

Ренин-ангиотензин-альдостероновою система у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ендокринними гіпертензіями

В.Н. Славнов, С.Ю. Савицький, Н.П. Строганова

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *система ренин-ангиотензин-альдостерон, гіпертонічна хвороба, первинний гіперальдостеронізм, артеріальна гіпертензія ендокринна*

Компоненти ренин-ангиотензин-альдостеронової системи (РААС) належать до основних регуляторів судинного тону, артеріального тиску, функціонального стану серця електролітного і кислотно-основного рівноваги, а також балансу натрію [1, 6]. Компоненти РААС також беруть участь у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, надають вплив на їх клінічний перебіг [11, 14]. Основними компонентами РААС є ренин, ангиотензиноген (ренин-субстрат), ангиотензинпревращаючий фермент, ангиотензин I (А I), ангиотензин II (А II) і альдостерон.

Ренин – високоспецифічний протеолітичний фермент, який синтезується і секретується специфічними клітинами юкстагломерулярного апарату (ЮГА) нирок. Секрет ренину ЮГА регулюється чотирма механізмами: артеріальним тиском у ниркових артеріях, активністю симпатическої нервової системи, балансом натрію і негативним фідбек-механізмом А II [15]. Вивільнення ренину збільшується у відповідь на обмеження надходження натрію, зменшення об'єму плазми, зниження перфузійного тиску в нирках і при переході в вертикальне положення тіла. Наслідком активації симпатическої нервової системи вважають опосередковане β-адренорецепторами вивільнення ренину нирками, що, у свою чергу, підвищує рівень ангиотензину [5].

Ренин зустрічається у двох основних формах: звичайний ренин з молекулярною масою близько 40 000 Да і зв'язаний, або «великий», ренин з молекулярною масою близько 60 000 Да. Обидві форми ренину виявлені у плазмі крові і екстрактах ниркової тканини. «Великий» ренин (проренин) представляє собою неактивну форму ферменту при фізіологічних значеннях рН, він набуває активності після впливу середовища з кислою рН або кислотними протеазами [13]. Ренин вільно фільтрується нирками і майже повністю реабсорбується нирковими канальцями. Інактивується цей фермент переважно в печінці [15]. Точна структура ренину не встановлена. Фізіологічні ефекти самого ренину невідомі. Всі вони пов'язані з утворенням ангиотензину. Фізіологічні реакції на ангиотензин можуть визначатися як чутливістю його органів-мішеней, так і його концентрацією у плазмі крові, причому варіабельність реакцій пов'язана з зміною числа і специфічності ангиотензинових рецепторів [5, 10].

Ангиотензиноген – глікопротеїн з молекулярною масою 57 000 Да, який синтезується в печінці і надходить у кровоток. Активний ренин впливає на циркулюючий у плазмі крові ангиотензиноген і розщеплює його з утворенням декапептиду А I з молекулярною масою близько 1300 Да. Останній не має вазопресорної активності, так як є фізіологічно неактивним прогормоном.

Концентрация А I в крови зависит от уровня секреции ренина ЮГА.

Установлен факт преобразования неактивного А I в активный сосудосуживающий фактор – А II, которое осуществляется с участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Угнетение АПФ сопровождается уменьшением образования А II, секреции альдостерона и деградации брадикинина [3, 14]. АПФ представляет собой цинксодержащий гликопротеин (дипептидил-карбокси-пептидаза), который образуется в поверхностной мембране эндотелиальных клеток сосудов легких и почек, инактивирует А I. В результате отщепления двух С-терминальных аминокислот А I превращается в стойкий биологически активный октапептид – А II [15].

А II – гормональный продукт системы ренин-ангиотензин с коротким периодом полужизни в организме (15–20 с). Это наиболее сильный вазопрессорный фактор, осуществляющий свое действие через гладкие мышечные волокна сосудистой стенки. А II обладает мощным вазоконстрикторным действием, в почках он вызывает более выраженную констрикцию эфферентных артериол, чем афферентных, благодаря чему способствует повышению гломерулярного давления и усилению фильтрации жидкости из крови [3, 6]. Реакция сосудов на А II реализуется через специфические рецепторы к нему, имеющиеся в сосудах. Она связана с освобождением ионов кальция из микросом гладкомышечной клетки. Повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция вызывает сокращение гладких мышечных волокон стенки артериолы. А II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной коркового вещества надпочечных желез, он является фактором, приводящим к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего АГ. Под действием АПФ в периферических капиллярах происходит распад А II с образованием биологически малоактивных продуктов. Среди них наиболее активный гептапептид ангиотензин III – метаболит А II. Уровень ангиотензина III в крови человека значительно ниже, чем А II, что свидетельствует о том, что он не играет большой роли в организме [5, 7].

Альдостерон – основной минералокортикоидный гормон, синтезируемый в клубочковой зоне коркового вещества надпочечных желез, высвобождается под действием А II и калия, действует через соответствующие минералокортикоидные рецепторы [3].

Главная физиологическая роль альдостерона состоит в регуляции водно-солевого обмена, он задерживает натрий и воду в организме, повышает выделение из организма калия. Альдостерон стимулирует транспорт ионов калия и натрия через клеточные мембраны, усиливает фильтрацию в клубочках почек. На долю альдостерона приходится 70 % минералокортикоидной активности [3, 12]. Среди гормонов на втором месте по выраженности минералокортикоидного действия – дезоксикортикостерон, биологическая активность которого значительно меньше, чем альдостерона. Он секретируется корковым веществом надпочечных желез [9].

Для характеристики функционального состояния РААС целесообразно определять активность ренина плазмы крови (АРП), содержание А II и концентрацию альдостерона в плазме крови (КАП) и крови, взятой при селективной венографии из почечных и надпочечных вен. Забор крови у пациентов проводят натощак из локтевой вены, утром, при горизонтальном положении больного (при условии пребывания в нем не менее часа). Кровь помещают в охлажденные пробирки с антикоагулянтом ЕДТА-Na₂ (0,15 мл 6 % раствора на 10 мл крови). Пробирки с кровью центрифугируют при температуре 0–4 °С на протяжении 15 мин.

АРП и КАП определяют радиоиммунным методом с помощью наборов Immunotech Wescan coulter company (Чехия) [9]. Эти показатели у здоровых людей подвержены значительным колебаниям в течение суток. Самые высокие уровни наблюдают утром (8:00–9:00), затем они снижаются днем (14:00) и достигают минимума вечером (21:00). Более высокие уровни КАП, по сравнению с периферической кровью, наблюдают в крови, взятой при селективной венографии, из нижней полой вены и надпочечниковых вен. Содержание альдостерона в крови из надпочечниковых вен в 4–10 раз превышает его уровень в нижней полой вене [9].

Для более точной оценки функционального состояния РААС используют препараты, стимулирующие секрецию ренина ЮГА почек. Специфическим стимулятором системы ренин-ангиотензин является фуросемид, введение которого снижает внеклеточный объем и содержание натрия и увеличивает экскрецию его с мочой. Это обуславливает стимуляцию ЮГА почек и усиление секреции ренина у здоровых людей. При этом АРП крови у них повышается на

300 %, максимальный уровень его наблюдают на 30-й минуте, а прекращение действия фуросемида отмечают через 4–5 ч [9].

Классификация больных АГ по активности ренина позволяет судить о механизмах гипертензии, уточнять диагноз и выбирать рациональные подходы к терапии. По уровню АРП в периферической крови пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) можно условно разделить на три группы: с нормальным уровнем ренина в крови – показатели АРП не отличались от таковых у здоровых лиц (норморениновая форма), с высоким уровнем ренина в крови – показатели АРП выше верхней границы нормы (высокорениновая форма) и низким уровнем ренина в крови (низкорениновая форма) [6].

Нашими исследованиями установлено, что при норморениновой ГБ суточный ритм колебаний АРП в крови не отличался от такового у здоровых лиц. Наиболее высокий уровень АРП наблюдали днем (14:00), а вечером (21:00) отмечено достоверное снижение АРП по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем суточный ритм содержания альдостерона в крови у этих больных был изменен, во все сроки исследования выявлен неизменный уровень КАП по сравнению с исходным уровнем. Реакция ЮГА почек на острую нагрузку фуросемидом отсутствовала, повышения АРП после введения стимулятора не наблюдали. У пациентов с норморениновой ГБ реакция клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез на нагрузку салуретиком была выражено снижена, что может свидетельствовать о возможном нарушении адаптации ЮГА почек и всей системы в целом в условиях высокого артериального давления.

У лиц с высокорениновой ГБ суточный ритм АРП в крови был нарушен, во все сроки обследования у них наблюдали высокий уровень АРП в периферической крови. В то же время наиболее высокая концентрация альдостерона установлена утром – в 9:00, с достоверным снижением днем в 14:00 и особенно вечером в 21:00. При острой нагрузке фуросемидом реакция ЮГА почек снижена и замедлена, реакционная способность клубочковой зоны коры надпочечных желез нарушена. Через 30 мин после введения фуросемида КАП крови не отличалось от исходного уровня, а через 60 мин даже несколько уменьшалась. Высокорениновая АГ может быть связана с поражением крупных или мелких сосудов почек.

Повышенная активность РАС является также независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца и ее осложнений [8]. Имеются доказательства роли усиления секреции ренина ишемической почкой в механизме реноваскулярной АГ [14, 15].

При низкорениновой ГБ установлен нарушенный суточный ритм АРП крови, максимальную активность ренина отмечали в дневные и вечерние часы. Содержание альдостерона в крови в 9:00 и 14:00 не отличалось от такового в контрольной группе, а вечером в 21:00 достоверно снижалось. Под влиянием острой нагрузки фуросемидом уровень АРП в крови, сниженный у этой группы утром, достоверно увеличился на 30-й и 60-й минутах после введения стимулятора. Реакция клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез на введение фуросемида отсутствовала [15]. Установлено, что тип реакции АРП со снижением уровней его после введения фуросемида ниже исходного показателя свидетельствует о неблагоприятном течении ГБ. Наоборот, реакция РААС, при которой наблюдают активацию АРП, хотя бы на одном этапе исследования, указывает на прогностически благоприятное течение заболевания [17].

Исследование КАП и АРП в крови из надпочечниковых и почечных вен у пациентов с ГБ, взятой при проведении селективной вено- и ангиографии, подтвердило наличие нормо-, гипо- и гиперрениновых форм. При норморениновой ГБ уровень альдостерона в крови из обеих надпочечниковых вен был в пределах нормы или незначительно повышен [20, 21]. У больных с низкорениновой ГБ понижение АРП в крови из почечных вен сочетается с нормальной КАП в крови из надпочечниковых вен. При высокорениновой ГБ отмечено однонаправленное повышение АРП в крови из почечных вен и КАП в крови из обеих надпочечниковых вен. У последней группы больных, как и у пациентов со злокачественной формой ГБ, изменения КАП были вторичными и обуславливались активацией ренин-ангиотензиновой системы. При злокачественной АГ КАП в крови из нижней полой и надпочечниковых вен, а также АРП в крови из почечных вен, значительно повышены [9].

Определение АРП в крови из почечных вен имеет большое значение в диагностике реноваскулярной АГ [5]. У больных с односторонним стенозом почечной артерии, обнаруженным при

ангиографии, обычно наблюдают существенное различие в показателях АРП с обеих сторон. Градиент уровней АРП в крови из почечных вен составляет 1 : 2, 5–1 : 4.

Минералокортикоидную функцию надпочечных желез исследуют с помощью определения концентрации альдостерона и 11-дезоксикортикостерона в периферической крови и крови из нижней полой и надпочечниковых вен. Концентрация альдостерона в крови из надпочечниковых вен у этих больных умеренно повышена с обеих сторон или не изменена. У пациентов с почечно-паренхиматозной АГ и двухсторонним поражением почек АРП в крови из почечных вен увеличена равномерно с обеих сторон. Градиент уровней АРП составляет 1 : 1 [14].

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) характеризуется автономной гиперпродукцией альдостерона клубочковой зоной коры надпочечных желез. У пациентов с ПГА секреция альдостерона не зависит от ренин-ангиотензиновой системы, а натрийзадерживающий эффект минералокортикоидов обуславливает уменьшение секреции ренина. У этих больных низкий уровень АРП оказывается относительно нечувствительным к стимуляции, а высокий уровень альдостерона не снижается под влиянием солевой нагрузки [5, 7, 18]. Около 75 % всех случаев первичного гиперальдостеронизма составляет аденома надпочечной железы (синдром Конна), которая обусловлена солитарной (70 %) или множественными (15 %) аденомами. Двухстороннюю микро- или макронодулярную, а также диффузную гиперплазию клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез наблюдают у 9–15 % пациентов [9].

У больных ПГА с гипертензивным синдромом суточный ритм КАП в периферической крови нарушен. Уровни альдостерона в крови одинаково высоки как утром, так и днем и вечером. Это может служить доказательством автономности продукции альдостерона опухолью и отсутствия регулирующего влияния гипоталамо-гипофизарной системы. Суточный ритм АРП крови изменен, он характеризуется субнормальным уровнем гормона в утренние часы и отсутствием существенных изменений его в течение дня. Результаты пробы с введением фуросемида свидетельствуют о неадекватной реакции клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез на стимуляцию. Повышенный исходный уровень КАП в крови не изменял-

ся под влиянием нагрузки фуросемидом, а АРП, сниженная до стимуляции, достоверно повышалась. Реакция ЮГА почек на введение стимулятора у больных ПГА не отличается от таковой у здоровых лиц; превышение уровня АРП над исходным, как и в контрольной группе, составило 300 % [9, 16]. Концентрация альдостерона в крови, оттекающей от надпочечных желез, при ПГА увеличена в 5–8 раз на стороне опухоли. АРП у пациентов с синдромом Конна резко понижена и в периферической крови, и в крови, взятой из почечных вен [9].

У больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом (двухсторонняя гиперплазия клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез) уровень КАП в периферической крови составлял 1112–1498 пмоль/л. Острая нагрузка фуросемидом сопровождалась парадоксальной реакцией клубочковой зоны коры надпочечных желез.

Вместо повышения КАП, которое наблюдали у здоровых лиц, при идиопатическом гиперальдостеронизме установлено снижение концентрации альдостерона через 30 и 60 мин после введения фуросемида. В крови, взятой из нижней полой вены, КАП крови повышена, а в крови из левой и правой надпочечниковых вен отмечены почти одинаково высокие уровни гормона. АРП в периферической крови и крови из почечных вен, а также реакция ЮГА на введение фуросемида – в пределах нормы [9].

При опухолях хромоаффинной ткани (феохромоцитомах) с гипертензивным синдромом базальный уровень АРП и КАП в периферической крови соответствовал норме. Отмечен неизменный суточный ритм КАП в крови. Суточный ритм АРП нарушен, в вечерние часы вместо снижения АРП наблюдают значительное ее повышение. Реакция клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез на нагрузку фуросемидом снижена, на что указывает уменьшение превышения КАП по сравнению с исходным уровнем. Реакция ЮГА почек у больных с феохромоцитомой снижена и замедлена, превышение АРП по сравнению с исходным уровнем уменьшено. У пациентов с односторонними феохромоцитомами КАП в крови из надпочечниковых вен на стороне опухоли снижена в среднем в 5 раз по сравнению с уровнем гормона в крови из вены контралатеральной надпочечной железы. Уровень АРП в крови из почечных вен был в 5–7 раз выше при расположении опухоли в

области ворот почки. Если феохромоцитомы локализуется в стороне от ворот почки, то АРП в крови из обеих почечных вен не отличается от нормы. Вероятно, механическое сдавливание почечной артерии опухолью и нарушение кровоснабжения почки обуславливают увеличение образования ренина ЮГА. У больных с двусторонними феохромоцитомами КАП в крови из обеих надпочечниковых вен снижена, причем более значительно на стороне, где опухоль больших размеров [9].

У пациентов с кортизолпродуцирующей опухолью надпочечных желез (кортикостеромой), сопровождающейся гипертензивным синдромом, базальный уровень КАП в периферической крови незначителен, а АРП значительно повышены. Суточный ритм КАП и АРП крови нарушены. Пик КАП отмечен днем, а АРП – вечером. Наблюдают неадекватную реакцию РААС на нагрузку фуросемидом. Способность клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез реагировать на стимуляторы снижена и замедлена, а реакция ЮГА почек парадоксальная, вместо увеличения АРП в периферической крови отмечается ее уменьшение. При кортикостероме установлено снижение КАП в крови из надпочечниковых вен на стороне локализации опухоли. АРП в крови из почечной вены на стороне поражения значительно увеличена у больных со злокачественной опухолью, прорастающей в сосудистую ножку почки. Вероятно, у пациентов с кортикостеромой нарушения функционального состояния РААС играют важную роль в развитии гипертензивного синдрома [9].

Больных с опухолями надпочечных желез, сопровождающимися гипертензивным синдромом, выявляли при более тщательном обследовании в общей популяции пациентов с ГБ. Исследование функционального состояния РААС у этих больных имеет важное дифференциально-диагностическое значение [9, 18].

Литература

1. Гормоны и почки / Под ред. Б.М. Бреннера, Дж.Г. Стейна.– М.: Медицина, 1983.– 336 с.
2. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 1 // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 3.– С. 105–129.
3. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 2 // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 4.– С. 109–129.
4. Почечная эндокринология / Под ред. М.Дж. Данна.– М., Медицина, 1987.– 872 с.
5. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство.– К.: Морион, 2001.– 528 с.
6. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь, вторичные гипертензии.– К.: Либідь, 2002.– 504 с.
7. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях.– К.: Четверта хвиля, 2004.– 174 с.
8. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба. Довідкове видання.– К.: Здоров'я, 2009.– 240 с.
9. Славнов В.Н. Радиоиммунологический анализ в клинической эндокринологии.– К.: Здоров'я, 1988.– 200 с.
10. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы.– М.: Мир, 1989.– 656 с.
11. Уильямс Г.Г. Альдостерон. Почечная эндокринология.– М.: Медицина, 1987.– С. 272–295.
12. Шембелан М., Стокит Р. Патология системы ренин-ангиотензин. Гормоны и почки.– М.: Медицина, 1983.– С. 11–56.
13. Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертония.– М.: Медицина, 1984.– 136 с.
14. Brewster U.C., Setara J.F., Perazella M.A. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states // Amer. J. Med. Sci.– 2003.– Vol. 326.– P. 15–24.
15. Brown M.J. Renin: friend or foe // Heart.– 2007.– Vol. 93.– P. 1026–1033.
16. Drau V.J. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis // Hypertension.– 2001.– Vol. 37.– P. 1047–1052.
17. Laragh J.H., Letcher R.L., Pickering T.G. Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension // JAMA.– 1979.– Vol. 241.– P. 151–156.
18. Seifarth C., Trenkel S., Schobel H. et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism // Clin. Endocrinol.– 2002.– Vol. 57.– P. 457–465.
19. Unger T., Li J. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System.– 2004.– Vol. 5 (Suppl.) – P. 7–10.
20. Volpe M., Savoia C., Poolis P. et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease // J. Amer. Soc. Nephrol.– 2002.– Vol. 13 (Suppl. 3).– P. 173–178.
21. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management // Amer. J. Hypertension.– 1999.– Vol. 12.– P. 205–235.

Поступила 20.12.2012 г.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ендокринними гіпертензіями

В.М. Славнов, С.Ю. Савицький, Н.П. Строганова

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

Наведено аналіз даних літератури і власних досліджень стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в пацієнтів з гіпертонічною хворобою й нормальним, високим і низьким рівнем ренину в крові, первин-

ним та ідіопатичним гіперальдостеронізмом, пухлинами хромофінної тканини і кортизолпродуктивною пухлиною надниркових залоз, що супроводжуються гіпертензивним синдромом.

Ключові слова: система ренін-ангіотензин-альдостерон, гіпертонічна хвороба, первинний гіперальдостеронізм, артеріальна гіпертензія ендокринна.

Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential and endocrine hypertension

V.N. Slavnov, S.Yu. Savitsky, N.P. Stroganova

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The lecture provides analysis of literature data and original results of renin-angiotensin-aldosterone system status in patients with essential hypertension and different plasma renin activity: normal, high and low renin activity hypertension, primary and idiopathic hyperaldosteronism, hromaffin tissue tumor and cortisol-producing suprarenal tumor complicated with secondary hypertension.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, essential hypertension, primary hyperaldosteronism, endocrine arterial hypertension.