

З.Д. Калоева, К.М. Дзилихова, М.Г. Дзгоева, З.Г. Дзгоева

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА В ОНТОГЕНЕЗЕ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ, РФ

Z.D. Kaloeva, K.M. Dzilihova, M.G. Dzgoeva, Z.G. Dzgoeva

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN ONTOGENESIS OF CHILDREN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPOTENSION

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Представлены результаты исследования функционального состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, полученные в результате многолетних проспективных наблюдений у 128 пациентов с первичной артериальной гипотензией в детском, подростковом возрасте, по достижении ими 23–25 и 39–40 лет. Полученные результаты позволяют утверждать об участии в реализации патогенетических механизмов артериальной гипотензии как факторов, влияющих на тонус сосудов, так и факторов, регулирующих объемные параметры кровообращения.

Ключевые слова: первичная артериальная гипотензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, дети, подростки, взрослые.

The article describes the study data about functional state of the renin-angiotensin-aldosterone system, obtained by multi-year prospective study of 128 patients with primary arterial hypotension in childhood, adolescence, in age of 23–25, and 39–40. Study results reveal, that factors influencing the vascular tone and factors regulating blood flow volume parameters participate in the realization of the pathogenetic mechanisms of arterial hypotension.

Keywords: primary arterial hypotension, renin-angiotensin-aldosterone system, children, adolescents, adults.

Анализ имеющихся в доступной литературе данных свидетельствует о том, что патогенез первичной артериальной гипотензии (ПАГ) весьма сложен, одними из основных факторов ее формирования являются нарушения нейрогуморальной регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы [1–7].

Известно, что в физиологической регуляции артериального давления (АД) участвуют как вазомоторные механизмы, влияющие на диаметр сосудов, так и объемные, регулирующие количество жидкости в сосудистом русле. В физиологических условиях между этими двумя группами факторов имеется обратная зависимость: повышение активности одной системы ведет к снижению активности другой. При пре-

валировании сдвигов либо сосудосуживающих или сосудорасширяющих факторов, либо изменений объема циркулирующей крови возникают изменения показателей системного АД [4, 8, 9].

Для характеристики баланса прессорных и депрессорных влияний при артериальной гипотензии важна оценка состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), имеющей исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание АД и водно-солевого обмена [10–12].

При длительной активации РААС отмечаются вазоконстрикция, повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), уменьшение скорости почечной фильтрации и

Контактная информация:

Калоева Зинаида Давидовна – д.м.н., проф.,
зав. каф. детских болезней № 2 ГБОУ ВПО
СОГМА МЗ РФ
Адрес: Россия, 362019, г. Владикавказ,
ул. Пушкинская, 40
Тел.: (867) 274-34-23, E-mail: galiat@list.ru
Статья поступила 25.03.16,
принята к печати 19.05.16.

Contact Information:

Kaloeva Zinaida Davydovna – MD, Prof.
of Childhood Diseases Department № 2,
North Ossetian State Medical Academy
Address: Russia, 362019, Vladikavkaz,
Pushkinskaya str., 40
Tel.: (867) 274-34-23, E-mail: galiat@list.ru
Received on Mar. 25, 2016,
submitted for publication on May 19, 2016.

почечного кровотока, задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, повышение чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов [8, 13, 14].

Ключевым регулятором активности РААС в кровообращении является ренин, синтезируемый в почках так называемыми клетками юкстагломерулярного аппарата. Секреция ренина регулируется несколькими факторами: уровнем перфузионного давления в почечных сосудах, влиянием симпатической нервной системы, концентрацией натрия в жидкости дистальных отделов канальцев почек, а также уровнем калия и натрия в плазме крови. Избыточную секрецию ренина подавляют ангиотензин II и альдостерон [14, 15].

Регуляторная функция ренина в поддержании АД реализуется в непосредственном его участии в каскаде биохимических превращений, в результате которых из ангиотензина I (АI) образуется ангиотензин II (АII), являющийся мощнейшим из всех известных прессорных факторов. Кроме прямого констрикторного действия на гладкомышечные клетки сосудов, АII повышает их чувствительность к катехоламинам, усиливая периферические адренергические эффекты [12, 13].

Синтез альдостерона в коре надпочечников регулируется преимущественно калием и более слабо натрием и адренкортикотропным гормоном. Биологическое значение альдостерона состоит в регуляции факультативной реабсорбции натрия в дистальных отделах почечных канальцев, в перераспределении натрия с повышением его содержания во внутриклеточной жидкости, что способствует набуханию сосудистой стенки и сужению просвета сосудов и, как следствие, сопровождается повышением общего ОПСС и увеличением диастолического АД. Кроме того, задержка натрия в сосудистой стенке артерий повышает чувствительность заложенных в них нервных рецепторов к АII и катехоламинам даже при незначительном увеличении их концентрации в плазме крови. Все это способствует еще большему усилению сосудистого тонуса, в результате чего повышается АД [9, 15, 16].

Все данные, приведенные выше, позволяют рассматривать РААС как один из серьезных факторов, имеющих значение в механизме формирования патологических отклонений АД, особенно у детей, так как известно, что синтез и секреция ренина у них существенно выше, чем у взрослых.

Состояние РААС оценивается путем определения ее компонентов. В настоящее время наиболее активно определяют активность плазматического ренина и альдостерона радиоиммунным методом [17].

Подавляющее большинство литературных данных посвящено изучению роли РААС у больных с первичной и симптоматическими артериальными гипертензиями [9, 13, 16, 18, 19], в то

время как сведения об исследовании активности ренина плазмы и минералокортикоидной функции коры надпочечников у лиц с ПАГ в доступных информационных источниках последних лет практически отсутствуют.

Цель исследования – уточнение возрастной динамики функциональной активности РААС у детей и подростков с ПАГ.

Материалы и методы исследования

В процессе кафедральных эпидемиологических исследований, проведенных в 1985–1987 гг., был запланирован и проведен скрининг патологии артериального давления у 7300 детей и подростков в возрасте 3–17 лет, что составляло 10% случайную выборку в популяции организованных детей, посещавших детские сады и школы г. Владикавказа. По результатам исследования выявлена распространенность сосудистых дистоний, при этом в среднем по возрастным группам артериальная гипертензия выявлена у 13,3%, а системная артериальная гипотензия – у 8,6% обследованных.

Многолетние проспективные наблюдения (2000–2013 гг.) позволили уточнить возрастные изменения показателей системной и региональной гемодинамики, клинико-функциональных и инструментально-лабораторных данных у этих детей и подростков в их последующем онтогенезе, по достижении ими возраста 23–25 лет (3-я группа) (отклик – 69,8%) и 39–40 лет (4-я группа) (отклик – 35,5%).

В данной работе, учитывая значимость РААС в поддержании параметров системного АД, изучены активность ренина плазмы (АРП), содержание альдостерона и электролитов плазмы крови – натрия и калия у 128 пациентов с ПАГ и у 40 условно здоровых лиц того же возраста и пола с нормальными значениями АД в качестве контрольной группы.

Функциональное состояние системы РААС оценивали радиоиммунными методами по уровню ренина и альдостерона плазмы (в положении стоя) с использованием стандартных наборов фирмы «Sorin». Содержание электролитов (Na, K) определяли методом пламенной фотометрии.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием стандартных программ математического обеспечения Statistics for Windows 6.0. Достоверность межгрупповых отличий определяли соответственно критерию Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали общепринятую в медицине величину – $p < 0,05$. Определение корреляционных взаимосвязей между показателями осуществляли путем исследования частного коэффициента корреляции.

Результаты и их обсуждение

У детей с ПАГ (1-я возрастная группа), как при лабильном, так и стабильном вариантах течения выявлены как нормальные, так и высокие (40%) и сниженные (30%) значения АРП. При лабильном течении ПАГ артериальное дав-

Функциональное состояние РААС у детей и подростков с ПАГ ($M \pm m$)

Группы	АРП, нг/мл·ч	Альдостерон, пмоль/л	Натрий, ммоль/л	Калий, ммоль/л	
ПАГ 1-я (n=20)	лабильная (n=10)	3,28±0,14*	285,75±4,30***	139,18±2,46	4,25±0,09
	стабильная (n=10)	3,10±0,25	261,62±10,58	130,02±1,42***	4,18±0,08
ПАГ 2-я (n=30)	2,98±0,16	280,35±8,62*	134,09±1,13***	4,01±0,07**	
Контроль 1-я (n=10)	2,90±0,10	248,72±6,02	142,37±2,16	4,32±0,06	
Контроль 2-я (n=10)	2,83±0,21	256,07±5,19	145,34±2,39	4,28±0,05	

*Статистическая достоверность различий при сравнении с контролем ($p < 0,05$); **статистическая достоверность различий при сравнении с контролем ($p < 0,01$); ***статистическая достоверность различий при сравнении с контролем ($p < 0,001$).

ление периодически могло достигать уровня 25-го центиля региональной шкалы центильного распределения АД.

Во 2-й возрастной группе число подростков с повышенным уровнем АРП (43,3%) и с его пониженными значениями (33,3%) мало отличалось от данных детей 1-й группы.

Некоторые изменения в АРП отмечены в группе 23–25-летних пациентов с ПАГ. Так, на фоне повышения числа лиц с нормальным уровнем ренина (46,4%) уменьшилась представленность высоких уровней его активности при снижении количества лиц с его пониженными значениями (25%).

Особо значимым было изменение средних значений АРП в старшей возрастной группе, где у лиц, имевших в детстве и подростковом возрасте системную артериальную гипотензию, выявлены разные уровни АД, как сниженные (30%), так и нормальные (44%) и существенно повышенные (26%).

Согласно полученным данным, средние значения АРП в младшей возрастной группе при клинически лабильной и стабильной ПАГ имели отчетливую тенденцию к повышению, более выраженную ($p < 0,05$) при лабильном, чем при стабильном варианте течения. У подростков (2-я группа) средние значения АРП при сравнении с контролем были также несколько повышенными, хотя и оказались ниже, чем в младшей возрастной группе (табл. 1).

Несущественными были и изменения АРП у пациентов 3-й возрастной группы, где также, несмотря на более высокие средние значения ренина, не выявлено достоверных различий с контролем (табл. 2).

В 4-й возрастной группе у пациентов с сохраняющейся артериальной гипотензией (30%) чаще была характерна нормальная или несколько сниженная АРП при нормальном содержании

альдостерона и натрия, но при сниженных значениях уровня калия. Повышение средних значений АРП в группе 39–40-летних достигало статистической достоверности, что, по-видимому, объясняется увеличением числа лиц с повышенным уровнем активности РААС, проявлявшееся у 1/4 представителей группы с артериальной гипертензией (табл. 2).

Среднее содержание альдостерона в большинстве возрастных групп оказалось статистически достоверно повышенным, кроме детей со стабильным вариантом течения ПАГ и средних значений гормона в старшей возрастной 4-й группе.

Уровень натрия в плазме крови детей 1-й группы был снижен, при этом в отличие от лабильной ПАГ при стабильной средние значения оказались достоверно ниже контроля (табл. 1).

Во 2-й и 3-й группах содержание натрия оказалось также более низким, чем в контроле, при этом у подростков статистически достоверное. В 4-й возрастной группе средние значения уровня натрия в плазме практически не отличались от показателей контроля, однако в содержании натрия отмечены определенные корреляционные зависимости от уровня системного АД.

Так, при пониженном уровне АД для представителей старшей возрастной группы были более характерны сниженные значения натрия – 132,5±2,8 ммоль/л ($r = +0,8$), при повышенном АД – у обследуемых отмечена тенденция к некоторому повышению уровня натрия – 149,3±5 ммоль/л ($r = +0,61$), у остальных при нормальных значениях АД существенных различий в содержании натрия с данными контроля не выявлено – 141,7±4,2 ммоль/л ($r = +0,58$).

Показатели калия у части детей 1-й группы были близкими к норме, а некоторое снижение средних значений не отличалось достоверно от показателей контрольной группы (табл. 1). Во 2-й возрастной группе уровень калия у большин-

Таблица 2

Функциональное состояние РААС у пациентов с ПАГ старших возрастных групп ($M \pm m$)

Группы	АРП, нг/мл·ч	Альдостерон, пмоль/л	Натрий, ммоль/л	Калий, ммоль/л
ПАГ 3-я (n=28)	3,04±0,20	283,28±6,48*	136,13±3,54	4,20±0,11
ПАГ 4-я (n=50)	3,72±0,34*	290,15±9,39	145,72±2,35	4,03±0,07*
Контроль 3-я (n=10)	2,88±0,18	267,22±3,44	140,42±1,13	4,30±0,07
Контроль 4-я (n=10)	2,97±0,15	274,03±6,13	144,56±3,22	4,26±0,04

*Статистическая достоверность различий при сравнении с контролем ($p < 0,05$).

ства подростков с ПАГ был снижен, его средние значения указывали на статистическую достоверность полученных результатов. У взрослых в 3-й и 4-й группах содержание калия в плазме также оказалось сниженным, при этом наиболее существенно ($p < 0,05$) у 39–40-летних пациентов. Значимые прямые корреляционные зависимости между содержанием калия плазмы и состоянием системной гемодинамики отмечены у подростков ($r = +0,67$) и обратные у представителей старшей возрастной группы, особенно у лиц с повышенным уровнем АД ($r = 0,85$).

Можно было бы рассмотреть распределение пациентов с ПАГ в зависимости от уровня АРП в качестве патогенетической классификации, если бы не было выявлено, что в каждой возрастной группе, независимо от показателей АД, отмечены как сниженные, так и высокие и нормальные значения ренина.

Так, у детей 1-й группы с лабильной ПАГ чаще, чем при стабильной отмечалась активация РААС, что проявлялось более значительной АРП и более высоким содержанием альдостерона, а при стабильной ПАГ, наоборот, чаще наблюдались сниженные значения АРП.

Анализ коррелятивных ассоциаций между показателями АД и уровнем АРП выявил наличие невысокой положительной связи: у детей с ПАГ – $r = +0,49$, у подростков и в 3-й возрастной группе она составила соответственно $r = +0,37$ и $r = +0,51$, в старшей возрастной группе – $r = +0,58$.

Между АРП и уровнем альдостерона во всех обследуемых группах обнаружены значимые прямые корреляционные зависимости: в 1-й – $r = +0,78$, у подростков – $r = +0,65$, в 3-й группе – $r = +0,75$, в группе 39–40-летних – $r = +0,84$, что свидетельствовало о наличии определенных взаимосвязей указанных параметров РААС при ПАГ.

Между значениями альдостерона в плазме и уровнем натрия адекватные функциональные взаимосвязи обнаружены также у большинства обследованных с ПАГ, лишь у части представителей всех четырех групп наблюдались различные варианты диссоциаций этих показателей,

при этом прямые корреляционные зависимости составили в 1-й возрастной группе $r = +0,88$, у подростков – $r = +0,62$, в 3-й группе – $r = +0,81$, в группе 39–40-летних – $r = +0,74$.

Следует отметить, что у части детей с лабильным течением ПАГ (20%) при наличии низкорениновой формы заболевания отмечены неадекватно повышенные значения альдостерона по отношению к АРП, свидетельствующие о наличии некоторой диссоциации между АРП и минералокортикоидной активностью коры надпочечников, сопровождавшейся также разнообразными нарушениями соотношения натрия и калия в плазме.

Заключение

Несмотря на однонаправленность средних значений исследованных параметров РААС у детей, изменения показателей системы при стабильном течении ПАГ были менее значительны, и соотношения между отдельными компонентами ее более адекватными, чем при лабильной ПАГ.

Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной диссоциации в функционировании отдельных факторов РААС при лабильной ПАГ у детей, что клинически проявлялось нестабильным характером параметров системного АД и более тяжелым клиническим течением.

Исследование показателей РААС при ПАГ позволяет утверждать об участии в реализации патогенетических механизмов артериальной гипотензии как факторов, влияющих на тонус сосудов, так и факторов, регулирующих объемные параметры кровообращения.

Однако, учитывая факт наличия артериальной гипотензии в сочетании с повышенной активностью системы РААС, можно с известной определенностью утверждать об относительном функциональном дефиците прессорных субстанций при существенной активации депрессорных вегетативно-гуморальных влияний, либо о нарушениях в механизмах реализации их прессорного действия (патология лиганд-рецепторно-эффекторных взаимоотношений).

Литература

1. Архипова Н.Н. Артериальная гипотензия у детей и подростков. Практическая медицина. 2008; 28 (4): 63–65.
2. Атаян А.С., Машин В.В., Фоякин А.В. Неврологические нарушения и церебральная гемодинамика при идиопатической артериальной гипотензии. Казанский медицинский журнал. 2011; 92 (3): 403–407.
3. Верткин А.Л., Волобуев П.М., Москвичев В.Г., Папихин В.А. Артериальная гипотензия: патогенез, диагностика, лечение. Фарматека. 2012; 250 (17): 108–111.
4. Дзилихова К.М., Дзгоева М.Г., Калоева З.Д., Хестанова С.Ч., Шавлохова А.К. Первичная артериальная гипотензия у детей. Педиатрия. 2010; 89 (3): 114–122.
5. Мансур Т.И., Нумман М., Русанова Е.И., Алексеев Г.И. Артериальная гипотензия у лиц молодого возраста. Технологии живых систем. 2013; 10 (5): 55–58.
6. Самохвалов В.Г., Исаева И.Н. Особенности регуляции системной гемодинамики у лиц молодого возраста с различным уровнем пониженного артериального давления. Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. 2014; 98 (8): 80–84.
7. Сикорский А.В. Артериальная гипотензия у детей: современные представления и нерешенные проблемы. Репродуктивное здоровье Восточная Европа. 2012; 24 (6): 107–121.
8. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (2): 98–108.
9. Медведев И.Н., Кумова Т.А., Гамолina О.В. Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертонии. Российский кардиологический журнал. 2009; 78 (4): 82–84.
10. Альпишулер Б.Ю., Ройтман А.П., Соколов А.В. Влияние артериального давления на состояние ренин-ангиотензиновой системы плазмы крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 3: 9–15.
11. Gironacci MM, Cerniello FM, Longo Carbajosa NA, et al. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. Clin. Sci. 2014; 127 (5): 295–306.
12. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. Compr. Physiol. 2014; 4 (3): 1201–1228.
13. Попова А.А., Маянская С.Д., Лебедева Л.С., Березикова Е.Н. Показатели ренин-ангиотензиновой системы на этапе становления артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6) 1: 288.
14. Dihn DT, Frauman AG, Jonston CI, Fabiani ME.