

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ, ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА И СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА В КРОВИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Жанета Валерьевна НЕФЕДОВА, Мария Константиновна СОБОЛЕВА

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

В работе представлены результаты исследования состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), электролитного обмена и секреции кортизола у 253 детей и подростков в возрасте от 11 до 18 лет с артериальной гипертензией до гипотензивной терапии и в ходе ее проведения. Обнаружили, что больные с гипоталамическим синдромом и эссенциальной гипертензией имели повышенные уровни показателей РААС, электролитного обмена (достоверное увеличение содержания ионов натрия в сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями при нормальных показателях концентраций ионов калия) и отсутствие изменений в секреции кортизола. Выявили, что эналаприл в процессе гипотензивной терапии нормализует показатели РААС и уровень ионов натрия сыворотки крови.

Ключевые слова: ренин, ангиотензин I, альдостерон, кортизол, калий, натрий, артериальная гипертензия, гипоталамический синдром, недифференцированный вариант мезенхимальной дисплазии соединительной ткани, эссенциальная гипертензия.

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, АГ регистрируется с частотой от 2 до 18 % в популяции детей и подростков [2–4], при этом АГ протекает бессимптомно, что затрудняет ее диагностику и своевременное лечение [5].

Ведущая роль нейрогормональных факторов в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы подтверждена результатами многочисленных исследований [6]. Длительно существующий дисбаланс компонентов нейрогормональной системы — фактор риска развития и прогрессирования АГ [6]. Известно, что при гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) возникает вазоконстрикция, повышается общее периферическое сопротивление сосудов, уменьшается скорость почечной фильтрации и почечного кровотока, происходят активация глюкокортикоидной функции коры надпочечников, задержка жидкости, увеличение объема циркулирующей крови, что приводит к повышению артериального давления (АД) [7, 8]. Кроме этого, при длительной активации РААС происходит повышение чувствительности миокарда к токсиче-

скому влиянию катехоламинов, ремоделирование миокарда и сосудов, развитие миокардиального и периваскулярного фиброза [8, 9]. Повышение уровня компонентов РААС в плазме крови сопровождается достоверным увеличением риска смерти кардиологических больных [10]. Поэтому при выборе медикаментозной терапии необходимо учитывать ее влияние на активность показателей данной системы. В педиатрии, на наш взгляд, эти важные вопросы до настоящего времени изучены недостаточно. В связи с этим целью работы явилось изучение особенностей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, электролитного обмена и секреции кортизола у детей и подростков с АГ различного генеза до гипотензивной терапии и в ходе ее проведения.

Материал и методы

Нами обследовано 253 больных в возрасте от 11 до 18 лет (93 девочки и 160 мальчиков), средний возраст $13,7 \pm 1,2$ лет. Контрольную группу составили 97 здоровых детей и подростков аналогичного возраста (средний возраст $14,3 \pm 1,4$ лет), у которых регистрировались нормальные показатели артериального давления и отсутствовала АГ у родственников первой линии родства. Все исследования выполнены с информированного согласия родителей испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской Декларации (2000 г.).

Диагноз АГ у детей и подростков был установлен на основании критериев, предложенных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [11], выделение патогенетических форм

Нефедова Ж.В. — д.м.н., доцент кафедры педиатрии лечебного факультета, e-mail: nefedova.doc@mail.ru
Соболева М.К. — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета

осуществлялось в соответствии с существующими рекомендациями [11–13].

Первая группа — пациенты с симптоматической артериальной гипертензией (синдром недифференцированного варианта дисплазии соединительной ткани, ДСТ), 103 наблюдения. Основанием для включения в эту группу служили следующие признаки: изменения шейного отдела позвоночника (нестабильность дисков, подвывихи межпозвоночных суставов), изменения со стороны сердца (пролапс митрального клапана, добавочные хорды в полости левого желудочка), аномалия расположения почек (дистопия), патология желчного пузыря (перегиб в области шейки, тела желчного пузыря), типичные внешние проявления (астеническое телосложение, сколиоз или кифоз позвоночника, плоскостопие, миопия и др.). У данной категории больных до начала лечения уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) превышали значение показателей 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста пациентов; средний уровень САД составил 145 мм рт. ст., ДАД — 89 мм рт. ст.

Вторая группа обследованных состояла из 100 больных с АГ на фоне гипоталамического синдрома (ГС). Жалобы больных были разнообразны и неспецифичны: прибавка в массе тела, головная боль, боли в сердце по типу кардиалгий, повышенный аппетит, жажда, потливость, нарушение сна, слабость, недомогание, повышенная утомляемость, субфебрильная лихорадка, снижение памяти, неустойчивое настроение, нарушение менструальной функции, отклонения в половом развитии, гинекомастия, обширная вегетативная симптоматика, транзиторная или стабильная артериальная гипертензия, ожирение, на кожных покровах трофические изменения: фолликулит, стрии от бледно-розовых до розово-фиолетовых в области живота, бедер, что сочеталось с гиперпигментацией естественных складок. У данной категории больных до начала лечения уровни САД и ДАД превышали значение показателей 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста пациентов, в среднем составив соответственно 149 и 90 мм рт. ст.

Третья 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. Исходные уровни САД и ДАД превышали значение показателей 95-го перцентиля для данного пола, возраста и роста пациентов, в среднем составив соответственно 156 и 91 мм рт. ст.

Патогенетическая терапия назначалась с учетом соответствующих рекомендаций [11]. При этом медикаментозную терапию получили 191 пациент: у 123 использовалась монотерапия эналаприлом, у 68 — пропранололом. Эналаприл применялся

для коррекции АГ, обусловленной гипоталамическим синдромом, а также при ЭГ. Основанием для назначения эналаприла в этих группах служило также и отсутствие положительного эффекта от приема β -адреноблокаторов на амбулаторном этапе ведения. Прием этого препарата осуществлялся 2 раза в сутки в дозе 0,1–0,3 мг/кг. Стойкая нормализация показателей АД регистрировалась в большинстве случаев на 5–7-й день терапии.

У больных с ДСТ в качестве базисного препарата был использован пропранолол, учитывая его положительное влияние на состояние основного вещества соединительной ткани [10]. Суточная доза пропранолола — 1–8 мг/кг. Кратность введения препарата — 4 раза в сутки. Нормализация уровня АД регистрировалась на 3–4-е сутки применения пропранолола практически у всех больных.

О состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и о влиянии ее на электролитный обмен и секрецию кортизола до и после назначения гипотензивной терапии судили по уровню ренина [14], ангиотензина I и альдостерона [15], кортизола [16] в плазме крови. Содержание ионов калия и натрия в сыворотке крови измеряли с помощью электролитного анализатора [17]. Концентрацию ренина определяли в базальных условиях, остальные исследования проводили в утренние часы натощак, после 30 минут физической активности.

Для математической обработки полученного материала были использованы методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (М), среднего квадратичного отклонения (с), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий выборок оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$. Степень связи между изучаемыми признаками определялась на основании коэффициента корреляции по способу квадратов Пирсона.

Результаты и их обсуждение

При оценке исходных показателей (до назначения гипотензивной терапии) состояния РААС, электролитного обмена крови и секреции кортизола в зависимости от клинко-патогенетической формы АГ выявили важные закономерности (табл. 1). У пациентов с ДСТ в целом по группе не было достоверных отличий изучаемых параметров в крови от контрольных значений. При этом у больных с ГС выявлено увеличение активности всех показателей РААС в 1,5 раза по сравнению с контрольными значениями. При этом закономерно было повышение уровня ионов натрия в сыворотке крови ($p < 0,05$), а содержание ионов калия и кортизола не отличались от контроля. В целом по группе больных с ЭГ выявили аналогичные изменения: повышение активности РААС, напряженность электролитного обмена (повышение уровня ионов натрия в сыворотке крови и не отличающаяся от контроля концентрация ионов калия) при неизменной секреции кортизола плазмы крови (см. табл. 1).

Таблица 1

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

Показатель	Контрольная группа (n = 97)	ГС (n = 100)	ДСТ (n = 103)	ЭГ (n = 50)
Содержание ренина, нг/(мл × ч)	0,76 ± 0,01	1,3 ± 0,03*	0,78 ± 0,04 [^] #	1,45 ± 0,036*
Содержание ангиотензина I, нг/мл	16,1 ± 1,3	24,3 ± 3,6* [^]	18,4 ± 2,7 [^] #	43,6 ± 4,8*
Содержание альдостерона, нмоль/л	0,75 ± 0,03	1,23 ± 0,02*	0,78 ± 0,02 [^] #	1,27 ± 0,02*
Содержание кортизола, нмоль/л	267,7 ± 40,5	288,9 ± 32,5	284,7 ± 49,9	297,7 ± 56,4
Содержание калия, ммоль/л	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,7	4,1 ± 0,4	4,5 ± 0,3
Содержание натрия, ммоль/л	142,4 ± 2,7	152,4 ± 1,7*	141,3 ± 2,04 [^] #	157,9 ± 1,8*

Примечание: здесь и в табл. 2 — достоверное ($p < 0,05$) отличие от величины соответствующего показателя:

* — лиц контрольной группы, [^] — больных с ЭГ, # — больных с ГС; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ГС — гипоталамический синдром, ДСТ — недифференцированный вариант мезенхимальной дисплазии соединительной ткани, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

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). Уровень альдостерона у пациентов с ГС и ЭГ и контролируемые им концентрации электролитов (ионы натрия и калия) в сыворотке крови, не отличались в этих группах ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

Нами был проведен анализ зависимостей между уровнем АД и показателями РААС, электролитного обмена и содержанием кортизола в плазме крови лиц изучаемых групп. У больных с ГС отмечена достоверная корреляция между величиной САД и уровнем ренина ($r = 0,21$, $p < 0,05$), а также концентрацией в плазме крови альдостерона ($r = 0,30$,

$p < 0,05$). Среди пациентов с ЭГ выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость между величиной ДАД и уровнем ренина ($r = 0,24$, $p < 0,05$), концентрацией ангиотензина I ($r = 0,30$, $p < 0,05$), а также концентраций в плазме крови ангиотензина I и ионов натрия ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

Вышеуказанные показатели были оценены в ходе проведения гипотензивной терапии. У больных с ГС и ЭГ обнаружено, что уже к 14-му дню лечения эналаприлом наблюдается восстановление до нормальных значений всех показателей РААС и уровня ионов натрия плазмы крови (табл. 2), при этом пропранолол не оказал какого-либо влияния на изучаемые показатели.

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о том, что у детей и подростков, имеющих проявления ДСТ, каких-либо изменений в РААС, электролитном обмене и в секреции кортизола не обнаружено, а в группах с ГС и ЭГ уже на ранних этапах

Таблица 2

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

Показатели	Контрольная группа (n = 97)	ГС		ЭГ	
		До лечения (n = 83)	14-й день лечения (n = 83)	До лечения (n = 40)	14-й день лечения (n = 40)
Содержание ренина, нг/(мл × ч)	0,76 ± 0,01	1,5 ± 0,08* [^]	0,8 ± 0,02	1,52 ± 0,09* [^]	0,86 ± 0,06
Содержание ангиотензина I, нг/мл	16,1 ± 1,3	24,3 ± 3,6* [^]	18,3 ± 2,2	43,6 ± 4,8* [^]	19,4 ± 0,8
Содержание альдостерона, нмоль/л	0,75 ± 0,03	1,25 ± 0,05* [^]	0,72 ± 0,02	1,32 ± 0,05* [^]	0,8 ± 0,06
Содержание кортизола, нмоль/л	267,7 ± 40,5	255,9 ± 45,5	270,9 ± 52,5	277,4 ± 51,1	289,4 ± 41,1
Содержание калия, ммоль/л	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,7	4,5 ± 0,3	4,2 ± 0,9	4,7 ± 0,5
Содержание натрия, ммоль/л	142,4 ± 2,7	158,4 ± 1,9* [^]	140,6 ± 1,9	161,8 ± 1,4* [^]	148,4 ± 1,8

развития АГ выявляется повышение активности РААС, электролитного обмена крови (увеличение уровня ионов натрия в сыворотке крови) и отсутствие изменений в процессе секреции кортизола, что может служить показанием для использования в качестве гипотензивного препарата ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла у этих пациентов. При этом показано, что применение эналаприла в группах больных с ГС и ЭГ способствовало не только нормализации повышенного АД, но и восстановлению до нормальных значений показателей РААС, уровня ионов натрия крови. Важным опорным критерием при назначении гипотензивной терапии должна быть оценка функционального состояния РААС, определяющая выбор гипотензивного препарата в зависимости от снижения или повышения содержания ренина в плазме крови. В этой связи представляет интерес применение эналаприла у детей и подростков, имеющих гиперрениновую форму артериальной гипертензии.

Благодарности

Выражаем благодарность сотрудникам кардиологического отделения МУЗ Детская клиническая больница № 1 г. Новосибирска, на базе которого проводилось данное исследование.

Список литературы

1. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М., 2004. 244.
2. Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. The secrets of arterial hypertension: answers to your questions. M., 2004. 244.
3. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М., 2005. 535.
4. Leontieva I.V. Lectures on cardiology in children. M., 2005. 535.
5. Калюжная Р.А. Гипертоническая болезнь у детей и подростков. Л., 1980. 24.
6. Kaluzhnaya R.A. Hypertension disease in children and adolescents. L., 1980. 24.
7. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков // Рос. педиатрич. журн. 1998. 2. 16–20.
8. Aleksandrov A.A., Rozanov V.B. Epidemiology and prevention of the increased arterial pressure in children and adolescents // Ros. pediatrich. zhurn. 1998. 2. 16–20.
9. Цыгин А.И. Артериальная гипертензия у детей // Рус. мед. журн. 1998. 9 (69). 18–21.
10. Tsygin A.I. Arterial hypertension in children // Rus. med. zhurn. 1998. 9 (69). 18–21.
11. Мареев В.Ю. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на разных уровнях // Практикующий врач. 2000. 18. 23–24.
12. Mareev V.Yu. The blockade of rennin-angiotensin-aldosterone system at different levels // Praktiku-yushchii vrach. 2000. 18. 23–24.
13. Schier R.W., Abraham W.T. Analytes plasma renin activity, diagnostic and for secondary hypertension // New Engl. J. Med. 2009. 341 (8). 577–585.
14. Meyer D. Role of rennin-angiotensin aldosterone system in development of arterial hypertension // Am. J. Cardiol. 2007. 18 (5). 405–410.
15. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Кардиология для врачей общей практики. Т. 1. Гипертоническая болезнь. СПб.: Гиппократ, 2001. 128 с.
16. Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Cardiology for practitioners. Vol. 1. Hypertensive disease. SPb.: Gippocrat, 2001. 128 p.
17. Шулушко Б.И. Артериальная гипертензия. СПб., 2001. 382 с.
18. Shulutko B.I. Arterial Hypertension. SPb., 2001. 383 p.
19. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России. М., 2008. <http://www.cardiosite.ru/recommendation/2008>.
20. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Russian recommendations of the Committee of experts of All-Russian scientific society of cardiologists and the Association of children cardiologists in Russia. M., 2008. <http://www.cardiosite.ru/recommendation/2008>.
21. Яхонтов Д.А. Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста. Патогенез. Клиника. Подходы к коррекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1995.
22. Yakhontov D.A. Arterial hypertension in young men. Pathogenesis. Clinic. Approaches to correction. Abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Novosibirsk, 1995.
23. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов // Педиатрия. 2002. 4. 98–101.
24. Minyailova N.N., Kazakova L.M. Diagnostic aspects of hypothalamic and metabolic syndromes // Pediatriya. 2002. 4. 98–101.
25. Оу С.Н. Analytes plasma renin activity, diagnostic and for secondary hypertension // Chern. News. 1980. 9. 12–13.
26. Резников А.Г. Методы определения гормонов. К., 1980, 400 с.
27. Reznikov A.G. Methods for hormone evaluation. K., 1980, 400 p.
28. Юдаев Н.А., Афиногенова С.А., Булатов А.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976. 171–222.
29. Yudaev N.A., Afinogenova S.A., Bulatov A.A. Biochemistry of hormones and hormonal regulation. M., 1976. 171–222.
30. Меньшиков В.В. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М., 1997. 960 с.
31. Menshikov V.V. Encyclopedia of clinical laboratory tests. M., 1997. 960 p.

EVALUATION OF INDICATORS OF THE RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONE SYSTEM, ELECTROLYTE EXCHANGE, AND CORTISOL SECRETION IN BLOOD OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Zhaneta Valerievna NEFEDOVA, Maria Konstantinovna SOBOLEVA

*Novosibirsk State Medical University of Roszdrav
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

The study results of the state of the rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), the electrolyte exchange and cortisol secretion in 253 children and adolescents with arterial hypertension at the age of 11–18 years before and in the course of antihypertensive therapy are presented in this work. It was found out that the patients with hypothalamic syndrome and essential hypertension had the elevated levels of RAAS data, electrolyte exchange (significant increase in the level of sodium ions in serum compared with control values at normal concentrations of potassium ions) and the absence of changes in the secretion of cortisol. It was found out that the enalapril in the process of hypertensive therapy normalizes the RAAS data and the level of sodium ions of serum.

Key words: rennin, angiotensin I, aldosterone, cortisol, potassium, sodium, arterial hypertension, hypothalamic syndrome, undifferentiated variant of mesenchimal dysplasia of connective tissue, essential hypertension.

*Nefedova Zh.V. — doctor of medical sciences, assistant professor of the chair for pediatrics of treatment faculty,
e-mail: nefedova.doc@mail.ru*

Soboleva M.K. — doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pediatrics