

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ КАК ПРИЧИНЫ СИСТЕМНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Асташина И.Н.², Зарубина Е.Г.¹, Лаптева Р.Н.², Зильберман Л.В.², Евдокимов А.С.²

¹НОУ ВПО МУ «РЕАВИЗ», г. Самара, e-zarubina@yandex.ru

²ГБУЗ СО «Жигулевская ЦГБ», г. Жигулевск, sicorscy@googlemail.com

Целью данного исследования стало выяснение взаимосвязей между глубиной гипоксии и степенью активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ХОБЛ. В исследовании принимали участие 67 пациентов, из них 12 женщин (17,9%) и 55 мужчин (82,1%). В первую группу были включены 30 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести по GOLD (ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, 50% < ОФВ1 <80% должной величины) и во вторую группу — 37 пациентов с ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, 30%; ОФВ1 <50% от должной). Результатом проведенного исследования стали установление взаимосвязи между выраженностью гипоксии и степенью активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также оценка степени влияния гемореологических параметров и ремоделирования правых отделов сердца на возникновение системной артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ. Полученные данные позволяют судить о наличии особых механизмов формирования системной артериальной гипертензии у пациентов с бронхиальной обструкцией, ведущую роль в которых играют гипоксия и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Согласно полученным данным можно выделить особые факторы риска развития системной артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ, а своевременное их выявление позволит проводить профилактику и коррекцию развития системной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ренин, альдостерон, эритропоэтин, гипоксия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

MECHANISMS OF ACTIVATION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM, AS A CAUSE OF SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Astashina I.N.², Zarubina E.G.¹, Lapteva R.N.², Zilberman L.V.², Evdokimov A.S.²

¹PEIHE MU "REAVIZ", Samara, e-zarubina@yandex.ru

²SBHI SO «Zhigulyovskaya CCH», Zhigulevsk, sicorscy@googlemail.com

The purpose of this study was to clarify the relationship between the depth of hypoxia and the degree of activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COPD. The study involved 67 patients, 12 women (17.9%) and 55 men (82.1%). The first group included 30 patients with moderate COPD according to GOLD (FEV1 / FVC <70%, 50% <FEV1 <80% of predicted) and the second group of 37 patients with severe COPD (FEV1 / FVC <70% 30% FEV1 <50% of predicted). The result of the study was to establish the relationship between the severity of hypoxia and the degree of activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, as well as the assessment of the impact of hemoreological parameters and remodeling of the right heart to the occurrence of systemic arterial hypertension in patients with COPD. Deduct an inference, leading part in special mechanisms of enlargement systemic arterial hypertension is a hypoxia and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. On medical evidence, there are special risk factors of systemic arterial hypertension in patients with COPD, and resent date offers opportunities of early detection and correction this risk factors.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, s arterial hypertension, renin, aldosterone, erythropoietin, hypoxia, renin-angiotensin-aldosterone system

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных заболеваний человека. В структуре заболеваемости ХОБЛ входит в группу лидирующих состояний, являющихся причиной нетрудоспособности, инвалидизации населения и занимает четвертое место среди причин смерти. Ожидается, что к 2020 г.

уровень смертности от ХОБЛ выйдет на 2-е место среди всей соматической патологии взрослой популяции [8, 10]. При этом ХОБЛ становится не только пульмонологической проблемой, но и проблемой кардиологической из-за часто развивающейся у данной категории больных сердечно-сосудистой коморбидной патологии. Многие авторы утверждают, что наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний является характерной и обязательной чертой ХОБЛ [6, 7].

Одним из таких сердечно-сосудистых осложнений является стойкое повышение системного артериального давления, которое при тяжелом и длительном течении ХОБЛ развивается у ранее не склонных к артериальной гипертензии пациентов, не имеющихотягощенного анамнеза. По данным различных исследований распространенность такой артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ колеблется от 35,2% до 51,1% [2, 8]. Однако до сих пор до конца остается неясным патогенез развития системной артериальной гипертензии у пациентов с бронхообструктивным процессом. Так, Н.М. Мухарлямов считал, что ведущими факторами формирования гипертензии являются гипоксия, гипоксемия и гиперкапния, а также нарушения метаболической функции легких и дисбаланс в соотношении биологически активных веществ (серотонина, катехоламинов, гистамина, ангиотензина II, кининов). Доказана связь бронхиальной обструкции и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако не существует четких прогностических количественных критериев, которые могли бы уточнить сроки возникновения артериальной гипертензии у конкретного больного.

Целью данной работы стало выяснение взаимосвязей между глубиной гипоксии и степенью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 67 пациентов с ХОБЛ 2–3-й стадии по GOLD стабильного течения вне обострения – 12 женщин (17,9%) и 55 мужчин (82,1%). Из них в первую группу были отнесены 30 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести (ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, 50%< ОФВ1 <80% должной величины) и во вторую группу — 37 пациентов с ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1/ФЖЕЛ<70%, 30%; ОФВ1<50% от должной). Возраст пациентов независимо от группы колебался в пределах 65,14±3,4 года. У 100% пациентов второй и у 6,7% (2 человека) первой группы до начала обследования было верифицировано наличие хронического легочного сердца. Длительность заболевания с момента установки диагноза в первой группе составляла в среднем 7,2±1,6 лет, во второй группе – 9,8±2,1 лет.

Диагностика ХОБЛ и ее степеней тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD (2012 г.)

Критериями исключения являлись: наличие у пациентов ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваний (на момент проведения исследования или в анамнезе), симптоматической и эссенциальной артериальной гипертензии (развившейся до появления ХОБЛ), сахарного диабета, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, бронхиальной астмы, гемотрансфузий, туберкулеза.

Исследования функции внешнего дыхания производились на спирографе с микропроцессором СМП 21/01-«Р-Д» (Россия, 2009), тест с бронходилататором проводился по стандартной методике с применением короткодействующих β_2 -агонистов.

Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковом сканере Vivid 3 Expert, (Германия, 2009). Общий анализ крови производился на автоматическом гематологическом анализаторе Quintis (Швеция, 2012 г).

Исследование биохимических показателей, ферментов и гормонов осуществлялось на планшетном иммуноферментном анализаторе Sunrise (Германия, 2012) при помощи следующих наборов: Erythropoietin (ЕРО) — набор для определения эритропоэтина в сыворотке; иммуноферментный набор для количественного определения альдостерона (Aldosterone); иммуноферментный набор для определения ренина; иммуноферментный набор для определения человеческого/мышинного/крысиного ангиотензина II; Technozym vWF: Ag ELISA — иммуноферментный набор для определения фактора Виллебранда; ACE kinetic — набор для количественного определения активности ангиотензинпревращающего фермента. Забор крови осуществлялся с учетом всех требований лабораторной диагностики

У всех пациентов было взято письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0.

Полученные результаты и их обсуждение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют об ухудшении условий для газообмена по мере увеличения тяжести течения ХОБЛ (табл. 1)

Таблица 1

Связь реологических расстройств с нарушением функции внешнего дыхания
у пациентов с ХОБЛ

Показатель	Референсные значения	I группа, n=30	II группа, n=37

ОВФ1, % от должных значений	≥ 70	61,1 $\pm$ 6,4	39,3 $\pm$ 7,1
Гемоглобин, г/л	Ж- 120-140 М- 130-160	158,8 $\pm$ 2,2	175,4 $\pm$ 2,9
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	М - 4,0-5,0 Ж- 3,5-4,7	5,5 $\pm$ 0,2	6,3 $\pm$ 0,2
Гематокрит, %	М - 42-50 Ж - 38-47	49,3 $\pm$ 1,2	55,7 $\pm$ 1,5
Эритропоэтин, МЕ/мл	м – 5,6-28,9 ж-8-30	23,2 $\pm$ 2,8	34,2 $\pm$ 1,9

Как видно из представленных данных, у пациентов второй группы по сравнению с аналогичными больными из группы сравнения отмечается резкое сгущение крови на фоне ухудшения вентиляционной функции организма из-за включения компенсаторных механизмов (эритроцитоз, стимулирующие влияния эритропоэтина). При этом степень выявленных нарушений коррелировала с тяжестью гипоксии: $СаО_2$ у лиц первой группы составляла 90,2 $\pm$ 1,6%, у лиц второй группы – 85,6 $\pm$ 1,2%.

Было также установлено, что у всех пациентов второй группы выявлялись признаки ремоделирования правых отделов сердца, повышение уровня давления в легочной артерии по данным ультразвукового исследования сердца и повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, табл. 2). У пациентов первой группы (за исключением 2 больных с хроническим легочным сердцем) подобных отклонений выявлено не было.

Таблица 2

Признаки хронического легочного сердца у пациентов с ХОБЛ

Показатель	Референсные значения	I группа, n=30	II группа, n=37
Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), пг/мл	< 125	121,1 $\pm$ 8,9	179,9 $\pm$ 10,7
Среднее давление в легочной артерии (в покое), мм рт. ст.	<25	22,8 $\pm$ 2,5	44,6 $\pm$ 2,4

Уровень системного артериального давления повышался у всех больных, участвовавших в исследовании, однако было отмечено, что в первой группе эти повышения АД возникали эпизодически и отмечались преимущественно в период обострения заболевания, тогда как у 32 (86,5%) пациентов из 37 человек второй группы было выявлено стойкое повышение АД: у 21 (65,6%) пациента АД составляло в среднем $173,6 \pm 5,5$ и $99,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. (артериальная гипертензия II степени) и у 11 (34,4%) обследованных с АГ — $155,3 \pm 3,1$ и $95,5 \pm 1,6$ мм рт. ст. (артериальная гипертензия I степени).

В ходе исследования нами была отмечена взаимосвязь между длительно текущей гипоксией, изменением гемореологических параметров, появлением легочной гипертензии и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, об активности которой можно было судить по повышению уровня ренина и альдостерона (табл. 3).

Таблица 3

Признаки активности РААС у пациентов с ХОБЛ

Показатель	Референсные значения	I группа, n=30	II группа, n=37
Ренин (в горизонтальном положении), мкМЕдмл	2,8-39,9	$37,1 \pm 4,4$	$50,28 \pm 5,7$
Альдостерон, пг/мл	35-350	$228,8 \pm 22,5$	$375,4 \pm 20,9$

Как видно из представленных данных, несмотря на наличие длительно существующей гипоксии у пациентов первой группы (SaO_2 у лиц первой группы составляла $90,2 \pm 1,6\%$), у них имеется лишь небольшое повышение уровня ренина у части больных (2 пациента со стойким повышением АД), в то время как у пациентов второй группы в 100,0% случаев отмечается активизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это свидетельствует о срыве компенсаторных возможностей кровоснабжения почек, что, возможно, связано с суммацией неблагоприятных факторов, характерных для клинического течения ХОБЛ тяжелого течения, при котором наличие гипоксии усугубляется развитием гемореологических нарушений (повышением под действием эритропоэтина количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита) и хронического легочного сердца, что резко ухудшает возможности кровотока в почках. В свою очередь активизация ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма приводит к повышению тонуса сосудов, повышению как системной, так и легочной гипертензии и еще больше усугубляет расстройства газообмена как в легких, так и в почках.

Таким образом, на основе полученных данных можно сделать следующие выводы:

- 1) при наличии ХОБЛ тяжелого течения происходит активизация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- 2) в активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, помимо гипоксии, большую роль играют нарушение гемореологических параметров и легочная гипертензия;
- 3) следствием активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является появление у пациентов с ХОБЛ системной артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких — проблемы выбора терапии [Текст] / В. С. Задонченко [и др.] // Лечащий врач. — 2012. — № 7. — С. 77–81.
2. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) [Текст] / В. С. Задонченко [и др.] // Медицинский совет. — 2012. — № 10. — С. 10–17.
3. Арутюнов Г. П. Пациент с хронической обструктивной болезнью легких: взгляд кардиолога [Текст] / Г. П. Арутюнов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2012. — № 4. — С. 15–18.
4. Бородина М. А. Оценка кардиореспираторных взаимодействий на основе комплексного изучения гемодинамики малого круга кровообращения, респираторной функции, газового состава крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / М. А. Бородина // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — № 2. — С. 413–415.
5. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и определяющие его факторы [Текст] / А. А. Некрасов [и др.] // Пульмонология. — 2011. — № 5. — С. 48–52
6. Макарова М. А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? [Текст] / М. А. Макарова, С. Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2011. — № 6. — С. 73–79
7. Некрасов А. А. Активация нейрогормональных систем как важный и независимый от тяжести легочной гипертензии механизм развития легочного сердца на фоне бронхообструктивной патологии [Текст] / А. А. Некрасов // Терапевт. — 2011. — № 2. — С. 48.
8. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study [Text] / C. Terzano [et al.] // Lung. — 2010. — Vol. 188, № 4. — P. 321–329.

9. Dynamic hyperinflation correlates with exertional oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. A. Zafar [et al.] // Lung. – 2013. – Vol. 191, № 2. – P. 177–182.
10. Routine laboratory tests can predict in-hospital mortality in acute exacerbations of COPD [Text] / A. C. Asiimwe [et al.] // Lung. – 2011. – Vol. 189, № 3. – P. 225–232.

Рецензенты:

Жестков А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической иммунологии и аллергологии, руководитель отделения пульмонологии и аллергологии клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара;

Самыкина Е.В., д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин НОУ ВПО МУ «Реавиз», г. Самара.