

**Міністерство освіти і науки України
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича**

ІНІ біології, хімії та біоресурсів
кафедра біохімії та біотехнології

**Біохімічні маркери диференційної діагностики
реноваскулярної артеріальної гіпертензії**

Дипломна робота
рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Виконала:

студентка

кафедри біохімії та біотехнології

Продан Катерина Василівна

Науковий керівник: д.б.н., професор Г.П. Копильчук

Чернівці

2023

Анотація

Мета роботи – на підставі біохімічного аналізу крові провести диференційну діагностику реноваскулярної гіпертензії.

Встановлено, що реноваскулярна гіпертензія досліджуваних нами груп хворих зумовлена порушеннями функціональної активності нирок, що призводить до гіперальдостеронізму та стабільного підвищення кров'яного тиску.

У групи пацієнтів з високореніною формою гіпертензії тригером стабільного підвищення кров'яного тиску виступає активація РААС, у групи з нормореніною формою гіпертензії розвивається незалежно від РААС.

За рівнем альдостерону в плазмі крові в обох досліджуваних групах можна діагностувати гіперальдостеронізм.

За величиною альдостерон-ренінового коефіцієнта можна диференціювати вторинний гіперальдостеронізм у групі з високореніною гіпертензією і первинний гіперальдостеронізм у групі з нормореніною гіпертензією.

На основі величин біохімічних маркерів функціональної активності нирок можна стверджувати про порушення функцій нирок середнього ступеня важкості у групи хворих з високореніною гіпертензією і вторинним гіперальдостеронізмом та важке протікання хвороби нирок у групи хворих з нормореніною гіпертензією та первинним гіперальдостеронізмом.

Abstract

The purpose of the work is to carry out a differential diagnosis of renovascular hypertension based on biochemical blood analysis.

It was established that the renovascular hypertension of the groups of patients studied by us is caused by disorders of the functional activity of the kidneys, which leads to hyperaldosteronism and a stable increase in blood pressure.

In the group of patients with the high-renin form of hypertension, the trigger for a stable increase in blood pressure is the activation of the RAAS, in the group with the normorenin form, hypertension develops independently of the RAAS.

According to the level of aldosterone in the blood plasma, hyperaldosteronism can be diagnosed in both studied groups.

Secondary hyperaldosteronism in the group with high-renin hypertension and primary hyperaldosteronism in the group with normorenin hypertension can be differentiated by the value of the aldosterone-renin ratio.

On the basis of the values of biochemical markers of the functional activity of the kidneys, it is possible to assert a moderate degree of renal dysfunction in the group of patients with high-renin hypertension and secondary hyperaldosteronism, and a severe course of kidney disease in the group of patients with normorenin hypertension and primary hyperaldosteronism.

Зміст

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ I Огляд літератури.....	7
1.1. Артеріальна гіпертензія.....	7
1.2. Реноваскулярна гіпертензія.....	10
1.3. Механізм формування гіпертензії.....	11
1.4. Участь РААС у розвитку реноваскулярної гіпертензії.....	12
1.5. Характеристика реніну як компонента РААС та його участь у розвитку артеріальної гіпертензії.....	13
1.6. Ангіотензин II – потужний вазоактивний пептид.....	15
1.7. Роль альдостерону в розвитку артеріальної гіпертензії.....	19
РОЗДІЛ II Методи досліджень.....	23
РОЗДІЛ III Результати та їх обговорення.....	30
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	39
ДОДАТКИ.....	46

Вступ

Нині артеріальна гіпертензія – це одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини та лідер з огляду на ризик смертності, який становить 12,8% від загальної летальності у світі. Доведеним вважається той факт, що гіпертензія призводить до вкорочення тривалості життя, в середньому, на 3,8%.

Завдяки удосконаленню методів дослідження, в тому числі й лабораторних, та їх впровадженню в клінічну практику нині все частіше виявляють вторинні, симптоматичні артеріальні гіпертензії, відсоток яких становить 5,0-25,0 % від загальної кількості діагностованих випадків підвищеного артеріального тиску.

Найпоширенішою, особливо в молодому віці, є вазоренальна артеріальна гіпертензія (ВАГ). Частота ВАГ серед усіх хворих на АГ 1,0–5,0 % [1].

Реноваскулярна гіпертензія (вазоренальна гіпертензія) – це системне захворювання, яке розвивається вторинно внаслідок порушення кровопостачання нирок. Реноваскулярна гіпертензія часто призводить до розвитку резистентної артеріальної гіпертензії. Будь-яке порушення в організмі, що призводить до зниження припливу крові до нирок, може стати причиною артеріальної гіпертензії, зокрема, оклюзійне ураження головної ниркової артерії; атеросклероз, який зумовлює стеноз ниркової артерії; фібром’язова дисплазія тощо.

Головним індуктором розвитку реноваскулярної гіпертензії є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). РААС відіграє провідну роль у забезпеченні водно-сольового гомеостазу, контролює серцеву діяльність та регулює артеріальний тиск. До системи РААС входять ангіотензиноген, ренін, ангіотензин I, ангіотензин II, ангіотензиноперетворювальний фермент (АПФ) та альдостерон. Печінка синтезує ангіотензиноген. За дії реніну ангіотензиноген перетворюється на ангіотензин I, який далі за допомогою АПФ трансформується на ангіотензин II. АПФ переважно визначається в ендотелії легень і нирок. Дія ангіотензину II виражається у підвищенні артеріального тиску [2].

Реноваскулярна гіпертензія, яка виникає внаслідок ішемії нирки, супроводжується надмірним продукуванням реніну.

Ішемічна нефропатія – це зниження рівня клубочкової фільтрації та послаблення загальної функціональної активності нирок внаслідок гемодинамічно значущого стенозу ниркової артерії.

Гемодинамічно значущий стеноз ниркових артерій – це звуження судин на 60-70 % їх діаметру, що призводить до гіперперфузії нирки та підвищення активності РААС з негативними наслідками [3].

Реноваскулярна гіпертензія є досить поширеною, але важко діагностованою в клінічній практиці причиною резистентної гіпертензії.

Швидка діагностика та лікування є вирішальними для запобігання тривалого захворювання та летальності [4].

Отже, діагностика артеріальної гіпертензії повинна бути нерозривно пов'язана з оцінкою функціональної активності нирок.

Мета роботи – на підставі біохімічного аналізу крові провести диференційну діагностику реноваскулярної гіпертензії.

Розділ I

Огляд літератури

1.1. Артеріальна гіпертензія.

За визначенням комітету експертів ВООЗ артеріальною гіпертензією називають стан постійно підвищеного артеріального тиску.

Артеріальну гіпертензію поділяють на первинну та вторинну. Первинна, її ще називають есенціальною, – це такий стан, коли артеріальний тиск підвищується без видимої причини.

Вторинну гіпертензію ще називають симптоматичною, оскільки її причина може бути легко виявлена.

Факторами ризику розвитку артеріальної гіпертензії можна вважати вік, стать, спадковість, маса тіла.

Розглянемо кожен із цих факторів ризику окремо.

Щодо віку, то відслідковується позитивна кореляція між віком і зростанням артеріального тиску. Діастолічний тиск, як правило підвищується до 55 років, а далі практично залишається на тому ж рівні на відміну від систолічного, який з віком безперервно підвищується.

Щодо статі, то в молодому віці артеріальна гіпертензія характерна переважно для чоловічого населення. З віком – все навпаки.

Артеріальна гіпертензія і спадковість мають пряму залежність.

Велике значення для розвитку гіпертензії має маса тіла, надлишковість якої в 2-6 разів підвищує ризик розвитку цього захворювання.

Немаловажну роль відіграють аліментарні фактори, зокрема, кухонна сіль, понаднормове вживання якої корелює з рівнем артеріальної гіпертензії. Доведено зворотний зв'язок між рівнем іонів калію, кальцію, магнію та рівнем артеріальної гіпертензії. Для стабілізації та нормалізації артеріального тиску слід вживати більше фруктів, овочів, риби, курятини, обмежувати вживання тваринних жирів, які містять багато холестеролу, а також відмовитися від солодощів. Небезпечним з точки зору підвищення артеріального тиску є вживання

кави, оскільки кофеїн підвищує тиск вже через кілька годин після випитої кави. Кавомани втричі частіше страждають на гіпертензію, ніж ті, що зовсім не вживають кави. Небезпечним є також вживання алкоголю. Важливо також збалансувати харчовий раціон за вітамінним складом. Встановлено підвищення артеріального тиску при нестачі вітаміну D.

До факторів ризику також відносять паління, оскільки нікотин різко підвищує кров'яний тиск. Уже на першій хвилині після випалювання сигарети систолічний артеріальний тиск зростає на 15 мм рт.ст., а на четвертій – на 25 мм рт.ст. Мозковий інсульт та ішемічна хвороба серця розвиваються в 2-3 рази частіше у курців, ніж у тих, хто не палить.

До факторів ризику відносять також психосоціальні фактори, зокрема, стреси, соціально-економічний статус, фізична активність. Досвід більшості розвинених країн засвідчує неухильне зростання кількості випадків артеріальної гіпертензії серед малозабезпечених верств населення.

Значне зростання ризику розвитку артеріальної гіпертензії, який становить 20-50 %, спостерігається у осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2013 р) розрізняють артеріальну гіпертензію наступних рівнів: оптимальний тиск – $< 120 / < 80$; нормальним вважається тиск $120-129 / < 85$; нормальний високий – $130-139 / 85-89$; артеріальна гіпертензія I ступеня – $140-159 / 90-99$; артеріальна гіпертензія II ступеня – $160-179 / 100-109$; артеріальна гіпертензія III ступеня – $> 180 / > 110$; ізольована систолічна артеріальна гіпертензія – $\geq 140 / < 9$.

Отже, артеріальна гіпертензія діагностується за умови, що систолічний артеріальний тиск сягає або перевищує 140 мм рт.ст., а діастолічний – 90 мм рт.ст., причому таке підвищення має підтверджуватися при повторних дво-триразових щоденних вимірюваннях впродовж чотирьох тижнів.

Вищевказана класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску констатує лише ступінь його підвищення, але ніяким чином не стадію

захворювання. Стадії артеріальної гіпертензії визначаються із врахуванням ступеня ураження органів-мішеней.

Підтримання кров'яного тиску здійснюється гемодинамічними факторами, які безпосередньо впливають на рівень тиску, та нейрогуморальні системи, які впливають на гемодинамічні фактори.

Серед гемодинамічних факторів розрізняють: серцевий викид – це кількість крові, що надходить у судини за 1 хвилину; загальний периферичний судинний опір, за яким судять про тонус судин; загальний еластичний опір судин; в'язкість крові; об'єм циркулюючої крові.

На ці гемодинамічні фактори регуляторний вплив здійснюють нервові та гуморальні системи, які взаємодіють між собою за принципом зворотнього зв'язку. Таким чином розрізняють механізми прямого впливу на артеріальний тиск (гемодинамічні чинники) та механізми опосередкованого впливу (нервова й ендокринна системи).

Визнана нині концепція регуляції артеріального тиску розглядає дві системи, задіяні в процесі регуляції – негайної та короткочасної ауторегуляції і система тривалого, сповільненого контролю.

Механізми ЦНС підключаються вже в перші секунди від початку збудження рецепторів. Вони призначені для того, щоб зводити до мінімуму коливання артеріального тиску, адаптуючи серцево-судинну систему до мінливих умов навколишнього середовища. Механізми стресової релаксації, активація РААС і рух крові по капілярах діють від декількох хвилин до декількох годин, займаючи проміжне становище за тривалістю дії та швидкості реагування.

Альдостероновий і нирково-об'ємні механізми починають функціонувати через декілька годин після зміни артеріального тиску, діючи невизначено тривалий час [5].

Щодо механізмів гіпертензії в цілому, то – це вазоконстрикція судин нирок і серця; симпатична нервова стимуляція і, як наслідок, пресинаптичне вивільнення норадреналіну; посилення секреції альдостерону корою наднирків, що призводить до затримки натрію, води та підвищення артеріального тиску; під-

вищений синтез колагену I та III типів у фібробластах, внаслідок чого потовщується судинна стінка міокарда та розвивається фіброзу, сприяє розвитку гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу [2].

1.2. Реноваскулярна гіпертензія.

Реноваскулярні хвороби – це комплекс розладів із різноманітними клінічними проявами, зокрема, асимптоматичним стенозом ниркової артерії, реноваскулярною артеріальною гіпертензією або ішемічною нефропатією.

Стеноз ниркової артерії – найчастіший клінічний прояв реноваскулярної хвороби. Як правило, у понад 25% померлих від серцево-судинних хвороб помертно виявляють обструкцію ниркових артерій, а в осіб віком понад 70 років цей показник перевищує 60%.

Наслідком стенозу ниркової артерії, як правило, є реноваскулярна гіпертензія, частота якої становить 0,5-5% усіх випадків гіпертонічної хвороби.

Стеноз ниркових артерій найчастіше розвивається внаслідок атеросклерозу, нефроптозу (опущення нирки), тромбозу чи емболії, посттравматичних уражень. У 70 % випадків причиною стенозу ниркової артерії є атеросклероз. Аномалії розвитку ниркових артерій можуть бути також вродженими [1,6].

Атеросклеротичний стеноз ниркових артерій пов'язаний з двома поширеними клінічними синдромами – реноваскулярною гіпертензією та ішемічною нефропатією, які часто співіснують. Реноваскулярна хвороба являє собою найбільш швидко зростаючу етіологію термінальної стадії ниркової недостатності [7].

Гіпертензія, викликана оклюзивним захворюванням ниркової артерії, є важливою формою гіпертензії. Експериментальні дані доводять, що для ініціації реноваскулярної гіпертензії необхідна транзиторна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У якийсь момент ангіотензин II активує додаткові механізми, відповідальні за стійке підвищення артеріального тиску, в тому числі затримку натрію, ендотеліальну дисфункцію і вазоконстрикцію, пов'язану з продукуванням активних форм кисню.

Широке застосування препаратів-блокаторів ренін-ангіотензинової системи, в тому числі блокаторів ангіотензинперетворювального фермента і блокаторів рецепторів ангіотензину, дає можливість багато років лікувати пацієнтів з одностороннім ураженням ниркових артерій [8].

Надзвичайно важливою є своєчасна діагностика реноваскулярної гіпертензії, оскільки це захворювання може мати куди більш несприятливий прогноз, ніж есенціальна гіпертензія і менше піддається лікуванню. Цей вид гіпертензії становить великий ризик прогресування в прискорену або злоякісну гіпертензію і може призвести до незворотної ішемічної недостатності ураженої нирки [9].

1.3. Механізм формування гіпертензії.

Вазоренальна гіпертензія підпорядковує діяльність нирок двом основним чинникам: звуження артерій, хронічна ішемія та знижений кровоплин; високий тиск. При реноваскулярній гіпертензії зростає рівень сечовини та креатиніну в плазмі крові, знижується інтенсивність клубочкової фільтрації в залежності від ступеня звуження судин, тривалості захворювання більше 5 років та віку хворих.

Встановлено, що за умов функціонально значущого звуження судин у нирках підвищується канальцева реабсорбція води та натрію, зменшується об'єм сечі та рівень клубочкової фільтрації в середньому вдвічі, рівень креатиніну зростає теж більше, ніж у 2 рази.

Основними ланками стабілізації гіпертензії є ренін-ангіотензин-альдостеронова, простагландинова (ПГС) та калікреїн-кінінова (ККС) системи. У хворих на атеросклероз зростає вміст реніну, альдостерону плазми крові. Слід відмітити, що до 3 років захворювання ці показники досить високі, а після 5 років їх рівень значно знижується через виснаження систем первинного підвищення тиску і гіпертензія підтримується іншими чинниками.

Реноваскулярна гіпертензія призводить до зміни функціональної активності не тільки нирок, а й серцево-судинної системи.

Реноваскулярна гіпертензія вражає досить молодих людей працездатного віку, найчастіше після 40 років. Це полісимптомне захворювання, як правило, воно проявляється двома і більше симптомами. Протікання хвороби залежить від виду стенозу. Характерною ознакою стенозу є стійке, тривале зростання артеріального тиску без жодного ефекту антигіпертензивного лікування [10].

1.4. Участь РААС у розвитку реноваскулярної гіпертензії.

Активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зростає для стабілізації артеріального тиску, що захищає клубочкову фільтрацію за умов хронічної гіпоперфузії нирок. Однак тривала підвищена активність цієї системи здійснює негативний вплив токсичний вплив на серце, спричиняє вазоконстрикцію серцевих судин та вивільнення вазопресину [11]. Відбувається стимуляція синтезу альдостерону, затримка води та солі нирками і зниження калію та магнію [12].

Однією з найперших змін у нирках є функціональні порушення ниркової гемодинаміки та клубочкова гіпертензія. За умов її тривалого існування виникають структурні зміни, що торкаються ниркових клубочків, судин і інтерстицій. Нефроангіосклероз призводить до зменшення клубочкового кровоплину, ішемії та загибелі частини клубочків. Адаптація інтактних нефронів, яка полягає в гіперперфузії та гіперфільтрації, з часом стає фактором прогресії нефропатії. Надалі відбувається зниження ниркової функції з розвитком термінальної хронічної ниркової недостатності та загибелі хворого.

Встановлено, що гіпертрофія лівого шлуночка супроводжується активацією локальної серцевої РААС. Ангіотензин II діє на рецептори I типу, активує протеїнкіназні механізми, викликаючи проліферацію кардіоміоцитів і клітин гладеньких м'язів судин. Ангіотензин II також стимулює синтез міжклітинного матриксу, активуючи фактор росту пухлин β (TGF- β), інгібує активність колагеназ. Як наслідок, зростає вміст сполучної тканини в серці. Ангіотензин II також задіяний у розвитку ремоделювання коронарних судин, що зумовлює порушення мікроциркуляції серця. Підвищення рівня альдостерону призводить до

збільшення сполучної тканини в міокарді за рахунок утворення міжклітинної речовини і зменшення її деградації.

Активована РААС має низку гемодинамічних і негемодинамічних ефектів нирок. Гемодинамічні ефекти зумовлюють зростання системного артеріального тиску через потужну вазоконстрикцію і розвиток клубочкової гіпертензії внаслідок констрикції еферентної артеріоли. Негемодинамічні ефекти – це порушення проникності стінок клубочкових капілярів, зменшення площі фільтраційної поверхні, активація факторів росту зі звільненням цитокінів, посилення перекисного окислення ліпідів тощо [13].

1.5. Характеристика реніну як компонента РААС та його участь у розвитку артеріальної гіпертензії.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє важливу регуляторну роль в організмі. Вона визначає рівень артеріального тиску, водно-сольовий гомеостаз, задіяна у розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця і впливає на їх перебіг.

Підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи являє собою адаптивний механізм для підтримання функції серця і центральної гемодинаміки при їхніх гострих порушеннях. По мірі зниження функціональної активності серця зменшується перфузія нирок, паралельно активується симпатoadреналова система, що в кінцевому рахунку призводить до посиленої секреції реніну. Проте тривала активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи призводить до негативних наслідків, перш за все розвитку артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності.

Зменшення об'єму рідини і порушення перфузії нирок або розвиток гіпонатріємії активують клітини юктагломерулярного апарату нирок із секрецією реніну і подальшим утворенням ангіотензину II.

Експериментально підтверджено, що навіть при активності цілої низки систем, що регулюють артеріальний тиск, дезактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи веде до зниження тиску.

Роль РААС в регуляції водно-сольового балансу можна добре відслідкувати за умов низько сольової дієти. При обмеженому вживанні солі об'єм позаклітинної рідини різко зменшується, але артеріальний тиск знижується досить помірно завдяки підвищенню активності РААС, яка запобігає розвитку гіпотензії. Зовсім протилежний ефект виникає при сольовому навантаженні, яке супроводжується зростанням кількості позаклітинної рідини. У цьому випадку артеріальний тиск підвищується помірно внаслідок зниження активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Ефекти ураження серцево-судинної системи за умов гіперактивності РААС є наслідком мітогенної дії ангіотензину II і альдостерону на судинні гладеньком'язові клітини, фібробласти і кардіоміоцити, на їх здатність підвищувати прозапальний і профібротичний потенціал, індукувати оксидативний стрес і дисфункцію ендотелію, активувати атерогенез.

Пригнічення РААС запобігає прогресуванню діабетичної нефропатії, застійної серцевої недостатності, сприяє регресії гіпертрофії лівого шлуночка.

Початковою ланкою в РААС є ренін, який секретується нирками і накопичується в гранулах мезангіальних клітин юстагломерулярного апарату [14].

Нирки секретують також проренін, концентрація якого в крові перевищує вміст реніну в 7-10 разів. Хоча нирки є єдиним місцем утворення реніну, його попередник може утворюватися в низці інших тканин [15].

Нині розрізняють 4 регуляторні фактори, які впливають на вивільнення реніну: барорецептори в аферентних артеріолах нирок, які активуються зниженням і пригнічуються підвищенням перфузійного тиску в ниркових судинах; зміна концентрація натрію хлористого, сенсором якого є клітини дистальних каналців нирок; активуюча дія симпатичної нервової системи, що здійснюється через β_1 -адренорецептори; пряма пригнічуюча дія ангіотензину II і альдостерону.

Секреція реніну – це ключовий етап процесу активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Ренін каталізує гідроліз ангіотензиногену та утворення ангіотензину I.

Ангіотензиноген синтезується переважно в печінці, але в незначних кількостях також – у жировій тканині та фібробластоподібних клітинах.

Рівень плазмового ангіотензиногену стабільний, проте його синтез може інтенсифікуватись за дії глюкокортикоїдів, естрогенів, тиреоїдних гормонів, прозапальних цитокінів, фактору некрозу пухлин, ангіотензину II.

Зниження ангіотензиногену у плазмі відбувається при функціональній недостатності наднирників, гіпотиреозі, дефіциті інсуліну тощо. Однак при хронічному підвищенні ангіотензиногену відмічається компенсаторне зниження продукування реніну.

Ангіотензиноген відносять до протейнів гострої фази. У пацієнтів із пневмонією, стрептококовими інфекціями рівень ангіотензиногену на 70 % перевищує норму, що свідчить про участь РААС у розвитку імунної відповіді [16].

1.6. Ангіотензин II – потужний вазоактивний пептид.

Ангіотензин I гідролізується ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ), який є мембранним ферментом, і каталізує також гідроліз інших пептидів, зокрема, вазодилаторного пептиду брадікініну, що призводить до вазоконстрикції.

Розрізняють чотири типи рецепторів до ангіотензину II, які зумовлюють його біологічну активність. AT1-рецептори зумовлюють вазоконстрикторну дію АП, дію на серце, стимуляцію продукції альдостерону в клубочковій ділянці наднирників.

AT2-рецептори ангіотензину II опосередковують діаметрально протилежні ефекти.

Функція рецепторів 3-го типу не досліджена. Рецептори 4-го типу сприяють вивільненню активатора плазміногену I.

Є свідчення про існування в серці, мозку, нирках рецепторів реніну та його попередника в субендотеліальних гладеньком'язових клітинах.

Припускають, що їхня активація веде до посилення експресії гена мітогенноактивуючих протеїназ, через які ренін і про ренін здійснюють прямий мітогенний ефект і викликають ремоделювання незалежно від ангіотензину II.

A II – це потужний вазоактивний пептид, який викликає скорочення судинної стінки і підвищує артеріальний тиск, стимулює вивільнення альдостерону корковим шаром наднирників. У свою чергу альдостерон активує реабсорбцію натрію і води в нирках, сприяючи збільшенню об'єму циркулюючої крові і підвищенню артеріального тиску.

Дія ангіотензину II на центральні ендокринні залози полягає в стимуляції утворення в гіпоталамусі та вивільненні задньою часткою гіпофізу антидіуретичного гормону, який здійснює вазоконстрикторний вплив, посилюючи реабсорбцію натрію та викликаючи відчуття спраги.

Ангіотензин II – це основний кінцевий медіатор РААС, який відіграє вирішальну роль у розвитку кардіоваскулярної патології, зокрема, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, серцевої недостатності.

Через тонічний вплив A II на тонус артерій і при констрикції ниркової артерії артеріальний тиск зростає впродовж кількох хвилин паралельно зі зростанням концентрації реніну та A II в крові. Така картина може тривати 1-2 доби, після чого рівень реніну та A II знижується, проте артеріальна гіпертензія зростає [17].

Одним із найневизначеніших спірних питань залишається механізм участі A II у розвитку гіпертрофії та ремоделювання серця за умов артеріальної гіпертензії. Ці ефекти донедавна трактувалися як наслідок артеріальної гіпертензії. Лише недавно встановлено відсутність кореляції між важкістю артеріальної гіпертензії і вираженістю гіпертрофії серця. Більше того, в низці випадків ремоделювання серця було первинним по відношенню до артеріальної гіпертензії, а її усунення за допомогою вазодилататорів не супроводжувалось нормалізацією роботи серця.

Неодноразово встановлювали, що основним біохімічним механізмом впливу A II на розвиток кардіоваскулярної патології є здатність A II ініціювати

оксидативний стрес і запалення, що є наслідком активації НАДФН-оксидаз та посилення експресії ядерного фактора транскрипції NF-κB в гладеньком'язових клітинах, моноцитах, макрофагах [18].

У клітинах судинної стінки наявні 4 типи НАДФН-оксидаз – NOX1, NOX2, NOX4 і NOX5. Пригнічення NOX1 значно знижує розвиток артеріальної гіпертензії при введенні А II [19].

Активаторами NOX1 є ангіотензин II, окислені ЛНГ, продукти глікозилювання білків, які викликають гіперекспресію NOX1 в клітинах судинної стінки тварин з атеросклерозом і цукровим діабетом [20-21].

Як наслідок, посилюється міграція гладеньком'язових клітин і їх проліферація за дії тромбоцитарного фактора росту, а відсутність NOX1 пригнічує ці реакції.

Таким чином родина NADPH-оксидаз розглядається як основне джерело кисневих радикалів у судинній стінці та нирках. Активні форми кисню, які продукуються NADPH – оксидазами, відіграють провідну роль у розвитку дисфункції ендотелію, запалення, гіпертрофії, апоптозу, фіброзу, ангіогенезу. Тому їх розглядають як потенційну мішень для терапевтичних препаратів при артеріальній гіпертензії, зокрема реноваскулярній.

Іншими джерелами вільних радикалів є ЕТЛ мітохондрій, система ксантиноксидаз, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), ліпоксигеназа (ЛОГ) і роз'єднана синтаза оксиду азоту.

Виявлено, що продукування активних форм кисню значно підвищена у судинних гладеньком'язових клітинах пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Цей ефект пов'язаний з гіперекспресією НАДФН-оксидази [22].

Однією з причин розвитку хронічного оксидативного стресу є недостатність антиоксидантного захисту, яка може бути як первинною, так і виникати внаслідок виснаження при хронічному стресі. Недостатність або виснаження СОД призводить до утворення пероксинітриту з потужним цитотоксичним ефектом, перш за все на ендотеліоцити.

Нині багато дослідників поділяють точку зору про те, що підвищення активності НАДФН-оксидази та інтенсивності утворення активних форм кисню у нирках є надважливим фактором розвитку пртеріальної гіпертензії і пошкодження органів-мішеней. У дослідженнях S. Liu та співавторів показано, що пептидний інгібітор НАДФН-оксидази знижував артеріальний тиск і перешкоджав накопиченню макрофагів у серці, судинній стінці і нирках у щурів, яким вводили А II [23-24].

Збільшення реабсорбції натрію за дії А II також спряжено з його здатністю активувати НАДФН-оксидазу, стимулювати продукування АФК в епітелії проксимальних каналців нирок і цей ефект пригнічувався за дії NO.

Участь РААС в патогенезі артеріальної гіпертензії і атеросклерозу визначається значною мірою тим, що А II – один із найважливіших тригерів запальної відповіді, механізмів її підтримання і посилення за принципом позитивного зворотнього зв'язку. Так, запалення в судинній стінці підвищує активність А II з підвищенням активності НАДФН-оксидази в ендотеліоцитах і гладеньком'язових клітинах, посиленням продукування АФК, експресії фактора NF- κ B, продукуванні адгезивних молекул і міграції лейкоцитів у судинну стінку.

Доведено, що ураження нирок при артеріальній гіпертензії пов'язано з активацією локального запалення. У пацієнтів з хронічним ураженням нирок і гіпертензією відмічається високий рівень прозапальних цитокінів у плазмі крові. Встановлено чітку координацію між активністю РААС і вмістом прозапальних цитокінів, перш за все ФНО- α . При запальних процесах у міокарді надлишок цитокінів може викликати паралітичне розширення судин та потоншення стінки шлуночка [25].

Пригнічуючу дію на РААС з одночасним блокуванням її гіпертензивної та атерогенної дії здійснює А (1–7) – ендогенний гептапептид, який є продуктом деградації А II, і є його антагоністом. Він утворюється за дії ангіотензинперетворювального фермента (АПФ) – цинковмісної металопротеїнази, нечутливої до інгібіторів АПФ.

Вважають, що активність циркулюючого А II визначається циркуляторним АПФ. Водночас тканинний рівень А II не визначається АПФ [26].

Припускають, що тканинне утворення А II здійснюється переважно хімазою [27].

Ураження нирок і прогресуюче порушення їх функції при гіпертензії – це наслідок фіброзу як клубочків, так і ниркових судин, каналців та інтерстицію. Основною причиною цих змін є активація ниркової РААС з активацією ниркових фібробластів, які експресують рецептори А II, що призводить до посиленого продукування колагену, ТФР- β і розвитку атеросклерозу.

А (1-7) є ендogenousним лігандом АТ2-рецепторів, зв'язаних з G-білком, їх стимуляція супроводжується продукуванням NO і простацикліну, пригніченням мітогенного впливу А II.

Здатність АПФ2 метаболізувати А II запобігає його негативній дії на нирки. Встановлено, що захисна дія інгібіторів АПФ і блокаторів АТ1-рецепторів супроводжується підвищенням вмістом А (1-7) у крові [28].

Це дало підстави припустити, що дія А (1-7) базується або на блокуванні АТ 1-рецепторів або він діє як антагоніст АТ 2-рецепторів. Результати низки досліджень засвідчують, що пептиди А (1-7) зв'язуються з сайтами АТ 1-рецепторів і тим самим протидіють їх активації. Водночас застосування блокаторів АТ 2-рецепторів значно послаблюють здатність А (1-7) нормалізувати функцію ендотелію та зменшувати атеросклеротичні ураження. Отже, домінантна роль у забезпеченні захисного ефекту А (1-7) належить АТ 2-рецепторам [29].

Велика кількість наукових даних свідчить про те, що низка захворювань, зокрема, ожиріння, цукровий діабет, серцева недостатність, які тісно пов'язані з активацією РААС, спряжені не тільки з вивільненням у якості кінцевого ефектора А II, а й альдостерону [30-37].

1.7. Роль альдостерону в розвитку артеріальної гіпертензії.

Хоча прозапальні та фібротичні зміни в серці при його функціональній недостатності традиційно розглядаються під кутом підвищення концентрації А

II, результати останніх років засвідчують значну роль альдостерону в цих патологіях.

Альдостерон, як і А II, відіграє ключову роль у забезпеченні гомеостазу артеріального тиску шляхом регуляції об'єму позаклітинної рідини, судинного тону та серцевого викиду. Основне призначення альдостерону – це активація реабсорбції натрію та екскреція калію в дистальних каналцях нирок.

Альдостерон, як відомо, продукується переважно в наднирниках, проте відносно недавно встановлено його синтез в адипоцитах, серці та судинній стінці. Однак, це питання ще дискусійне, проте наявність рецепторів альдостерону в цих тканинах беззаперечне.

У осіб з первинним альдостеронізмом значно знижена активність плазматичного реніну та співвідношення альдостерон/ренін перевищує 30 [38-39].

Альдостерон здатний активувати моноцити крові, індукувати запалення в судинній стінці, міокарді та нирках [40], зумовлюючи тим самим судинне ремоделювання, порушення фібринолізу, розвиток артеріосклерозу, міокардіосклерозу, нефросклерозу [41-43].

На клітинному рівні альдостерон збільшує продукування АФК та посилює експресію NF- κ B у клітинах судинної стінки з розвитком у ній запалення. Експериментальне введення альдостерону призводило до важких уражень міокарду з периваскулярним запаленням, мікроінфарктами і фіброзом, аналогічні зміни відбувалися і в нирках [44].

При хронічному застосуванні альдостерону відмічався розвиток оксидативного стресу, підвищення активності NADPH-оксидази, вмісту продуктів ПОЛ [45].

У клінічних умовах встановлено, що альдостерон сприяє розвитку запалення та фіброзу в міокарді, ендотеліальної дисфункції. При серцевій недостатності альдостерон зумовлює розвиток водно-електролітного дисбалансу із затримкою натрію, втратою калію, збільшенням позаклітинного об'єму рідини.

Альдостерон призводить до активації рецепторів мінералокортикоїдів на мембрані моноцитів та посилення продукування ТФР- β 1, ФНО- α , ІЛ-6 і ІФН- γ ,

внаслідок чого розвивається запалення, активується синтез колагену, розвивається кардіофіброз [46].

Гіперальдостеронемія супроводжується зниженням рівня в крові калію і магнію, що в поєднанні з кардіосклерозом, пов'язаним із проліферацією фіброblastів і посиленою секрецією колагену, призводить до ризику розвитку аритмій і раптової смерті [47].

Альдостерон відповідальний за розвиток при серцевій недостатності «цитокінового шторму», який проявляється різким збільшенням вмісту ФНО- α і ІЛ-6 в циркуляції.

Збільшення вмісту альдостерону в плазмі крові може мати первинний характер, і в цьому випадку є наслідком надлишкової секреції альдостерону наднирниками, що супроводжується розвитком вторинної артеріальної гіпертензії. Вторинний гіперальдостеронізм часто розвивається в осіб з цукровим діабетом 2 типу та гіперінсулінемією, оскільки інсулін стимулює секрецію альдостерону наднирниками, а також при серцевій недостатності внаслідок активації РААС і збільшення продукування А II.

Первинний альдостеронізм завжди поєднується з артеріальною гіпертензією, і в цих випадках збільшується співвідношення альдостерон / ренін у плазмі крові. При альдостеронізмі поширеність резистентної гіпертензії збільшена на 17-22 % порівняно з загальною популяцією пацієнтів із гіпертензією [48-49].

У дослідженнях Rossing K. і співавторів серед 1125 пацієнтів з артеріальною гіпертензією підвищений рівень альдостерону в плазмі крові мали 11,2% пацієнтів і для них характерне значно вираженіше ураження органів-мішеней, зокрема, серця, судин і нирок [50-51].

Глюкокортикоїди активують експресію рецепторів альдостерону.

Неодноразово підтверджено пряму залежність між ожирінням і артеріальною гіпертензією, її поширеність становить 15 % серед осіб з ІМТ . <25 кг/м² і досягає 40 % серед пацієнтів із ожирінням [52].

Встановлено, що в основі поєднання ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності та артеріальної гіпертензії лежить активація РААС з паралельним

збільшенням вмісту альдостерону, який ініціює оксидативний стрес і системне запалення з подальшими порушеннями структури і функції нирок, міокарду та стінок артеріальних судин.

Зв'язок ожиріння з гіперальдостеронізмом пояснює здатність адипоцитів секретувати мінералокортикоїд-релізінг-фактор і стимулювати продукування альдостерону в наднирниках [53].

Отже, реноваскулярна гіпертензія виникає внаслідок порушення функціонування нирок, у якому основну роль відіграє РААС.

Розділ II

Методи досліджень

Нами проаналізовано 50 історій хвороби пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією. Віковий проміжок пацієнтів становив від 40 до 60 років. Артеріальний тиск в середньому знаходився у межах 160-170 / 100-110. У результаті аналізу історій хвороби нами виділено 2 групи хворих: 1 група – хворі з вторинним альдостеронізмом (30 осіб), і 2 група – хворі з первинним альдостеронізмом (20 осіб).

Для характеристики функціонального стану РААС визначали концентрацію плазмового реніну та альдостерону.

Забір крові в пацієнтів проводили натщесерце з ліктьової вени, вранці в горизонтальному положенні тіла хворого (за умов перебування в ньому не менше години).

Метод визначення реніну [54].

Плазмовий ренін – інформативний індикатор активності РААС.

Ренін – це ензим з родини аспарагінових протеїназ з молекулярною масою 37 кДа. У вигляді неактивного прореніну (386 амінокислотних залишків) ренін продукується юктагломерулярними клітинами нирок.

Проренін активується частковим протеолізом шляхом відщеплення 46 амінокислотних залишків на N-кінці у відповідь на зниження внутрішньониркового артеріального тиску. Секреція прореніну здійснюється безперервно і його концентрація в крові перевищує концентрацію реніну приблизно в 100 разів.

Підвищення вмісту ангіотензину II знижує утворення реніну за типом негативного зворотного зв'язку.

Суть методу. Основу твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) становить принцип сендвічу. Використовують моноклональні антитіла миші та антиген реніну людини. Аліквоту ендогенного реніну пацієнта інкубують разом з буфером. Після інкубації промивають для видалення незв'язаних компонентів. Додають ферментний кон'югат, який є моноклональним антиреніновим антитілом, кон'югованим з пероксидазою хрому, і після інкубації знову промивають.

Кількість зв'язаної пероксидази пропорційна до концентрації реніну в зразку. Інтенсивність розвиненого забарвлення пропорційна до концентрації активного реніну в зразку пацієнта.

Хід аналізу. У тримачі закріплюємо необхідну кількість лунок мікропланшету. В кожен лунку додаємо по 150 мкл буфера для аналізу. У вільні лунки додаємо по 50 мкл кожного стандарту, контролю та зразків. На шейкері для мікропланшетів струшуємо проби 90 хвилин при кімнатній температурі 300 - 700 об / хв. Лунки промиваємо за допомогою 300 мкл розведеного промивного розчину. В усі лунки додаємо 100 мкл ферментного кон'югату. Повторюємо всі процедури – струшування, промивання. Додаємо 100 мкл субстрату в кожен лунку та інкубуємо 15 хв. при кімнатній температурі. Зупинка ферментативної реакції здійснюється шляхом додавання в кожен лунку 100 мкл стоп-розчину. Оптичну густину кожної лунки визначаємо при 450 нм за допомогою рідера мікропланшетів. Процедуру визначення оптичної густини рекомендується проводити протягом 10 хвилин після додавання стоп-розчину.

Нормальні значення для сироватки крові:

вертикальне положення - 1,63-95,56 пг/мл

горизонтальне положення - 2,13-58,78 пг/мл

середнє значення: вертикальне положення – 19,73 пг/мл

горизонтальне положення – 16,23 пг/мл

Метод визначення альдостерону [55-57].

Альдостерон ІФА – це імуноферментний аналіз для кількісного вимірювання *in vitro* альдостерону в сироватці / плазмі крові або сечі людини.

Принцип методу.

Альдостерон ІФА – це твердофазний імуноферментний аналіз, в основі якого лежить принцип конкурентного зв'язування. Для досліджень використовували антитіла миші, спрямовані на антигенну ділянку альдостерону. Альдостерон у зразку конкурує з кон'югатом ферменту (альдостерон з пероксидазою хрому). Незв'язані компоненти видаляють промиванням, а тверду фазу інкубу-

ють із субстратом. Інтенсивність жовтого забарвлення вимірюють на ФЕКу. Інтенсивність обернено пропорційна до концентрації альдостерону.

Вміст альдостерону в сироватці крові здорових людей:

Лежаче положення – 8,58 – 272,30 пг/мл.

Вертикальне положення – 12,87 – 358,50 пг/мл.

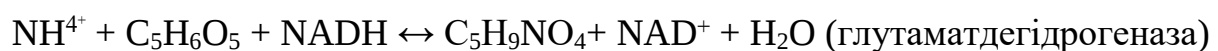
Метод визначення сечовини у сироватці крові [58].

Сечовина – це азотовмісний кінцевий продукт білкового обміну.

Для диференційної діагностики преренальної і постренальної азотемії визначають сечовину і креатинін. Преренальна азотемія, викликана порушенням перфузії нирок, веде до зростання рівня сечовини і нормального рівня креатиніну.

При постренальних азотеміях зростає рівень і сечовини, і креатиніну, але креатинін підвищується менш різко, ніж сечовина.

Принцип уреазного методу.



Зниження абсорбції, яке спостерігається, є наслідком глутаматдегідрогенної реакції і пропорційне до концентрації сечовини в зразку.

Вихідний реагент

додати в пробірку	контроль	станд./кал.	зразок
реагент 1	1000 мкл	1000 мкл	1000 мкл
зразок	-	-	10 мкл
станд./калібратор	-	10 мкл	-
Перемішати та інкубувати до 5 хв, а потім додати:			
реагент 2	250 мкл	250 мкл	250 мкл
Перемішати, інкубувати 60 сек при 25-30°C або 30-40 сек при 37°C і виміряти абсорбцію A1 проти контролю, а потім абсорбцію A2 проти контролю. $\Delta A/\text{min} = A1 - A2$.			

Вихідний зразок

додати в пробірку	контроль	станд./кал.	зразок
робочий реагент	1000 мкл	1000 мкл	1000 мкл
зразок	-	-	10 мкл
станд./калібратор	-	10 мкл	-
Перемішати, інкубувати 60 сек при 25-30°C або 30-40 сек при 37°C і виміряти абсорбцію A1 проти контролю, а потім абсорбцію A2 проти контролю. $\Delta A/\text{min} = A1 - A2$.			

Примітка:

Метод оптимізований для двоточкового кінетичного вимірювання. Обов'язкове інкубування всіх зразків і контрольного реагента строго однакові часові інтервали. Цей метод може бути рекомендований для автоматичних аналізаторів.

Розрахунки для сироватки/плазми:

Сечовина (мг/дл) = $\Delta A / \text{хв зразка} / \Delta A / \text{хв Стд/Кал} \times \text{Конц. Стд/Кал (мг/дл)}$

Референсні величини – 2.8- 7.2 ммоль/л

Метод визначення креатиніну в сироватці крові [59-60].

Креатинін утворюється внаслідок спонтанної циклізації креатину. Креатин може надходити в організм людини з продуктами тваринного походження та синтезуватися в нирках і печінці з аргініну, гліцину та метіоніну. З кров'ю він потрапляє до м'язової тканини, фосфорилується і виступає джерелом енергії. Далі креатинфосфат за участю креатинфосфокінази дефосфорилується, після чого утворений креатин у крові циклізується з утворенням креатиніну, який виводиться із сечею.

Референсні значення вмісту креатиніну в сироватці крові знаходяться в межах 44-106 мкмоль/л; концентрація сечовини в сироватці крові – 2,5-8,3 ммоль/л. Підвищення рівня сечовини пов'язано з порушенням видільної здатності нирок, зокрема, процесу фільтрації.

Принцип методу. Концентрація креатиніну вимірюється із врахуванням прямої залежності її з інтенсивністю забарвлення, яке утворюється в лужному середовищі в реакції креатиніну з пікриновою кислотою.

Дане колориметричне визначення з використанням методу Поппера та реакції Яффе вважається найспецифічнішим для креатиніну.

Обладнання: фотометричне обладнання, здатне вимірювати оптичну густину розчинів на довжині хвилі 505 нм (500-550 нм зелений світлофільтр) з оптичним шляхом 10 мм.; центрифуга 3000 об/хв.

Приготування робочих розчинів. Насичений розчин пікринової кислоти: вміст флакону з пікриновою кислотою кількісно переносять в скляну посудину і розводять гарячою водою (60-70°C) до об'єму до 300 мл. Після повного розчинення кристалів розчин охолодити до кімнатної температури, профільтрувати.

Робочий калібрувальний розчин креатиніну: відібрати піпеткою 1 мл калібрувального розчину креатиніну, перенести в мірну колбу на 100 мл, долити дистилату до мітки, перемішати.

Побудова калібрувального графіка для визначення концентрації креатиніну в сироватці крові

№ пробірки	1	2	3	4	5	контроль
робочий калібрувальний розчин креатиніну (мл)	0,4	0,8	1,6	2,4	3,2	-
вміст креатиніну в пробі (мг)	0,004	0,008	0,016	0,024	0,032	-
концентрація креатиніну в сироватці (мкмоль/л)	35,36	70,72	141,4	212,2	289,9	-
насичений розчин пікринової кислоти (мл)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5
розчин гідроксиду натрію (мл)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
дистилат	6,4	6,0	5,2	4,4	3,6	3,4

Хід визначення концентрації креатиніну в сироватці крові.

Суміш 3 мл розчину пікринової кислоти та 1 мл сироватки крові нагрівають на киплячій водяній бані 15-20 сек. Далі центрифугують 10 хв при 3000 об/хв. До 2 мл супернатанту додають 0,1 мл розчину натрію гідроксиду, доводять дистилатом до 5 мл та інкубують 10 хв. при температурі 15°C-25°C.

Колориметрують при ззеленому світлофільтрі проти контролю, який не містить сироватки. Концентрацію креатиніну визначають за калібрувальним графіком.

Референсні значення: чоловіки: 53-106 мкмоль/л;

жінки: 44-97 мкмоль/л

Примітка:

Антикоагулянти, крім гепарину, спотворюють показники концентрації креатиніну.

Концентрація глюкози вище 15 ммоль/л порушує об'єктивність результатів визначення креатиніну.

Розділ III

Результати та їх обговорення

Секреція реніну – це ключовий етап процесу активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. В літературі наводиться багато фактів щодо посиленої секреції реніну та її значущої ролі в розвитку реноваскулярної артеріальної гіпертензії.

Визначення концентрації плазмового реніну необхідне для диференційної діагностики типу артеріальної гіпертензії та вибору адекватних підходів до її лікування.

За рівнем вмісту реніну в крові артеріальна гіпертензія умовно поділяється на три групи: з нормальним рівнем реніну – норморенінова форма, з високим рівнем реніну – високоренінова форма, з низьким рівнем реніну в крові – низькоренінова форма [61].

Рис.1. Вміст реніну в плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію

Аналіз вмісту реніну в крові досліджуваних груп хворих з реноваскулярною гіпертензією показав (рис.1), що серед хворих є такі, у яких рівень плазмового реніну знаходився у межах норми. Ми їх об'єднали в одну групу – норморенінова гіпертензія, а в іншу групу ми об'єднали тих, у яких рівень реніну в

плазмі крові перевищував норму, тобто група з високореніною формою гіпертензії.

Таким чином рівень плазматичного реніну в 1 групі хворих перевищував верхню межу норми в 3,4 рази – група з високореніною гіпертензією, а в плазмі крові 2 групи хворих цей показник знаходився у межах норми – група з нормореніною гіпертензією.

Отже, у 1 групи гіпертензія пов'язана з активацією РААС, в 2 групи гіпертензія розвивається незалежно від РААС.

Відомо, що розчинний ренін індукує перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I, який за допомогою ангіотензиноперетворювального фермента перетворюється на оксапептид ангіотензин II.

Ангіотензин II сприяє звуженню судин, збільшенню реабсорбції натрію, затримці води та вивільненню альдостерону корою наднирників.

Альдостерон – це мінералокортикоїд, який продукується в клубочковій ділянці кори наднирків. Його секреція регулюється ренін-ангіотензин-альдостероною системою, зокрема, виділенням у кровоплин активного реніну. Альдостерон через мінералокортикоїдні рецептори впливає на експресію генів. На фізіологічному рівні альдостерон підвищує реабсорбцію натрію та води з дистальних каналців нирок у кров, збільшуючи об'єм циркулюючої крові, посилює виділення калію в сечу. Посилення секреції альдостерону сприяє розвитку артеріальної гіпертензії.

Отже, альдостерон регулює натрієво-калієвий обмін, баланс цих електролітів в крові, об'єм циркулюючої крові й артеріальний тиск.

Надмірна секреція альдостерону в кров призводить до артеріальної гіпертензії, затримки натрію в організмі та прискореному виведенню калію, розвитку серцево-судинних захворювань.

У більше, ніж 10% пацієнтів артеріальна гіпертензія супроводжується первинним гіперальдостеронізмом.

Первинний гіперальдостеронізм – це стан, при якому надсекреція альдостерону викликана гіперплазією надниркових залоз, клубочкової кори, пухли-

ною наднирків. За умов первинного гіперальдостеронізму гіперсекреція альдостерону не пов'язана з активністю РААС та водно-електролітного дисбалансу.

У випадку надсинтезу альдостерону під впливом РААС чи гіперпродукуванням реніну гіперальдостеронізм відносять до вторинного. Вторинний гіперальдостеронізм, наприклад у відповідь на реноваскулярну хворобу, супроводжується високим рівнем альдостерону та реніну в плазмі крові.

Для оцінки ризику розвитку захворювань серця, правильного підбору схем лікування слід перш за все провести правильну диференційну діагностику первинного та вторинного гіперальдостеронізму.

Висока концентрація альдостерону призводить до посилення зворотного всмоктування натрію та втрати калію нирками.

Значно поширеніший вторинний гіперальдостеронізм, який розвивається внаслідок дефіциту притоку крові до нирок, гіпотензії чи гіпонатріємії.

Вторинний гіперальдостеронізм може також супроводжувати застійну серцеву недостатність, цироз печінки, хворобу нирок тощо.

При первинному гіперальдостеронізмі активність реніну низька, а при вторинному – висока.

Рис.2. Вміст альдостерону в плазмі крові хворих на артеріальну гіпертензію.

Аналіз крові досліджуваних груп хворих засвідчив перевищення норми щодо вмісту альдостерону. У 1 групи перевищення референсних величин становило 1,5 рази, а в 2 групи – 1,9 разів.

Отже, в обох досліджуваних групах спостерігається гіперальдостеронізм.

При альдостеронізмі поширеність резистентної гіпертензії збільшена на 17-22 % порівняно з загальною популяцією пацієнтів із гіпертензією[49,62].

Механізм, що визначає пошкоджуючу дію альдостерону, полягає, в основному, в стимуляції периваскулярного запалення і фіброзу, ремоделювання серця і судинної стінки [63].

Беручи до уваги рівень плазмового реніну, можна припустити, що підвищений рівень альдостерону в крові 1 групи хворих стимулюється підвищеним рівнем реніну, оскільки плазмовий ренін сприяє синтезу ангіотензину II, який сприяє посиленню секреції альдостерону корою наднирників. Підвищений рівень реніну і альдостерону одночасно може бути підставою для припущення про наявність вторинного гіперальдостеронізму в 1 групи хворих.

У 2 групи хворих перевищення норми не пов'язано зі зростанням реніну, більше того, ренін знаходиться у межах допустимих величин, тому можна говорити про первинний гіперальдостеронізм.

Первинний гіперальдостеронізм – це наслідок посиленого утворення альдостерону в наднирках.

Первинний альдостеронізм завжди поєднується з артеріальною гіпертензією, і в цих випадках збільшується співвідношення альдостерон / ренін у плазмі крові.

Для встановлення генезу підвищеного рівня альдостерону в крові інформативним виявляється альдостерон-ренінове співвідношення.

Альдостерон-ренінове співвідношення – це коефіцієнт, який є результатом обчислення співвідношення вмісту альдостерону до вмісту реніну в сироватці крові. Цей показник значно інформативніший, ніж окремі аналізи на ренін та альдостерон. Поєднаний аналіз двох показників із обрахунком альдостерон-

ренінового співвідношення рекомендований міжнародними експертами для скринінгу первинного гіперальдостеронізму.

Рис. 3. Альдостерон-ренінове співвідношення у хворих на артеріальну гіпертензію

Альдостерон-ренінове співвідношення у 1 групи хворих знаходиться в межах норми, тоді як у 2 групи перевищує норму майже втричі, що говорить про наявність первинного альдостеронізму в 2 групи хворих.

Таким чином у 2 групи хворих первинний гіперальдостеронізм не пов'язаний із РААС, а швидше всього викликаний нирковою недостатністю, порушенням активності кори наднирників.

Тоді як у 1 групи хворих спостерігається класична картина вторинного гіперальдостеронізму, пов'язана з активацією РААС. Вторинний гіперальдостеронізм, зумовлений активацією РААС, найчастіше пов'язаний із гіпоперфузією нирок і, як наслідок, підвищення артеріального тиску.

Отже, в обох групах реноваскулярна гіпертензія пов'язана із порушенням функціональної активності нирок, яке в кінцевому рахунку призводить до ремоделювання судин і серця та підвищення кров'яного тиску.

Підтвердженням того, що у досліджуваних груп пацієнтів порушена ниркова функція є зміна біохімічних маркерних показників функціональної активності нирок – сечовини та креатиніну в плазмі крові.

Рис. 4. Вміст сечовини в сироватці крові хворих на гіпертензію

За умов підвищення концентрації сечовини у крові до 16-20 ммоль/л (у перерахунку на азот сечовини) такий стан класифікується як порушення функції нирок середньої тяжкості, при 35 ммоль/л – діагностується важкий перебіг хвороби, більше 50 ммоль/л – вважається дуже важкий перебіг з несприятливим прогнозом. Рівень концентрації сечовини 50-83 ммоль/л свідчить про гостру ниркову недостатність.

У 1 групи хворих рівень сечовини в сироватці крові підвищується у 2,7 рази, а у 2 групи – 4,9 рази (рис.4). Виходячи з класифікації важкості патологічного стану нирок в залежності від рівня сечовини в крові, у 1 групи хворих можна діагностувати порушення функцій середньої важкості, а в 2 групи – важкий перебіг хвороби.

Рис.5. Вміст креатиніну в сироватці крові хворих на реноваскулярну гіпертензію

За величиною рівня креатиніну можна оцінити відхилення клубочкової фільтрації, оскільки він виводиться тільки в процесі клубочкової фільтрації, не реабсорбуючись у ниркових канальцях.

Показник рівня креатиніну рекомендується розглядати в комплексі з сечовиною.

Показник креатиніну в групі з пошкодженнями середньої важкості знаходиться в межах верхньої межі референсних величин. За даними літератури, така картина характерна, як правило, для порушень, зумовлених гіпоперфузією нирки.

Таким чином у 1 групи хворих можна говорити про порушення ниркової функції середньої важкості, пов'язаних, ймовірно, з нирковою гіпоперфузією, яка виливається у вторинний гіперальдостеронізм з розвитком реноваскулярної гіпертензії.

2 група характеризується важким порушенням функціональної активності нирок, про що свідчить не тільки підвищення рівня сечовини, а й перевищення нормальних значень показниками креатиніну вдвічі, що свідчить про порушен-

ня фільтраційної здатності нирок. Це може бути пов'язано з важкою нирковою недостатністю. Водночас кора наднирників посилено продукує альдостерон, який не пов'язаний з активацією РААС.

Надлишок альдостерону в крові має виражену патологічну дію і зумовлює високий ступінь ризику розвитку резистентної артеріальної гіпертензії, геморагічного інсульту, важкої гіпертрофії лівого шлуночка. Показано, первинний альдостеронізм характерний для 10-21 % осіб з артеріальною гіпертензією, зокрема, неконтрольованою [64].

Отже, реноваскулярна гіпертензія досліджуваних нами груп хворих зумовлена порушеннями функціональної активності нирок, що призводить до гіперальдостеронізму та стабільного підвищення кров'яного тиску.

Висновки

1. Реноваскулярна гіпертензія досліджуваних нами груп хворих зумовлена порушеннями функціональної активності нирок, що призводить до гіперальдостеронізму та стабільного підвищення кров'яного тиску.
2. У групи пацієнтів з високореніноювою формою гіпертензії тригером стабільного підвищення кров'яного тиску виступає активація РААС, у групи з нормореніноювою формою гіпертензії розвивається незалежно від РААС.
3. За рівнем альдостерону в плазмі крові в обох досліджуваних групах можна діагностувати гіперальдостеронізм.
4. За величиною альдостерон-ренінового коефіцієнта можна диференціювати вторинний гіперальдостеронізм у групі з високореніноювою гіпертензією і первинний гіперальдостеронізм у групі з нормореніноювою гіпертензією.
5. На основі величин біохімічних маркерів функціональної активності нирок можна стверджувати про порушення функцій нирок середнього ступеня важкості у групи хворих з високореніноювою гіпертензією і вторинним гіперальдостеронізмом та важке протікання хвороби нирок у групи хворих з нормореніноювою гіпертензією та первинним гіперальдостеронізмом.