

Систематизация больных артериальной гипертензией по патогенетическим механизмам — путь к оптимизации антигипертензивной терапии

Ш.В. Ахадов¹, Г.Р. Рузбанова², А.Ш. Ахадова³

¹Городская поликлиника № 154 САО, Москва, Россия

²Городская поликлиника № 81 САО, Москва, Россия

³ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Ахадов Ш.В. — врач-кардиолог Городской поликлиники № 81 и 154 САО г. Москвы, кандидат медицинских наук; Рузбанова Г.Р. — заместитель главного врача по лечебной работе Городской поликлиники №81 САО г. Москвы; Ахадова А.Ш. — врач-интерн кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета имени Н.И. Пирогова.

Контактная информация: ул. Петрозаводская, д. 28, корп. 3, кв. 34, Москва, Россия, 125475. E-mail: Gala0608@rambler.ru (Рузбанова Галина Рахматовна).

Резюме

Цель исследования — систематизация больных артериальной гипертензией (АГ) путем изучения патогенетических механизмов ее развития и ответа на антигипертензивную терапию. **Материалы и методы.** В исследование было включено 896 больных, возраст которых составил в среднем ($M \pm m$) $54,0 \pm 8,0$ года, систолическое артериальное давление (АД) — $196,3 \pm 6,4$ мм рт. ст.; диастолическое АД — $115,0 \pm 4,8$ мм рт. ст. Активность ренина плазмы (АРП) и плазменная концентрация альдостерона (ПКА) были определены радиоиммунологическим методом в активном состоянии больных в 8–9 часов утра. За норму АРП принято 1,0–3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18–0,83 нмоль/л (5–23 нг/дл или 50–230 пг/мл). **Выводы.** По состоянию объема циркулирующей крови, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем и по ответу на антигипертензивную терапию выделено 16 подгрупп больных АГ: 12 из них — больные эссенциальной АГ, 2 подгруппы — с «переходной формой низкорениновой АГ» и 2 подгруппы — с первичным гиперальдостеронизмом.

Ключевые слова: гипертензия, ренин, альдостерон, катехоламины.

Systematization of hypertensive patients based on pathogenetic mechanisms. A pathway towards optimization of antihypertensive therapy

Sh.V. Akhadov¹, G.R. Ruzbanova², A.Sh. Akhadova³

¹Clinical Hospital № 154, Moscow, Russia

²Clinical Hospital № 81, Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russia State Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: 28–3–34 Petrozavodskaya st., Moscow, Russia, 125475. E-mail: Gala0608@rambler.ru (Ruzbanova Galina, Assistant Head Doctor at Clinical Hospital № 81).

Abstract

Objective. To systematize patients with arterial hypertension (AH) according to the pathogenetic mechanisms of its development and response to antihypertensive therapy. **Design and methods.** Included 896 patients were included (mean age was ($M \pm m$) $54,0 \pm 8,0$ years, systolic blood pressure (BP) — $196,3 \pm 6,4$ mmHg, diastolic BP — $115,0 \pm 4,8$ mmHg). Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) were estimated by radioimmune method at 8–9 hours in the morning while awake state. PRA was rated as normal if ranged 1,0–3,0 ng/ml/h, and PAC — 0, 18–0,83 nmol/l (5–23 ng/dl or 50–230 pg/ml). **Conclusions.** According to the circulating blood volume, renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal system and the response to antihypertensive therapy 16 subgroups of hypertensive patients were formed: 12 of them included patients with essential hypertension, 2 subgroups — with «transitional form of low renin hypertension», and 2 subgroups — with primary hyperaldosteronism.

Key words: hypertension, renin, aldosterone, catecholamines.

Статья поступила в редакцию: 20.04.10. и принята к печати: 29.04.10.

Введение

Регуляция артериального давления (АД) в организме человека осуществляется комплексом сложно взаимодействующих нервных и гуморальных влияний, среди которых ведущее место занимает ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпато-адреналовая система (САС). САС и РААС многофункциональны и тесно взаимосвязаны между собой. Повышение активности САС усиливает синтез ренина в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) почек через симпатические нервы посредством β_1 -адренорецепторов или непосредственно под воздействием плазменных катехоламинов. Ангиотензин 2 в свою очередь повышает синтез и высвобождение катехоламинов в мозговых слоях надпочечников, периферических нервных окончаниях и центральной нервной системе, симпатических ганглиях, ингибирует повторное поглощение норадреналина в нервных окончаниях [1].

Основные эффекты активации РААС в отношении сердечно-сосудистой системы состоят в периферической и почечно-артериальной вазоконстрикции, повышении чувствительности барорецепторов, высвобождении ренина, альдостерона и вазопрессина, увеличении реабсорбции натрия в почечных канальцах, кишечнике и задержке воды в организме. Последующая структурно-морфологическая перестройка резистивных сосудов, включение других механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса приводит к стабилизации АД на высоком уровне. Физиологические эффекты ангиотензина 2, которые опосредуются AT1 и AT2 рецепторами, суммированы в работе С. I. Johnston и J. Risvanis (1997).

В последние годы большое внимание уделяется тканевой РАС, так как было выяснено, что она является системой исключительно длительного регулирования, обеспечивающей тоническое и/или модулирующее действие на структуру и функцию органов [3]. 90 % всего объема РАС приходится на органы и ткани (10 % — на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС играет большую роль в развитии эндотелиальной дисфункции.

Выявлены независимая роль и отрицательное влияние повышенной концентрации в плазме крови отдельных компонентов РААС, таких как активность ренина плазмы [4–5], ангиотензина 2 и альдостерона [5] на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний.

САС имеет сложную организацию и включает в себя центральные (гипоталамус, ретикулярная формация ствола мозга, продолговатый мозг и другие) и периферические отделы (симпатические ганглии, симпатические нервные окончания, мозговой слой надпочечников). Причины повышения активности САС могут быть связаны с нарушением центральной регуляции и/или изменениями ее периферических компонентов, что может быть обусловлено изменением множества факторов — АД, активности РААС, объема циркулирующей крови (ОЦК), постоянным потреблением высококалорийной диеты, действием стрессовых факторов и малоподвижным образом жизни, ожирением, гиперинсулинемией, генетически детерминированными факторами [6–9]. Повышенный симпатический тонус играет важную роль в патогенезе

артериальной гипертензии (АГ), особенно на ранних стадиях заболевания, что объясняется главным образом повышением сердечного выброса [10]. Другим ключевым механизмом развития АГ представляется повышенная реактивность кровеносных сосудов на катехоламины [11]. Полагают, что эссенциальная гипертония связана с повышенной симпатической активностью, которая запускается на уровне центральной нервной системы (ЦНС) при участии целого ряда механизмов [12–13]. Однако в отношении значения САС на поздних стадиях АГ получены противоречивые данные.

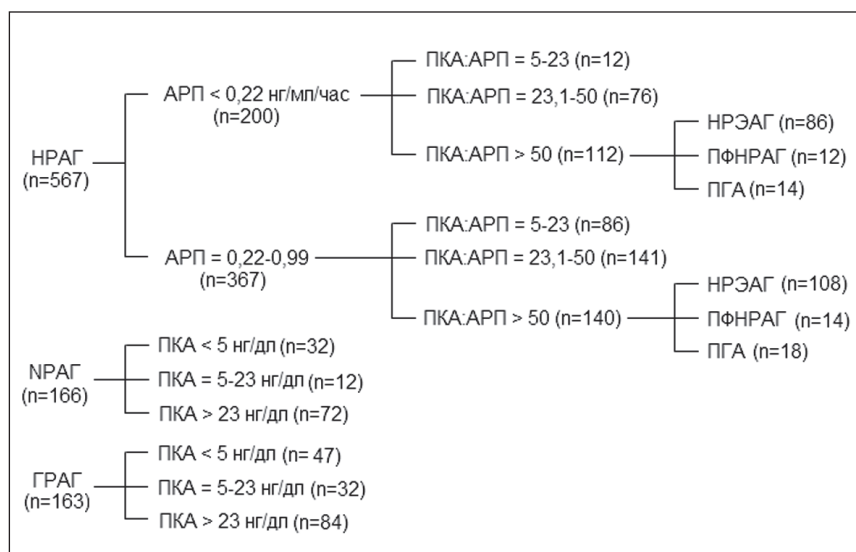
Большое количество эпидемиологических исследований показало, что повышенная активность САС, проявляющаяся в виде увеличения частоты сердечных сокращений и высокого уровня норадреналина в плазме крови, сопряжена с повышенной смертностью у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно хронической сердечной недостаточностью [14–15], АГ [16], сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [17]. Эти неблагоприятные эффекты гиперактивности САС связаны с функциональными и морфологическими нарушениями в различных органах (сердце, кровеносные сосуды, почки), расстройствами метаболизма глюкозы и липидов.

Таким образом, отмечая, что в развитии АГ участвует множество важных факторов, необходимо признать, что активность РААС и САС, состояние водно-электролитного баланса занимают ведущее положение в развитии АГ и прогнозе сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому необходима правильная оценка состояния этих трех неразрывно связанных патогенетических звена АГ. Исходя из этого данная работа посвящена систематизации больных АГ со схожими и отличающимися характеристиками с целью дальнейшей разработки оптимальной антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 896 больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, определенным согласно пересмотру Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов в 2007 году [18]. Возраст больных составил от 18 до 65 лет, в среднем $M \pm m = 54,0 \pm 8,0$ года, из них мужчин — 264, женщин — 632, систолическое АД (САД) в среднем составило $196,3 \pm 6,4$ мм рт. ст.; диастолическое АД (ДАД) — $115,0 \pm 4,8$ мм рт. ст. Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, развившимися менее чем за 3 мес. до включения в исследование, врожденными и приобретенными пороками сердца, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатией, хроническим легочным сердцем, со сложными нарушениями ритма и проводимости, синдромом слабости синусового узла, почечной недостаточностью (креатинин плазмы более 160 мкмоль/л), заболеваниями печени в активной стадии (уровень аланинтрансаминазы, аспартаттрансаминазы в 3 раза и более выше нормы), сахарным диабетом 1 и 2 типа, симптоматической АГ.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НРАГ — низкорениновая АГ; НРАГ — норморениновая АГ; ГРАГ — гиперрениновая АГ; АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; НРЭАГ — низкорениновая эссенциальная артериальная гипертензия; ПФНРАГ — переходная форма низкорениновой АГ; ПГА — первичный гиперальдостеронизм.

За 2–3 недели до определения активности ренина плазмы (АРП), плазменной концентрации альдостерона (ПКА) и катехоламинов отменялись ранее применяемые антигипертензивные средства. АРП и ПКА были определены радиоиммунологическим методом с использованием наборов «CJS» (Франция) в активном состоянии больных в положении сидя в 8–9 часов утра. За норму АРП принято 1,0–3,0 нг/мл/час, ПКА — 0,18–0,83 нмоль/л (5–23 нг/дл или 50–230 пг/мл) [5]. Перевод единиц при расчете ПКА: нмоль/л × 27,8 = нг/дл; пг/мл = 10 × нг/дл. Суточная экскреция адреналина (СЭА) и норадреналина (СЭНА) и дофамина (СЭД) с мочой была определена иммуноферментным анализом (N для адреналина 18–33 нмоль/сут., для норадреналина — 150–256 нмоль/сут., для дофамина — 424,4–2612,0 нмоль/сут.).

Морфофункциональное состояние левого желудочка оценивалось при помощи эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ), проведенного в М-режиме через левый парастеральный доступ. Определялись размеры камер сердца, систолическая и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ), наличие выпота и его объем в полости перикарда, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в диастолу, расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R.V. Devereux, N. Reichek (1977).

Путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела больного был определен индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ; г/м²). Критерием наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) была принята толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ ≥ 1,2 см и/или ИММЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин [20]. Ремоделирование оценивали по индексу суммы относительной толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ в диастолу, деленной на конечный диастолический размер ЛЖ (RWT). За норму принимали показатели

менее 0,45. За эксцентрическую недилатационную ГЛЖ (ЭГЛЖ) принимали гипертрофию, при которой индекс RWT был менее 0,45 без расширения размеров ЛЖ и индекс конечного диастолического диаметра ЛЖ, деленного на площадь поверхности тела, был равен или менее 3,1 см/м².

Все больные, включенные в исследование, по уровню АРП были разделены на 3 группы: в первую группу вошли больные низкорениновой АГ (НР АГ, n = 567) с АРП = 0,01–0,99 нг/мл/час; во вторую — больные норморениновой АГ (НР АГ, n = 166) с АРП = 1,0–3,0 нг/мл/час; в третью — больные гиперрениновой АГ (ГР АГ, n = 163) с АРП > 3,0 нг/мл/час. Дальнейшее разделение больных на подгруппы по уровню ПКА:АРП и ПКА показано на рисунке 1. Всего было выделено 16 подгрупп больных, из них 12 подгрупп больных составили больные эссенциальной АГ (ЭАГ, n = 840), 2 подгруппы — больные первичным гиперальдостеронизмом (ПГА, n = 32) и 2 подгруппы — больные, занимающие промежуточное место между низкорениновой эссенциальной АГ (НРЭАГ) и ПГА, названные нами «переходной формой низкорениновой АГ» (ПФНРАГ, n = 24).

В каждой группе больных изучались показатели РААС и САС до лечения и через 4 недели лечения антигипертензивными препаратами первой линии. При монотерапии применялся гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут. (ГХТ. 12,5, SANOFI AVENTIS, Швейцария), назначенный в утренние часы натощак (n = 200); атенолол (РАТИОРНАРМ, Германия) в суточной дозе 100 мг/сут. (At. 100; n = 126), разделенной на два приема; нифедипин ретард (EGIS PRAMACEUTICALS, Венгрия) в суточной дозе 40 мг/сут. (N.40) назначался двукратно в сутки (n = 169); ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприл (Renitec, MERCK SHARP & DOHME, США) в суточной дозе 20 мг/сут. (E.20), разделенной на два приема (n = 212); блокатор рецепторов ангиотензина 2 (БРА) — лозартан (препарат Козаар, MERCK SHARP

& DONME, США) в дозе 50 мг/сут. (L.50) однократно в сутки ($n = 189$).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ, предусматривающих возможность как параметрического, так и непараметрического анализа. Для оценки межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выяснения взаимосвязей между показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Пирсону и линейно-рангового по Спирману, а также пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты в тексте представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

Систематизация больных, включенных в исследование, была основана на трех неразрывно связанных патогенетических звеньях АГ — состоянии ОЦК, активности РААС и САС.

По состоянию ОЦК было выделено 3 подгруппы больных: 1) с дефицитом ОЦК; 2) с повышенным ОЦК; 3) с нормальным ОЦК. Дефицит ОЦК наблюдался только среди больных НР АГ и ГР АГ. Для них характерно уменьшение размеров ЛЖ по данным ЭХО-КГ, снижение ПКА $< 5, 0$ нг/дл и повышенный синтез катехоламинов [5]. Больные с повышенным ОЦК отличаются по выраженности проявления гиперволемии. Они условно были подразделены на 3 подгруппы — больные с незначительной, умеренной и выраженной гиперволемией. Выраженной гиперволемией считалось состояние, при котором из-за повышения венозного возврата к сердцу отмечалось расширение относительной тупости сердца. У этих больных в 68,2 % случаев отмечалось эксцентрическое ремоделирование ЛЖ и в 74,5 % случаев ЭКГ признаки $Rv6 > Rv4$. В эту группу относятся все больные НР АГ с ПКА:АРП > 50 , нормо- и гиперрениновым профилем крови с гиперальдостеронизмом.

Определение границ между нормоволемией, незначительной и умеренной гиперволемией неинвазивными методами является сложной задачей. Однако необходимо учитывать, что для всех больных НР АГ характерен гиперволемический статус, и он у части больных проявляется в развитии гидроперикарда, причиной которого является высокое гидростатическое давление в капиллярах перикарда. Частота встречаемости его растет пропорционально повышению уровня отношения ПКА:АРП [5], то есть отношение ПКА:АРП характеризует выраженность гиперволемии. При ПКА:АРП = 5–23 гидроперикард встречается у 6,4 % больных, при ПКА:АРП = 23,1–50 — у 19,4 % больных, а при ПКА:АРП > 50 — у 36,6 % больных. Если у больного нет указанных выше признаков выраженной гиперволемии, то при наличии гидроперикарда больных можно отнести к категории «больные с умеренной гиперволемией» независимо от уровня ПКА:АРП, а при отсутствии гидроперикарда оценка ОЦК должна основываться на уровне ПКА:АРП, так как наличие гидроперикарда является показателем повышенного гидростатического давления в сосудах, а его отсутствие не исключает такового.

Среди больных с нормо- и гиперрениновым профилем крови по состоянию ОЦК можно выделить 5 категорий: 1) с дефицитом ОЦК, показателем которого является ПКА < 5 нг/дл; 2) с выраженной гиперволемией, показателем которой является ПКА > 23 нг/дл; 3) умеренной гиперволемией; 4) незначительной гиперволемией; 5) нормоволемией. В последних трех категориях больных ПКА находится в диапазоне 5–23 нг/дл, у этих больных ПКА характеризует состояние ОЦК. Если у больных НР АГ при определении умеренной гиперволемии ориентиром можно было считать наличие гидроперикарда, то в группах больных НР АГ и ГР АГ случаев гидроперикарда нами отмечено не было.

Таким образом, в клинической практике можно определить 2 варианта изменения ОЦК: его дефицит и выраженную гиперволемию. У больных с незначительной и умеренной гиперволемией в группе НР АГ ПКА:АРП находится в диапазоне 5–50, а у больных с нормоволемией, незначительной и умеренной гиперволемией в группах НР АГ и ГР АГ — в диапазоне 5–23 нг/дл. Целью антигипертензивной терапии является устранение дефицита ОЦК и гиперволемии и достижение нормоволемии.

Активность РААС

В одной из наших ранних работ [5] были определены целевые уровни показателей РААС: АРП = 0,22–3,0 нг/мл/час (за норму АРП был принят уровень 1,0–3,0 нг/мл/час), ПКА = 5–23 нг/дл, ПКА (нг/дл):АРП (нг/мл/час) = 5–23, при которых было отмечено минимальное количество мозговых инсультов и инфарктов миокарда. При систематизации больных по активности РААС нами использовались показатели АРП, ПКА и ПКА:АРП. По уровню АРП традиционно выделяются 3 категории больных: с низко-, нормо- и гиперрениновой АГ. При этом концентрация циркулирующего ангиотензина 2 соответствует указанным уровням АРП.

Низкорениновой считается АГ, при которой АРП не достигает 1,0 нг/мл/час. Становление АГ и изменения нейрогормонального статуса у этих больных в целом связаны с натрийзависимыми процессами. Больным этой группы характерны повышенная реабсорбция натрия и воды из канальцев почек и снижение натрийуреза, способствующие развитию гиперволемии. В этой связи повышается синтез натрийуретических пептидов. Они, ингибируя активность Na^+/K^+ -АТФ-азы в почках увеличивают экскрецию натрия и воды, однако этого недостаточно для уменьшения гиперволемии. Под действием натрийуретических пептидов угнетается активность Na^+/K^+ -АТФ-азы не только в почках, но и во всем организме, что может способствовать задержке натрия и воды в эритроцитах, артериях и артериолах. В начале этот процесс компенсируется повышением активности натрий-калиевого мембранного насоса, но с прогрессированием заболевания этот механизм истощается, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного натрия [21] и дефициту внутриклеточного калия. В дальнейшем для уменьшения перегрузки клеток Na^+ активизируется Na^+/Ca^{2+} обменник, в результате чего увеличивается содержание внутриклеточного Ca^{2+} [22].

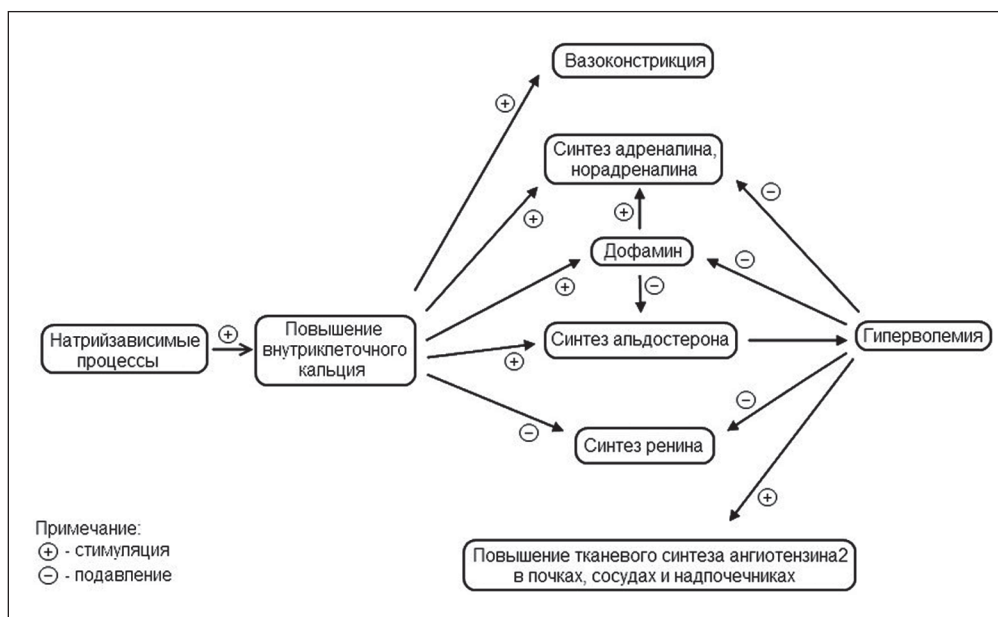
Повышение цитозольного кальция ингибирует секрецию ренина, повышает высвобождение норадреналина из нервных окончаний, эпинефрина из мозговых слоев надпочечников [23], гидроксилазы дофамина и тирозина, то есть синтез нейротрансмиттеров [24], альдостерона в корковых слоях надпочечников, ингибирует повторное поглощение норэпинефрина в синаптических везикулах, что приводит к повышению концентрации норэпинефрина в крови [25] и к увеличению сосудистого ответа на прессорные агонисты и повышению АД [26]. Так как при накоплении в клетках Na^+ в них увеличивается и содержание Ca^{2+} , предполагается, что это повышение чувствительности к прессорным агонистам связано с ростом внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , а не самого по себе Na^+ . Следовательно, натрийзависимые процессы дают начало кальцийзависимым процессам. Выраженность этого процесса зависит от концентрации внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} и плазменной концентрации вазоконстрикторов, в том числе циркулирующего ангиотензина 2. Кальцийзависимые процессы, имеющие два неразрывно связанных компонента, могут вызывать повышение синтеза катехоламинов или альдостерона (рис. 2). Повышенный синтез дофамина в свою очередь может тормозить синтез альдостерона и, наоборот, повышенный синтез альдостерона, вызывая рост ОЦК, тормозит синтез катехоламинов путем усиления периферической парасимпатической афферентации. В результате этих взаимодействий в группе НР АГ наблюдаются следующие 4 подгруппы больных: 1) больные с повышенным синтезом катехоламинов и нормоальдостеронизмом; 2) больные с повышенным синтезом катехоламинов и гиперальдостеронизмом; 3) больные с нормальным синтезом катехоламинов и нормоальдостеронизмом; 4) больные с нормальным синтезом катехоламинов и гиперальдостеронизмом. Таким образом, в каждой подгруппе имеются больные с нормальным или повышенным синтезом катехоламинов.

Повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которое характерно для всех больных при прогрессировании АГ, способствует повышению синтеза альдостерона и снижению синтеза ренина в ЮГА почек, в результате чего постепенно возрастает показатель отношения ПКА:АРП, которое отражает интенсивность натрийзависимых процессов, то есть внутриклеточного содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} и выраженности гиперволемии. При более выраженных натрийзависимых процессах, когда уровень ПКА:АРП становится более 50, у части больных развивается феномен «сверхрегулируемости альдостероновых рецепторов и тканевой РАС» [27].

Больные с низкорениновым профилем АГ по мере прогрессирования заболевания проходят 3 эволюционные стадии: 1-я стадия — больные с НРЭАГ, для которых характерны «стимулированность ренина» при проведении теста с ИАПФ и отсутствие структурных изменений в корковых слоях надпочечников по данным компьютерной томографии (КТ); 2-я стадия — больные с так называемой «переходной формой НР АГ», то есть промежуточной формой между НРЭАГ и ПГА, которые отличались от больных НРЭАГ по «нестимулированности ренина» при проведении теста с ИАПФ, а от ПГА — отсутствием структурных изменений в корковых слоях надпочечников по результатам КТ; 3-я стадия — больные с ПГА, у которых отмечается и «нестимулированность ренина» при проведении теста с ИАПФ, и наличие гиперпластических процессов в корковых слоях надпочечников [28]. Эволюция от НРЭАГ к ПГА связана с постепенным ростом натрийзависимых процессов, приводящих к разной степени активации тканевой РАС и альдостероновых рецепторов, а в дальнейшем — к феномену «сверхрегулируемости альдостероновых рецепторов и тканевой РАС». Этот феномен характерен для больных ПФНРАГ и ПГА.

Больные с НР АГ занимают промежуточное место между больными НР АГ, которым присущи натрий-

Рисунок 2. Натрийзависимые процессы у больных низко- и норморениновой артериальной гипертензией



обусловленные процессы, и пациентами с ГР АГ, которым характерен эффект циркулирующего ангиотензина 2, зависящий от его концентрации. Не исключено, что у больных НР АГ указанные процессы могут протекать одновременно в разной степени выраженности. «Концентрация-зависимые» эффекты циркулирующего ангиотензина 2 усиливаются с ростом АРП и достигают максимума у больных ГР АГ. У этих больных повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} напрямую связано с действием плазменного ангиотензина 2, который увеличивает поток ионов Ca^{2+} через L-тип кальциевые каналы [29] и фосфоинозитоловые пути [30]. Ангиотензин 2 путем прямого действия на АТ1 рецепторы повышает синтез и высвобождение катехоламинов [1], вызывает вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза и секреции альдостерона (рис. 3). Рост дофамина в ЦНС может подавлять синтез альдостерона, и, наоборот, повышение плазменной концентрации альдостерона может подавить синтез катехоламинов, путем аналогичного действия, наблюдаемого у больных НР АГ. Поэтому в составе каждой подгруппы можно выявить больных с повышенной активностью САС или повышенной ПКА. Известно, что циркулирующий ангиотензин 2 повышает активность сосудистых барорецепторов и поэтому даже при незначительном повышении ОЦК может более выражено подавлять синтез катехоламинов. Это особенно отчетливо видно у больных с гиперрениновым гиперальдостеронизмом, при котором отмечается выраженная гиперволемия, в нашем исследовании количество больных с повышенным синтезом катехоламинов составило лишь 14,2 %.

Однако развитие дефицита ОЦК у больных с ПКА < 5,0 нг/дл невозможно объяснить повышенной концентрацией циркулирующего ангиотензина 2, так как известно, что он может только задерживать жидкость и натрий в организме, включая разные механизмы действия. Особый интерес при этом вызывает роль актива-

ции ЦНС, в частности повышение синтеза дофамина. Дофамин, с одной стороны, подавляет синтез альдостерона, а, с другой стороны, непосредственно влияя на свои рецепторы в гломерулярном аппарате, увеличивает фильтрацию (рис. 4). Оба эти фактора вместе уменьшают ОЦК в разной степени в зависимости от выраженности синтеза дофамина: у больных НР АГ дефицит ОЦК не наблюдается и ПКА не снижается ниже 5,0 нг/дл, а у больных НР АГ и ГР АГ на этапе становления АГ наблюдается дефицит ОЦК и ПКА снижается < 5,0 нг/дл. Это еще раз подтверждает, что активизация центральных компонентов САС на ранних стадиях развития АГ занимает ведущее положение. С прогрессированием АГ постепенно увеличивается содержание внутриклеточного Ca^{2+} , повышается синтез альдостерона, а повышение тонуса эфферентных артериол гломерул приводит к усилению реабсорбции натрия и воды из проксимальных канальцев почек. В результате сначала устраняется дефицит ОЦК, затем развивается гиперволемия и, начиная со стадии гиперальдостеронизма, гиперволемия достигает такого уровня, при котором у всех больных развивается эксцентрическая ГЛЖ.

Рассмотрим результаты антигипертензивной терапии в разных подгруппах больных АГ, которые суммированы в табл. 1. В группе больных НР АГ нами была выделена еще одна подгруппа больных с АРП < 0,22 нг/мл/час, названная «больные с крайне низкой АРП», которая четко отличалась по ответам к антигипертензивным препаратам по сравнению другими подгруппами АГ. В этой подгруппе больные имеют минимальную концентрацию плазменного ангиотензина 2, роль которого в натрийзависимых процессах минимальна или отсутствует. Ведущее место в развитии и прогрессировании АГ занимает повышенная активность сосудистой и почечной РАС, что было подтверждено на примере действия ИАПФ и БРА на АД, АРП и ПКА [31]. Это единственная подгруппа больных, у которых ИАПФ (эналаприл в дозе 20 мг/сут.)

Рисунок 3. Ангиотензин 2-зависимые процессы у больных гиперрениновой артериальной гипертензией

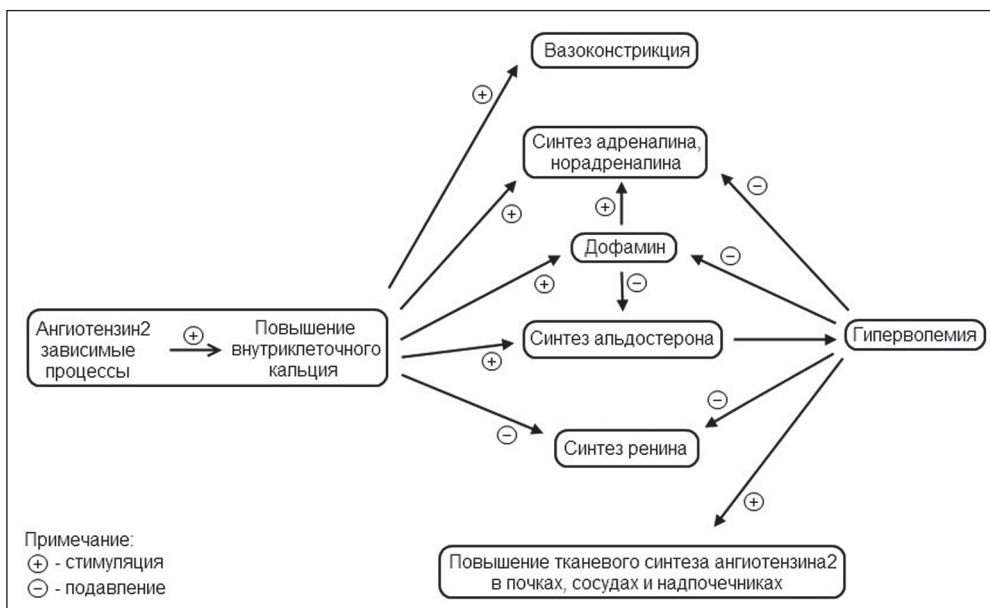
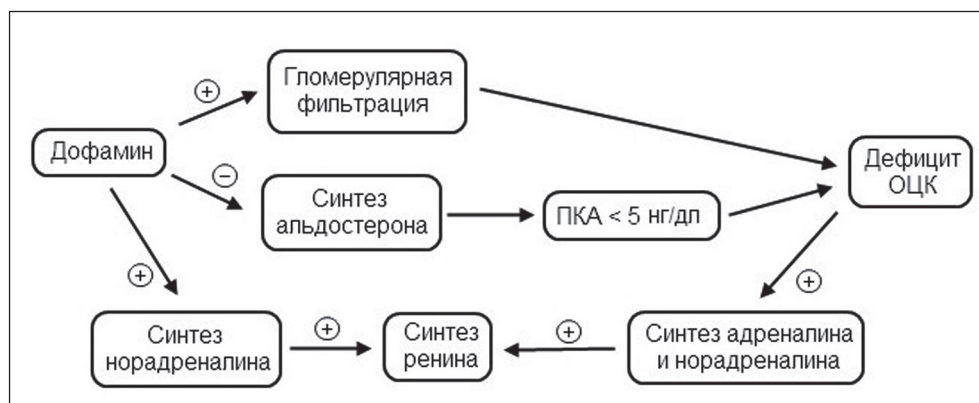


Рисунок 4. Дофаминзависимые процессы у больных нормо- и гиперрениновой артериальной гипертензией



Примечание: «+» — стимуляция; «-» — подавление; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; ОЦК — объем циркулирующей крови.

и БРА (лозартан в дозе 50 мг/сут.) чрезмерно повышали АРП (4775 %, p < 0,01 и 856 %, p < 0,01 соответственно), при этом и ДАД снижалось выражено (32 %, p < 0,01 и 29,4 %, p < 0,01 соответственно). Подобный высокий синтез ренина в ЮГА почек сопровождается выраженным синтезом циркулирующего АПФ и, следовательно, циркулирующего ангиотензина 2. ИАПФ становятся неспособными блокировать столь возросшую часть АПФ, и в результате повышения циркулирующего ангиотензина 2 синтез альдостерона усиливается. А БРА из-за выраженного повышения циркулирующего ангиотензина 2 становятся не способными эффективно блокировать АТ1 рецепторы корковых слоев надпочечников. В результате происходит «ускользание антиальдостеронового эффекта ИАПФ и БРА» [31]. Примечательно, что в данной группе больных, несмотря на повышение циркулирующего ангиотензина 2, синтеза альдостерона и катехоламинов,

АД снижается выражено. Это подтверждает главенствующее значение активности тканевой РАС в контроле над АД. С ростом уровня ПКА:АРП в группе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час влияние ИАПФ и БРА на сосудистую и почечную РАС усиливается. И, наконец, наступает фаза натрийзависимых процессов, при которой наблюдается «трудноподавляемость сосудистой и почечной РАС», что отражается в «нестимулированности» ренина, недостаточном снижении АД (у больных ПГА). На этом этапе ИАПФ и БРА, наоборот, начинают снижать синтез альдостерона. Таким образом, мы наблюдаем парадоксальное явление: у больных НРЭАГ и «переходной формой НР АГ» ИАПФ и БРА значимо снижают активность почечной и сосудистой РАС и неспособны блокировать тканевую РАС корковых слоев надпочечников; в то время как у больных ПГА ИАПФ и БРА в значительной степени снижают тканевую РАС корковых слоев надпочечников

Таблица 1

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ПО РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОМУ ПРОФИЛЮ КРОВИ

Ренин-ангиотензин-альдостероновый профиль крови												
0,01			0,22			0,99 1,0			3,0 > 3,0			АРП (нг/мл/час)
АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД	АРП	ПКА	ДАД	
5												
ГХТ 12,5
At 100
N 40
E 20
L 50
23												
ГХТ 12,5	107,5**
At 100	146**
N 40	146,6*
E 20	↑4775**	↑175,9**	↓32**	↑132,3**	↓27,1*
L 50	↑486,2**	↑12,8**	↓19,4**	↑38,5*	↓36,8**
3												
ГХТ 12,5	↑254**	↑152,9**	↓26,4**	↑204,9**	↑153,4**
At 100	↓50**	↑58,4**	↓4,8*	↓66,7**	↑44,8**
N 40	↑271,4**	↑44,4**	↓26,8**	↑57,1**
E 20	↑5778**	↑182**	↓31,4**	↑457,6**	↓33,3**
L 50	↑856**	↑23,4**	↓23,4**	↑157,3**	↓42,3**
3,0												
ГХТ 12,5	↑684**	↑242,6**	НД	↑531,6**	↑183,3**
At 100	↑142,6**	↑268,4**	↓6,4*	↓69,8**	↑202,4**
N 40	↑35,6**	↑43,4*	↓30,4**	↑65,4*
E 20	↑6842**	↑192**	↓34,6**	↑671,9**	↓30,4*
L 50	↑1254,2**	↑58,4**	↓26,1**	↑308,8**	↓57,5**

Примечание: Данные представлены в процентном отношении от исходного. АРП — активность ренина плазмы; ПКА — плазменная концентрация альдостерона; ДАД — диастолическое АД; ГХТ — гидрохлортиазид; At — атенолол; N — нифедипин ретард; E — эналаприл; L — лозартан; ↑ — повышение; ↓ — уменьшение; ↔ — без изменений; ... — не назначался из-за нецелесообразности; НД — не достоверно; * — p < 0,05 — 0,01; ** — p < 0,01.

без существенного влияния на сосудистую и почечную РАС. Следовательно, с ухудшением натрийзависимых процессов отмечается избирательное действие ИАПФ и БРА на тканевую РАС. На наш взгляд, на определенном этапе прогрессирования натрийзависимых процессов происходит следующее: 1) активность тканевой РАС в различных органах отличается, и это становится определяющим в избирательности действия ИАПФ и БРА; 2) ИАПФ и БРА более интенсивно блокируют тканевую РАС там, где она исходно высокая. Однако из последнего правила есть исключения. Примером служит группа больных с ПГА, у которых, несмотря на наличие высокой активности РАС корковых слоев надпочечников, почек и сосудов, ИАПФ и БРА в основном действуют на корковые слои надпочечников.

Уровень АРП, равный 0,22 нг/мл/час, можно считать точкой отчета, при которой ИАПФ и БРА всегда снижают синтез альдостерона. Реактивное повышение АРП и снижение АД у больных с АРП = 0,22–0,99 нг/мл/час связано в основном с влиянием ИАПФ и БРА на тканевую РАС. Эти препараты в подгруппе больных с ПКА:АРП = 5–23 оказывают недостаточный антигипертензивный эффект — снижение ДАД на 9,9 % при применении эналаприла 20 мг/сут. ($p < 0,05$) и 9,5 % при применении лозартана 50 мг/сут., ($p < 0,05$), при этом наименьшее реактивное повышение АРП отмечается среди больных НРЭАГ (табл. 1). На наш взгляд, это связано с невысокой активностью РАС сосудов и почек, где ИАПФ и БРА не обладают высоким антигипертензивным эффектом. Оптимальный антигипертензивный эффект ИАПФ и БРА начинается с уровня отношения ПКА:АРП = 23, то есть намечена граница, после которой повышенная активность тканевой РАС уже приобретает клиническое значение. Процессы, происходящие с дальнейшим ростом уровня ПКА:АРП, аналогичны группе больных с АРП < 0,22 нг/мл/час.

Состав больных с НР АГ также оказался гетерогенным. В подгруппе больных с ПКА < 5 нг/дл механизмы развития АГ являются дофаминзависимыми, как и в аналогичной подгруппе больных ГР АГ. В отличие от других подгрупп, в этой подгруппе НР АГ у всех больных отмечался повышенный синтез катехоламинов. Поэтому БАБ атенолол в дозе 100 мг/сут. оказывал оптимальный антигипертензивный эффект и приводил к целевому уровню АД (снижал ДАД на 24,6 %, $p < 0,01$). Напротив, ИАПФ и БРА в недостаточной степени снижали АД и повышали АРП, что указывает на нормальную физиологическую активность тканевой РАС в данной подгруппе больных.

Больным НР АГ с ПКА = 5–23 нг/дл также характерна нормальная активность тканевой РАС, поскольку БРА вообще не влияют на АРП, а ИАПФ вызывают наименьшее повышение АРП (17,8 %, $p < 0,05$) по сравнению со всеми остальными подгруппами больных ЭАГ. По ответу на антигипертензивные препараты эта группа имеет некоторые сходства с больными с АРП = 0,22–0,99 нг/мл/час и ПКА:АРП = 5–23, в обеих подгруппах ГХТ и АК оказывают оптимальный антигипертензивный эффект, ИАПФ и БРА при применении в качестве монотерапии

оказывают недостаточный эффект, БАБ эффективны только у больных с повышенной активностью САС.

А больные НР АГ с ПКА > 23 нг/дл имеют сходство с больными НР АГ с уровнем ПКА:АРП > 50, так как, начиная с этого уровня ПКА, у всех больных отмечается эксцентрическая ГЛЖ или расширение границ относительной тупости сердца, и ИАПФ и БРА в монотерапии во всех случаях снижают АД до их целевого уровня. Кроме того, отмечается выраженная реактивная гипертензия, свидетельствующая о том, что в отличие от других подгрупп больных НР АГ активность сосудистой и почечной РАС у них повышена.

У больных ГР АГ с ПКА < 5 нг/дл процессы становления АГ дофаминзависимы и характеризуются дефицитом ОЦК и нормальной тканевой активностью РАС сосудов и почек. У больных с ПКА = 5–23 нг/дл эти процессы являются ангиотензин 2-зависимыми, характеризуются нормальной тканевой активностью РАС сосудов и почек. У больных с ПКА > 23 нг/дл процессы также являются ангиотензин 2-зависимыми, однако эти больные имеют гиперволемию и повышенную активность тканевой РАС. Подгруппы больных ГР АГ отличаются от НР АГ только по исходно высокой концентрации циркулирующего ангиотензина 2. Основными препаратами выбора при лечении больных ГР АГ можно считать БАБ и прямые ингибиторы ренина, которые, дозозависимо снижая АРП, приводят к нормализации циркулирующего ангиотензина 2. Применение БАБ особенно важно в подгруппе больных с повышенной САС, имеющих дефицит ОЦК. Хотя прямые ингибиторы ренина нами не изучались, мы предполагаем, что они будут высокоэффективны в подгруппе больных с нормальной активностью САС без дефицита ОЦК. У больных с ПКА > 23 нг/дл, у которых, кроме высокой плазменной концентрации ангиотензина 2, имеется и повышенная активность тканевой РАС, и гиперволемию, комбинация БАБ или прямых ингибиторов ренина с ИАПФ и БРА представляется более предпочтительной, чем монотерапия с использованием каждого из этих препаратов. Известно, что ИАПФ и БРА считаются признанными лидерами в лечении больных ГР АГ, но, на наш взгляд, их применение в монотерапии имеет следующие ограничения: 1) с одной стороны, они снижают концентрацию и действие плазменного ангиотензина 2, с другой стороны, увеличивая синтез ренина, стимулируют образование ангиотензина 2, и в результате возникает порочный круг; 2) снижая ПКА, они могут привести к дальнейшему усугублению дефицита ОЦК и с этой позиции могут быть особенно опасными в подгруппе больных с ПКА < 5,0 нг/дл.

Начиная с уровня АРП $\geq 3,0$ нг/мл/час антагонисты Ca^{2+} , препараты, оказывающие стимулирующий эффект на циркулирующую РААС, имеют недостаточное антигипертензивное действие, а БАБ, ИАПФ и БРА, препараты с блокирующим эффектом на циркулирующую РААС, независимо от уровня ПКА обладают оптимальным антигипертензивным эффектом. Это свидетельствует о том, что, начиная с уровня АРП = 3,0 нг/мл/час, концентрация циркулирующего ангиотензина 2 достигает такого уровня, при котором его вазоконстриктивный эффект не

устраняется даже таким мощным вазодилататором, как нифедипин.

Таким образом, у больных АГ нами выделено 3 основных патогенетических механизма становления и прогрессирования АГ: 1) дофаминзависимые процессы, возникающие у части больных с разным рениновым профилем в период становления АГ; в зависимости от выраженности синтеза дофамина может развиваться гиперфилтративный синдром и снижение ПКА вплоть до развития дефицита ОЦК; 2) натрийзависимые процессы, преобладающие у больных низко- и норморениновой АГ; 3) ангиотензин 2-зависимые процессы, характерные для больных ГР АГ. По мере прогрессирования АГ натрий- и ангиотензин 2-зависимые процессы усугубляются и в дальнейшем приводят к прогрессированию гиперволемии и активации тканевой РАС. Анализируя особенности всех подгрупп больных АГ, нами отмечено, что именно с началом гиперволемии и независимо от ее патогенеза активизируется тканевая РАС. Необходимо подчеркнуть, что гиперволемия прогрессивно усиливается с поражением функции почек. Это принципиальное положение должно учитываться в клинической практике.

Таким образом, выделенные нами подгруппы больных четко отличались между собой по следующим признакам:

- при $АРП < 0,22$ нг/мл/час становление и прогрессирование АГ связано с повышенной активностью тканевой РАС; ИАПФ и БРА, эффективно блокируя тканевую РАС, способствуют выраженному снижению АД и усилению синтеза ренина в ЮГА почек;

- при $АРП \geq 0,22$ нг/мл/час ИАПФ и БРА всегда снижают ПКА, концентрация циркулирующего ангиотензина 2 имеет значение в натрийзависимых процессах, однако значительно меньше, чем тканевая РАС;

- начиная с уровня $АРП \geq 1,0$ нг/мл/час, выделяется группа больных с дефицитом ОЦК, нормоволемией, от незначительной гиперволемии до выраженной гиперволемии;

- начиная с $АРП > 3,0$ нг/мл/час, вазоконстрикция, вызванная циркулирующим ангиотензином 2, не устраняется антагонистами Ca^{2+} ;

- у больных НР АГ отношение ПКА:АРП является показателем выраженности натрийзависимых процессов, гиперволемии, внутриклеточного содержания ионов Na^+ и Ca^{2+} , гидростатического давления, тканевой РАС. Начиная с ПКА:АРП > 23 , ИАПФ и БРА начинают реально влиять на тканевую РАС;

- начиная с ПКА:АРП > 50 , развивается эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, у части больных развивается феномен «трудноподавляемости сосудистой и почечной РАС» или феномен «сверхрегулируемости альдостероновых рецепторов и тканевой РАС»;

- у больных с $АРП \geq 1,0$ нг/мл/час уровень ПКА характеризует состояние ОЦК и тканевую активность РАС. При ПКА $< 5,0$ нг/дл отмечается дефицит ОЦК, нормальная активность тканевой РАС, при ПКА = 5,0–23,0 нг/дл возможна нормоволемия, незначительная или умеренная гиперволемия, активность тканевой РАС находится в норме, при ПКА $> 23,0$ нг/дл — отмечается выраженная гиперволемия и повышенная активность тканевой РАС.

На основании анализа состояния ОЦК, активности РААС и САС, а также по ответу на антигипертензивную терапию нами было выделено 16 подгрупп больных АГ и показаны их основные характеристики: 12 из них включают больных эссенциальной АГ, две подгруппы — пациентов с «переходной формой НР АГ» и 2 подгруппы — лиц с ПГА (табл. 2).

Таблица 2

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО СОСТОЯНИЮ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ

		Роль циркулирующего ангиотензина 2				АРП (нг/мл/час)
		минимальна или отсутствует	незначительна	нормальная	высокая	
		0	0,2	0,99	1,0	3,0
ПКА, нг/дл ↓	5			ЭАГ Дофаминзависимый процесс Дефицит ОЦК Нормальная активность Т.РАС	ЭАГ Дофаминзависимый процесс Дефицит ОЦК Нормальная активность Т.РАС	
	23	ЭАГ Натрийзависимый процесс Незначительная гиперволемия Умеренная активность Т.РАС	ЭАГ Натрий- и дофаминзависимый процессы Незначительная гиперволемия Незначительная активность Т.РАС	ЭАГ Натрийзависимый процесс Нормоволемия и незнач. гиперволемия Нормальная активность Т.РАС	ЭАГ Ангиотензин 2-зависимый процесс Нормоволемия и незнач. гиперволемия Нормальная активность Т.РАС	
	50	ЭАГ Натрийзависимый процесс Умеренная гиперволемия Выраженная активность Т.РАС	ЭАГ Натрийзависимый процесс Умеренная гиперволемия Умеренная активность Т.РАС	ЭАГ Натрийзависимый процесс Умеренная/выраженная гиперволемия Повышенная активность Т.РАС	ЭАГ Ангиотензин 2-зависимый процесс Умеренная/выраженная гиперволемия Повышенная активность Т.РАС	
		ЭАГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Выраженная активность Т.РАС "Переходная форма" НР АГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС" ПГА Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС"	ЭАГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Выраженная активность Т.РАС "Переходная форма" НР АГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС" ПГА Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС"	ЭАГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Выраженная активность Т.РАС "Переходная форма" НР АГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС" ПГА Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС"	ЭАГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Выраженная активность Т.РАС "Переходная форма" НР АГ Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС" ПГА Натрийзависимый процесс Выраженная гиперволемия Феномен "сверхрегулируемости АР и Т.РАС"	
		Этапы прогрессирования АГ Повышение внутриклеточного содержания кальция Усиление гиперволемии Повышение активности Т.РАС				

Примечание: ПКА — плазменная концентрация альдостерона; АРП — активность ренина плазмы; ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия; ПГА — первичный гиперальдостеронизм; Т. РАС — тканевая ренин-ангиотензиновая система; ОЦК — объем циркулирующей крови.

Одной из целей антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней показателей РААС: АРП = 0,22–3,0 нг/мл/час, ПКА:АРП = 5–23 и ПКА = 5–23 нг/дл (50–230 пг/мл), более оптимальным является уровень АРП = 1,0–3,0 нг/мл/час с ПКА = 5–23 нг/дл, при которых активность тканевой РАС минимальна.

Активность САС

Необходимо учитывать и важность правильной оценки повышенной активности САС и эффективных подходов к её подавлению, без которых невозможно стабильное снижение АД. Количество больных с повышенной активностью САС среди больных ЭАГ составило 34,3 %, и оно было сопоставимым с числом больных с гиперальдостеронизмом (32,3 %). В начальных стадиях развития АГ, когда дофаминергические процессы занимают ведущее положение (гиперфильтрация и/или снижение ПКА < 5 нг/дл), у всех больных повышена концентрация суточной экскреции катехоламинов с мочой. С прогрессированием почечной патологии усиливается реабсорбция натрия и воды из канальцев почек, а повышение ОЦК через усиление периферической парасимпатической афферентации подавляет синтез катехоламинов, в стадии глобальной ишемии почек синтез катехоламинов вновь усиливается [32]. В каждой подгруппе больных были выявлены больные с нормальным и повышенным синтезом катехоламинов. Наименьшее количество больных с повышенной активностью САС было отмечено в подгруппах с АРП \geq 1,0 нг/мл/час с гиперальдостеронизмом (9,7 % в подгруппе больных с норморениновым гиперальдостеронизмом, 14,2 % в подгруппе больных с гиперрениновой гиперальдостеронизмом), второе место занимали больные с АРП = 0,22–0,99 нг/мл/час с ПКА:АРП = 5–23 (54,7 %), максимальное количество — в группе больных с ПКА < 5 нг/дл (100 %). В остальных подгруппах количество больных с повышенными значениями СЭА, СЭНА с мочой составляли от 18,8 % до 35,2 %.

Большое значение имеет правильная оценка повышенной активности САС и ее эффективное подавление, без которых невозможно стабильное снижение АД. В настоящее время существует три основных метода изучения активности САС: 1) биохимические (определение концентраций катехоламинов и их метаболитов в плазме крови и моче); 2) с помощью микронефрографии симпатических нервных волокон мышц и 3) спектральный анализ вариабельности сердечного ритма и АД. В исследовании Normative Aging Study [33] показано наличие достоверной корреляции между уровнем АД и симпатической нервной активностью, определенной по уровню экскреции норэпинефрина с мочой и концентрацией инсулина в плазме крови. Микронефрография дает ценную информацию, однако по ряду причин не нашла широкого применения в практике. Продолжаются и уточнения оценки вегетативной нервной системы по вариабельности сердечного ритма и АД для больных АГ.

В последние годы результаты большого числа эпидемиологических исследований показали, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) как показатель симпатической гиперактивности является фактором сердечно-сосудистого риска, а также предиктором как

сердечно-сосудистой, так и общей смертности [34–35]. В 2005 г. в разработанной новой шкале оценки вероятности смертности от всех причин у 21766 мужчин в возрасте от 20 до 69 лет установлено, что высокая ЧСС в покое, равная 80 уд./мин. и более, является независимым фактором риска, повышающим относительный риск смерти в 1,46 раза, и оптимальной с точки зрения прогноза является ЧСС 59 уд./мин. и ниже [36]. В 2007 г. ЧСС как фактор риска включена в новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [37]. В исследовании BEAUTIFUL была подтверждена роль ЧСС у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и дисфункцией ЛЖ; больные с ЧСС \geq 70 уд./мин. имели существенно более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, даже если проводилось оптимальное рекомендованное лечение [38]. В нашей работе [39], включавшей 454 больных с АГ высокого риска, были рассмотрены взаимосвязь между суточной экскрецией катехоламинов с мочой и ЧСС на ЭКГ покоя. Для этого были выбраны 4 уровня ЧСС на ЭКГ покоя: ЧСС \leq 60; от 61 до 70; от 71 до 80 и > 80 уд./мин. У больных с ЧСС \leq 70 уд./мин. суточная экскреция катехоламинов не превышала норму. Начиная с ЧСС = 71–80 уд./мин., в 42,6 % случаев было отмечено повышение экскреции с мочой одного из катехоламинов; при ЧСС > 80 уд./мин. в 98,8 % случаев отмечалось повышение экскреции катехоламинов. Полученные результаты показывают, что ЧСС в покое отражает степень активности САС. Практическим выводом является то, что: 1) если у больных с ЧСС < 71 и > 80 уд./мин. на ЭКГ покоя определение суточной экскреции катехоламинов не столь обязательно, так как в первом случае она всегда находится в норме, а во втором — всегда повышена; то больным с ЧСС от 71 до 80 уд./мин. для оценки активности САС требуется дополнительное определение суточной экскреции катехоламинов с мочой или определение вариабельности сердечного ритма и АД; 2) для больных АГ необходима нормализация повышенной активности САС путем снижения синтеза катехоламинов или блокады их действия, что приводит к снижению ЧСС менее 70 уд./мин. в состоянии покоя.

Выводы

1) По состоянию ОЦК, активности РААС и САС и по ответу на антигипертензивную терапию выделено 16 подгрупп больных АГ: 12 из них включили больных эссенциальной АГ, две подгруппы — пациентов с «переходной формой НР АГ» и две подгруппы — больных с ПГА.

У больных АГ выделено 3 основных патогенетических механизма становления и прогрессирования АГ: 1) дофаминзависимые процессы, возникающие у части больных в период становления АГ; при это в зависимости от выраженности синтеза дофамина может развиваться гиперфильтрационный синдром и снижение ПКА вплоть до развития дефицита ОЦК; 2) натрийзависимые процессы, преобладающие у больных низко- и норморениновой АГ; 3) ангиотензин 2-зависимые процессы, характерные для больных ГР АГ. По мере прогрессирования натрий- и ангиотензин 2-зависимых процессов параллельно нарастает гиперволемиа и активация тканевой РАС.

2) Целью антигипертензивной терапии является:

- устранение дефицита ОЦК и гиперволемии и достижение нормоволемии;
- достижение целевых уровней показателей РААС: АРП = 0,22–3,0 нг/мл/час, ПКА:АРП = 5–23 и ПКА = 5–23 нг/дл (50–230 пг/мл), более оптимальным является уровень АРП = 1,0–3,0 нг/мл/час с ПКА = 5–23 нг/дл (50–230 пг/мл), при котором активность тканевой РАС находится в норме; нормализация повышенной активности САС путем подавления синтеза катехоламинов или блокады их действия, что приводит к снижению ЧСС менее 70 уд./мин. в состоянии покоя.

Литература

1. Antonaccio M.J., Kerwin L. Pre- and postjunctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR: implication of vascular angiotensin 2 in hypertension and antihypertension actions of captopril // *Hypertension*. — 1981. — Vol. 3 (Suppl. 1). — P. 54–62.
2. Johnston C.I., Risvanis J. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 12 (Pt. 2). — P. 306–310.
3. Dzau V.J. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis // *Circulation*. — 1988. — Vol. 77 (Suppl. I). — P. 14–13.
4. Alderman M.H., Ooi W.L., Cohen H. et al. Plasma renin activity; A risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 1. — P. 1–9.
5. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Роль и целевой уровень отдельных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* — 2009. — Т. 77, № 3. — С. 26–31.
6. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension // *Hypertension*. — 1992. — Vol. 19 (Suppl.1). — P. 161–166.
7. Landsberg L., Young J.B. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity // *Int. J. Obes.* — 1985. — Vol. 9 (Suppl. 2). — P. 63–68.
8. Rupp H., Tucano M., Jacob R. Caloric intake and radio telemetrically assessed high blood pressure. 1. Effect of the centrally acting antihypertensive drug moxonidine // *Pharmaceut. Pharmacol. Left.* — 1993. — Vol. 3. — P. 120–123.
9. Hansen M., Rupp H. Cellular and molecular changes in the heart during stress or exercise // *Methods Achieve Exp. Pathol.* — 1991. — Vol. 15. — P. 58–83.
10. Messerli F.H. Essential hypertension in the elderly // *Triangle*. — 1985. — Vol. 24. — P. 25–47.
11. Philipp Th. Sympathisches Nervensystem bei essentieller Hypertonie: aktivitat und reaktivitat // In: *Arterielle Hypertonie* / Ed. by J. Rosenthal. — Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1986. — P. 50–57.
12. Anderson E.A., Sinkey C.A., Lawton W.J. et al. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings // *Hypertension*. — 1989. — Vol. 14, № 2. — P. 177–183.
13. Wallin B.G., Morlin C., Hjemdahl P. Muscle sympathetic activity and venous plasma noradrenaline concentrations during static exercise in normotensive and hypertensive subjects // *Acta Physiol. Scand.* — 1987. — Vol. 129. — P. 489–497.
14. Leimbach W.N. Jr., Wallin B.G., Victor R.G. et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure // *Circulation*. — 1986. — Vol. 73, № 5. — P. 913–919.
15. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J. et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group // *Circulation*. — 1990. — Vol. 82, № 5. — P. 1730–1736.
16. Held P.H., Yusuf S., Furberg C.D. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview // *Br. Med. J.* — 1989. — Vol. 299, № 6709. — P. 1187–92.
17. McCance A.J., Forfar J.C. Cardiac and whole body [3H]noradrenaline kinetics in ischaemic heart disease: contrast between unstable anginal

syndromes and pacing induced ischaemia // *Br. Heart J.* — 1989. — Vol. 61, № 3. — P.238–47.

18. The Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105–1187.
19. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method // *Circulation*. — 1977. — Vol. 55, № 4. — P.613–618.
20. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 6. — P. 1011–1053.
21. Boudein-Legras M., Coloix J., Grabes M. et al. Handbook of hypertension // New York. — 1986. — Vol. 8. — P. 670–686.
22. Blaustein M.P., Hamlyn J.M. Role of natriuretic factor in essential hypertension: a hypothesis // *Ann. J. Intern. Med.* — 1983. — Vol. 98, № 5 (Pt. 2). — P. 785–790.
23. Rubin R.P. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances of hormones // *Pharmacol. Rev.* — 1970. — Vol. 22, № 3. — P. 389–427.
24. Morgenroth V.H., Boadle-Biber M., Roth R.H. Tyrosin hydroxylase: activation by nerve stimulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1974. — Vol. 71, № 11. — P. 4283–4287.
25. Blaustein M.P., Hamlyn I.M. Sodium transport in hypertension // *Am. J. Med.* — 1984. — Vol. 77, № 4A. — P. 45–49.
26. Johansson B. Vascular smooth muscle reactivity // *Ann. Rev. Physiol.* — 1981. — Vol. 43. — P. 359–370.
27. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Ахадова А.Ш. Влияние оригинального эналаприла Ренитек на ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую систему у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 2010. — Т. 16, № 1. — С. 66–73.
28. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. Эволюционные стадии низкорениновой артериальной гипертонии // *Рациональные фармакотерапия в кардиологии*. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 68–72.
29. Ohya Y., Sperelakis N. Involvement of a GTP-binding protein in stimulating action of angiotensin- on calcium channels in vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* — 1991. — Vol. 68, № 3. — P. 763–771.
30. Schelling P., Fischer H., Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy? // *J. Hypertens.* — 1991. — Vol. 9, № 1. — P. 3–15.
31. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р. Особенности действия оригинального эналаприла Ренитек в моно-и комбинированной терапии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у больных низкорениновой артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 6. — С. 671–678.
32. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем при прогрессировании артериальной гипертензии // *Кардиоваск. тер. профилактика*. — 2010. — Т. 9, № 2. — С.10–15.
33. Fogari R., Zoppi A., Malamini G.D. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetics. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns // *Am. J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 6, № 1. — P. 1–7.
34. Goldberg R.J., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women // *Arch. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 156, № 5. — P. 505–509.
35. Kannel W.B. Office assessment of coronary candidates and risk factor insights from the Framingham study // *J. Hypertension*. — 1991. — Vol. 9 (Suppl.). — P. 13–19.
36. Janssen I., Katzmarzyk P., Church T.S. et al. The Cooper clinic mortality risk index. Clinical score sheet for men // *Am. J. Prev. Med.* — 2005. — Vol. 29, № 3. — P. 194–203.
37. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 12. — P. 1462–1536.
38. The BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL Study/Randomized trial of Ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction- baseline characteristics of the study population // *Cardiology*. — 2008. — Vol. 110, № 4. — P. s271–s282.
39. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Оценка активности и клиническое значение симпатoadреналовой системы у больных артериальной гипертензией // *Рос. кардиол. журн.* — 2009. — Т. 2, № 76. — С. 13–17.