60 хвилин після введення препарату.

Висновки

1. У хворих з «низькореніновою» ГХ встановлено порушення добового ритму активності реніну в периферичній крові при відсутності реакції альдостерону на навантаження фуросемідом.
2. При ГХ з високим базовим рівнем активності реніну в крові добовий ритм АРП і КАП порушений, а також відсутня реакція на навантаження фуросемідом.
3. Результати дослідження добових ритмів системи ренін-ангіотензин-альдостерон та їх реакції на навантаження фуросемідом є підставою для призначення патогенетичної терапії гіпертонічної хвороби.
4. У хворих з первинним гіперальдостеронізмом добовий ритм АРП і КАП в периферичній

крові порушений, рівень альдостерону не змінюється під впливом навантаження фуросемідом, а рівень АРП у крові незначно підвищується.

Література

1. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (за ред. В.М. Коваленка і В.М. Корнацького). – К., 2012. – 210 с.
2. Бреннер Б.М., Стейн Дж.Г. Гормоны и почки. – М.: Медицина, 1983. – 335 с.
3. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 4. – С.109–129.
4. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. – 656 с.
5. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 174 с.
6. Данн М. Дж. Почечная эндокринология. – М.: Медицина, 1987. – 672 с.
7. Славнов В.Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
8. Славнов В.Н., Олейник В.А., Яковлев А.А и др. // Мед. радиол. – 1984. – № 11. – С.15–19.
9. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. – М.: Медицина, 1964. – 136 с.

Надходження до редакції 12.03.2013.

Прийнято 22.03.2013.

Адреса для листування:

Славнов Валентин Миколайович,
ДУ Національний науковий центр «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»,
Київ-151, 03680, вул. Народного ополчення, 5, МСП, Україна