

# ХАРАКТЕРИСТИКА РЕНИНОВОГО ПРОФИЛЯ И ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАНЕЕ НЕЛЕЧЕНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

О.А. Кравцова, Е.А. Павлова, Ю.В. Котовская\*, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6

**Цель.** Изучить характеристики ренинового профиля и параметры центральной пульсовой волны и артериальной ригидности у больных с ранее нелеченою артериальной гипертонией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включено 83 пациента (39 мужчин (47%), возраст  $57,3 \pm 7,6$  года) с неосложненной нелеченою АГ 1-2 степени без установленных ассоциированных клинических состояний и сахарного диабета, со скоростью клубочковой фильтрации  $>60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Определяли активность ренина плазмы (АРП), концентрацию ренина и ангиотензина II в плазме. Проведен анализ центральной пульсовой волны, измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ).

**Результаты.** У больных нелеченою неосложненной АГ частота объем-зависимой (АРП  $<0,65$  нг/мл/ч) АГ составляет 69%, ренин-зависимой АГ с нормальной АРП (0,65-6,5 нг/мл/ч) – 31%. Больные с низкой АРП характеризуются более старшим возрастом, высоким уровнем систолического артериального давления (АД) и более высокой артериальной ригидностью (увеличение СРПВ, давления прироста и индекса аугментации со снижением амплитуды пульсового давления) после коррекции по указанным факторам.

**Заключение.** Наличие объем-зависимой АГ ассоциировано с более старшим возрастом, высоким уровнем клинического систолического АД и независимым от возраста и АД повышением артериальной ригидности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, активность ренина плазмы, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):31-36**

**Characteristics of renin profile and parameters of arterial stiffness in patients with previously untreated hypertension**

О.А. Кравцова, Е.А. Павлова, Ю.В. Котовская\*, Ж.Д. Кобалава

Peoples' Friendship University of Russia. Mikluho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

**Aim.** To study the characteristics of renin profile and parameters of central pulse wave and arterial stiffness in patients with previously untreated arterial hypertension (HT).

**Material and methods.** Patients (n=83; 39 males (47%); age  $57.3 \pm 7.6$  years) with untreated uncomplicated 1-2 degree HT without associated clinical conditions and diabetes, with glomerular filtration rate  $>60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> were enrolled into the study. Plasma renin activity (PRA), plasma renin level and angiotensin II level were evaluated. The analysis of the central pulse wave, and pulse wave velocity (PWV) measurements were performed.

**Results.** The incidence of volume-dependent HT (PRA  $<0.65$  ng/ml/h) was 69%, and the renin-dependent HT with normal PRA (0.65-6.5 ng/ml/h) – 31% in patients with untreated uncomplicated HT. Patients with low PRA are characterized by older age, higher systolic blood pressure (BP) and higher arterial stiffness (increased PWV, increment pressure, augmentation index with a decrease in pulse pressure amplification) after adjustment for these factors.

**Conclusion.** The presence of volume-dependent HT is associated with older age, higher level of systolic BP and increase in arterial stiffness independent of age and BP.

**Key words:** arterial hypertension, plasma renin activity, arterial stiffness, pulse wave velocity.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):31-36**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kotovskaya@bk.ru

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в поддержании и регулировании уровня артериального давления (АД) и водно-электролитного гомеостаза [1,2]. Ренин и ангиотензин II – основные компоненты, определяющие активность РААС. Ренин – протеолитический фермент, вырабатываемый юкстагломерулярным аппаратом почек, запускающий систему каскада РААС и выработку главного прессорного фактора – ангиотензина II [2]. Высвобождение ангиотензина II ответственно не только за со-судосуживающие действие, но также за процессы клеточной пролиферации, гипертрофии, апоптоза, окси-

дативного стресса и тканевого воспаления [3-5]. Со временем в условиях сосудистого старения происходит ре-моделирование микроциркуляторного русла, гипертрофия мышечного слоя артерий мелкого и среднего калибра, утолщение интимо-медиального слоя крупных артерий, снижение эластичности аорты и развитие артериальной ригидности, что приводит к стабильно-му повышению АД и формированию артериальной гипертонии (АГ). Имеются данные о взаимосвязи параметров активности РААС с повышением артериальной ригидности и усилением отраженной волны [6,7,14]. Продолжение изучения этих взаимосвязей по-прежнему актуально.

Определение активности ренина плазмы (АРП) привлекает все больший интерес не только с целью выявления механизма, ответственного за развитие АГ, но также для выбора последующей тактики лечения [8-13]. На основании классификации АГ на ренин-ангиотензин- и натрий-объем-зависимую формы разработаны алгоритмы назначения антигипертензивной терапии с учетом уровня АРП [8-9].

## Сведения об авторах:

**Кравцова Ольга Александровна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН

**Павлова Екатерина Александровна** – ассистент той же кафедры

**Котовская Юлия Викторовна** – д.м.н., профессор, профессор той же кафедры

**Кобалава Жанна Давидовна** – д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Целью настоящего исследования стало изучение характеристик ренинового профиля и параметров артериальной ригидности у больных с нелеченой АГ.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 50-65 лет с неосложненной АГ, ранее не леченой, с уровнем систолического АД (САД) 140-179 и/или диастолического АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст.

Критерии невключения: САД/ДАД $\geq 180/110$  мм рт.ст.; вторичная или злокачественная АГ; наличие ассоциированных клинических состояний; сахарный диабет; скорость клубочковой фильтрации (СКФ<sub>CKD-EPI</sub>) $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; сопутствующая тяжелая патология.

Всем пациентам была выполнена оценка АРП, плазменной концентрации ренина (ПКР) и ангиотензина II (АII) (лаборатория ООО «Научно-методический центр клинической лабораторной диагностики Ситилаб», Москва) радиоиммунным методом с использованием наборов Immunotech (Франция/Чехия) согласно прилагаемым к ним инструкциям. Взятие проб крови производили при стандартных условиях потребления натрия, в горизонтальном положении тела после 30-минутного отдыха пациента в охлажденные пробирки, содержащие ЭДТА. Центрифугирование плазмы проводилось при температуре +4°C. АРП определялась как количество ангиотензина I, образующегося в 1 мл образца в течение 1 часа. В зависимости от АРП выделяли следующие типы АГ: объем-зависимая (низкорениновая) – при АРП  $<0,65$  нг/мл/ч; ренин-зависимая с нормальной АРП – 0,65-6,5 нг/мл/ч; ренин-зависимая с высокой АРП –  $>6,5$  нг/мл/ч.

Клиническое измерение АД выполнялось после 10-минутного отдыха с использованием валидированного осциллометрического прибора (UA 787; AND, Япония). Выполнялось 3 последовательных измерения АД с интервалом в 1 мин в положении сидя. Среднее значение трех измерений принимали за АД на визите.

Для оценки центральной пульсовой волны и артериальной ригидности использовали систему Sphygmoscor (AtCor, Австралия). После отдыха пациента в положении лежа в течение 10 мин производилось трехкратное измерение АД с помощью автоматического осциллометрического прибора. Среднее значение систолического и диастолического АД использовалось для калибровки пульсовой волны. Пульсовая волна, зарегистрированная на лучевой артерии, преобразовывалась в центральную с использованием компьютерной трансформирующей функции программного обеспечения прибора. Автоматически рассчитывались уровни АД в аорте [САД, ДАД и пульсового (ПД)], давление прироста (АР), индекс прироста, нормированный по ЧСС (ИП@75) и время отраженной волны (Tr).

Скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ) измерялась путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и на бедренной артериях.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Данные приведены в виде  $M \pm SD$ . Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манн-Уитни. Частоты признаков сравнивали по критерию  $\chi^2$ . Проводился корреляционный анализ по Спирману. При  $p < 0,05$  различия считали статистически достоверными.

## Результаты

### Общая характеристика больных

В исследование было включено 83 пациента с неосложненной ранее не леченой АГ. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среднее значение АРП составило 0,86 нг/мл/ч, ПКР – 13,4 нг/мл, АII – 2,0 пмоль/л. Характеристики центральной пульсовой волны и СРПВ у больных с нелеченой АГ приведены в табл. 2.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с нелеченой АГ (n=83)**

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	39(47)/44(53)
Возраст, годы	57,3 $\pm$ 7,6
Курение, n (%)	19(23)
Наследственность по ССЗ, n (%)	42(51)
Длительность АГ, годы (n=30)	11,4 $\pm$ 7,3
САД/ДАД, мм рт.ст.	154,6 $\pm$ 13,0/100,8 $\pm$ 3,7
ПД, мм рт.ст.	52 $\pm$ 10,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5 $\pm$ 3,4
Абдоминальное ожирение, n (%)	52(63)
ОХС, ммоль/л	5,6 $\pm$ 1,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,8
ТГ, ммоль/л	1,7 $\pm$ 1,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 $\pm$ 0,4
Дислипидемия, n (%)	70(58)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,7 $\pm$ 0,8
НbA1C, %	5,8 $\pm$ 0,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	355,5 $\pm$ 93,6
Калий, ммоль/л	4,2 $\pm$ 0,3
Креатинин, мкмоль/л	76,4 $\pm$ 13,9
СКФ <sub>CKD-EPI</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	85,9 $\pm$ 12,2

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертония; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; НbA1C-гликазилированный гемоглобин; СКФ<sub>CKD-EPI</sub> – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI

**Таблица 2. Характеристика параметров отраженной волны и артериальной ригидности у пациентов с нелеченой АГ (n=83)**

Показатель	Значение
САД в аорте, мм рт.ст.	142,0±14,6
ДАД в аорте, мм рт.ст.	100,1±8,7
ПД в аорте, мм рт.ст.	46,3±11,6
Время отраженной волны Т <sub>т</sub> , мс	137,7±14,4
ДП, мм рт.ст.	17±8,0
ИП@75, %	27,6±11,8
СРПВ, м/с	14,2±3,3
САД в аорте – центральное систолическое артериальное давление; ДАД в аорте – центральное диастолическое артериальное давление; ПД в аорте – центральное пульсовое артериальное давление; ДП – давление прироста; ИП – аугментационный индекс (отношение ДП/ПД и амплитуд пиков П1 и П2); ИП@75 – аугментационный индекс, рассчитанный для частоты сердечных сокращений, равной 75 уд/мин; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны	

**Параметры активности РААС в зависимости от клинических характеристик больных**

При анализе параметров РААС в зависимости от возраста были выявлены достоверные различия между АРП, ПКР и АИ. Пациенты более молодого возраста (<57 лет) по сравнению с пациентами старшего возраста характеризовались более высокими значениями АРП, ПКР и АИ (р<0,001) (табл. 3).

При анализе в зависимости от уровня клинического АД установлено, что больные с более низкими значениями САД характеризуются более высоким значениями АРП (табл. 4). Зависимости от уровня ДАД не было выявлено. При анализе характеристик РААС в зависимости от пола, ИМТ, абдоминального ожирения различий не выявлено.

**Таблица 3. Характеристика профиля РААС нелеченой АГ в зависимости от возраста (n=83)**

Показатель	Возрастная подгруппа		
	<57 лет (n=26)	57-62 лет (n=37)	>62 лет (n=20)
АРП, нг/мл/ч	1,5±2,3	0,7±1,1*	0,4±0,3*
ПКР, нг/л	11,5±13,5	19,6±49,2*	4,5±3,3*
Ангиотензин II, пмоль/л	3,0±2,9	1,5±1,8*	2,1±4,7

\*р<0,05 – при сравнении с аналогичным показателем подгруппы <57 лет

АРП – активность ренина плазмы; ПКР – плазменная концентрация ренина

**Таблица 4. Характеристика профиля РААС в зависимости от уровня САД (n=83)**

Показатель	Подгруппа САД		
	<146 мм рт.ст. (n=36)	146-163 мм рт.ст. (n=34)	>163 мм рт.ст. (n=13)
АРП, нг/мл/ч	1,6±2,0	0,7±0,8	0,5±0,4*
ПКР, нг/л	15±20,8	5,3±4,0*	5,1±3,8
Ангиотензин II, пмоль/л	2,7±2,5	1,6±2,2	2,3±5,5

\*р<0,05 – при сравнении с аналогичным показателем в подгруппе САД<146 мм рт.ст.

АРП – активность ренина плазмы; ПКР – плазменная концентрация ренина

Большинство пациентов (69%) характеризовались наличием объем-зависимой АГ (АРП <0,65 нг/мл/ч), в то время как 31% – ренин-зависимой АГ с нормальной АРП (>0,65 нг/мл/ч). Пациентов с высокой АРП (>6,5 нг/мл/ч) зарегистрировано не было.

**Клинические характеристики и параметры артериальной ригидности в зависимости от активности ренина плазмы**

При анализе клинико-демографических характеристик пациентов в зависимости от активности ренина плазмы пациенты с уровнем АРП<0,65 нг/мл/ч (объем-зависимая АГ) по сравнению с пациентами с АРП>0,65 нг/мл/ч (ренин-зависимая АГ) характеризовались более старшим возрастом (р<0,001), более высокими клиническим САД (р<0,01) и меньшей концентрацией АИ в плазме (р<0,001) (табл. 5).

При оценке клинико-демографических характеристик в зависимости от АРП выявлены достоверные различия внутри группы объем-зависимой АГ. Пациенты с наиболее низкой АРП (<0,2) по сравнению с пациентами со средней АРП (0,21-0,6) характеризовались достоверно более высоким уровнем креатинина сыворотки (80,6±13,7 против 71±13,2 мкмоль/л, р<0,01), К (4,3±0,3 против 4,2±0,3 ммоль/л; р<0,05) со снижением СКФ (81,3±11,74 88,8±10,5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; р<0,05), соответствующей нормальному диапазону.

При анализе в зависимости от АРП были установлены достоверные различия в параметрах отраженной волны и артериальной ригидности. Объем-зависимая АГ ассоциировалась с повышенной артериальной ригидностью. Пациенты с АРП<0,65 нг/мл/ч по сравнению с пациентами с АРП>0,65 нг/мл/ч характеризова-

**Таблица 5. Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от АРП (n=83)**

Показатель	АРП<0,65 нг/мл/ч (n=55)	АРП>0,65 нг/мл/ч (n=28)
Пол (м/ж), n (%)	26 (47)/29(53)	12(48)/13(52)
Возраст, годы	59,3±4,6	52,0±10,4***
Курение, n (%)	10(19)	8(31)
Наследственность по ССЗ, n (%)	31(56)	12(46)
Длительность АГ, годы	11,2±8,3	10,9±9,8
САД, мм рт.ст.	157,9±11,8	146,7±12,6**
ДАД, мм рт.ст.	101,4±3,6	100,2±3,8
ПД, мм рт.ст.	51,4±11,0	49,5±9,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,0±2,8	30,4±3,5
Абдоминальное ожирение, n(%)	32(59)	17(69)
ОХС, ммоль/л	5,6±1,2	5,7±1,0
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,4±0,8	3,4±0,8
ТГ, ммоль/л	1,5±0,8	1,9±1,0
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,37±0,4	1,3±0,3
Дислипидемия, n(%)	35(63)	14(54)
Ангиотензин II, пмоль/л	1,2±2,9	4±2,7***
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6±0,5	5,7±1,2
HbA1C, %	5,8±0,4	5,7±0,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	337,4±90,4	382,4±99,0*
Калий, ммоль/л	4,3±0,3	4,2±0,4
Креатинин, мкмоль/л	76,2±14,3	77,2±13,7
СКФ <sub>CKD-EPI</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	84,8±11,8	88,5±13,4

\*p<0,05; \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – по сравнению с аналогичным показателем противоположной подгруппы

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертония; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; HbA1C-гликозилированный гемоглобин; СКФ<sub>CKD-EPI</sub> – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI

лись достоверно более высоким уровнем САД в аорте, ПД в аорте, давлением прироста, индексом аугментации, СРПВ и более низкой амплификацией ПД (табл. 6). Достоверность различий сохранялась после коррекции по возрасту.

Выявлены достоверные различия внутри группы объем-зависимой АГ при анализе параметров артериальной ригидности. Пациенты с наиболее низкой АРП (<0,2) по сравнению с пациентами со средней АРП (0,21-0,6) характеризовались достоверно более высоким уровнем САД в аорте (147,9±7,2 против 138,7±6,4 мм рт.ст.; p<0,05), ПД в аорте (52,5±6,8 против 43,8±8,9 мм рт.ст.; p<0,05), давлением прироста (20,5±4,0 против 15,9±5,6 мм рт.ст.; p<0,05) и СРПВ (14,7±1,9 против 13,8±1,8 м/с; p<0,05), что ассоциировалось с повышенной артериальной ригид-

ностью. Достоверная взаимосвязь между АРП и характеристиками артериальной ригидности сохранялась после коррекции по возрасту.

#### Взаимосвязь параметров РААС с клиническими характеристиками и показателями артериальной ригидности (одно-и многофакторный анализ)

При проведении однофакторного анализа установлены ассоциации параметров РААС и клинико-демографических характеристик, параметров артериальной ригидности. АРП обратно коррелировала с возрастом ( $r=-0,4$ ;  $p<0,001$ ), клиническим САД ( $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ ), характеристиками центральной пульсовой волны (центральным САД  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ; центральным ПД  $r=-0,5$ ;  $p<0,001$ ; ИП@75 уд/мин  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ; давлением прироста  $r=-0,5$ ;  $p<0,001$ ), СРПВ ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), и прямо – с СКФ<sub>CKD-EPI</sub> ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ), индексом амплификации ПД ( $r=0,4$ ;  $p<0,01$ ). ПКР обратно коррелировала с возрастом ( $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ ), клиническим САД ( $r=-0,3$ ;  $p<0,01$ ), характеристиками центральной пульсовой волны (центральным САД  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ; центральным ПД  $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ ; ИП@75 уд/мин  $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ; давлением прироста  $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ ), СРПВ ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), и прямо – с индексом амплификации ПД ( $r=0,4$ ;  $p<0,01$ ). АИ обратно коррелировал с возрастом ( $r=-0,3$ ,  $p<0,01$ ), клиническим САД ( $r=-0,3$ ;  $p<0,01$ ), характеристиками центральной пульсовой волны (центральным САД  $r=-0,5$ ;  $p<0,001$ , центральным ПД  $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ , ИП@75 уд/мин  $r=-0,4$ ;  $p<0,01$ ; давлением прироста  $r=-0,5$ ;  $p<0,001$ ) и

**Таблица 6. Характеристика параметров отраженной волны и артериальной ригидности у пациентов с нелеченой АГ в зависимости от АРП (n=83)**

Показатель	АРП<0,65 нг/мл/ч (n=55)	АРП>0,65 нг/мл/ч (n=28)
САД в аорте, мм рт.ст.	147,7±7,9	138,3±7,3*
ДАД в аорте, мм рт.ст.	101,0±7,6	100,1±6,2
ПД в аорте, мм рт.ст.	48,5±8,8	40,2±12,8***
Tr, мс	136,3±12,9	142,0±17,1
Амплификация ПД, %	114,8±6,8	128,5±22,3***
ДП, мм рт.ст.	18,4±5,3	12,9±9,7*
ИП@75, %	29,6±7,8	22,3±7,4*
СРПВ, м/с	14,6±3,1	13,1±3,2*

\*p<0,05; \*\*\*p<0,001 – по сравнению с аналогичным показателем противоположной подгруппы

САД в аорте – центральное систолическое артериальное давление; ДАД в аорте – центральное диастолическое артериальное давление; ПД в аорте – центральное пульсовое артериальное давление; Tr – время отраженной волны; ДП – давление прироста; ИП@75 – аугментационный индекс, рассчитанный для частоты сердечных сокращений, равной 75 уд/мин; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

прямо – с индексом амплификации ПД ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ). Корреляции АII и СРПВ выявлено не было.

При многофакторном анализе сохранилась взаимосвязь АРП с клиническим САД ( $\beta=-0,52$ ;  $p<0,001$ ), давлением прироста ( $\beta=-0,53$ ;  $p<0,001$ ), индексом амплификации ПД ( $\beta=0,47$ ;  $p<0,001$ ) и СРПВ ( $\beta=-0,69$ ;  $p<0,0001$ ), ПКР с клиническим САД ( $\beta=-0,47$ ;  $p<0,01$ ), давлением прироста ( $\beta=-0,38$ ;  $p<0,01$ ) и индексом амплификации ПД ( $\beta=0,45$ ;  $p<0,01$ ).

## Обсуждение

Основу изучения механизмов регуляции и компонентов РААС положили работы R. Tigerstedt и P. Bergman [15], открывшие ренин, а также экспериментальная модель, предложенная H. Goldblatt [16]. В последствие были открыты биохимические компоненты РААС [17], идентифицированы чувствительные механизмы юкстагломерулярного комплекса [18,19] и определена роль почек в развитии стойкой гипертонии [20].

В настоящее время продолжают проводиться работы по выявлению клинической значимости компонентов РААС, создана стратегия амбулаторного определения активности ренина плазмы. Уровень АРП определяют с помощью высокочувствительного радиоиммунного метода, позволяющего точно определить концентрацию ренина, исходя из количества образовавшегося ангиотензина I [21-23].

Изучение АРП и ассоциаций с параметрами артериальной ригидности важно для выявления предикторов развития АГ. Данные Фрамингемского исследования подтверждают, что артериальная ригидность является предиктором развития АГ. В течение двухэтапного обследования 1759 пациентов (55% женщины, средний возраст 60 лет) с интервалом 7 лет, среди которых 1048 имели исходно нормальный уровень АД, оценивали взаимосвязь между уровнем АД и показателями артериальной ригидности по данным апplanationной тонометрии (СРПВ, амплитуда ударной волны и индекс прироста). Через 7 лет наблюдения было выявлено 388 новых случаев АГ, независимыми предикторами которых оказались характеристики артериальной ригидности, при этом исходные показатели АД не предсказывали величину показателей артериальной ригидности через 7 лет [24].

В нашем исследовании была предпринята попытка классифицировать пациентов с учетом АРП и установить ассоциации с клинико-демографическими, лабораторными и инструментальными параметрами каждой группы. Необходимо отметить важные характеристики группы наблюдения. Объектом исследования являлись больные с впервые выявленной или ранее нелеченой неосложненной АГ 1-2 степени в узком возрастном диапазоне от 50 до 65 лет (группу пациентов можно характеризовать как больных АГ среднего возраста) без

наличия ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета и с уровнем СКФ<sub>CKD-EPI</sub> > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Удалось продемонстрировать, что у больных нелеченой неосложненной АГ имеется обратная взаимосвязь между характеристиками ренинового профиля – АРП, ПКР, АII и возрастом, уровнем клинического САД, а также характеристиками артериальной ригидности. Причем АРП и ПКР имели односторонние взаимосвязи равной силы, что подтверждает информативность определения ПКР. Достоверная обратная взаимосвязь между АРП, ПКР, АII и характеристиками артериальной ригидности сохранялась после коррекции по возрасту. Пациенты с нелеченой АГ были классифицированы в зависимости от АРП, и выделены особенности каждой группы пациентов. 69% пациентов нелеченой неосложненной АГ были отнесены к объем-зависимому варианту АГ, 31% – к ренин-зависимому варианту АГ с нормальной АРП. Пациенты с низкой АРП характеризовались более старшим возрастом, высоким уровнем клинического САД и высокой артериальной ригидностью (увеличение СРПВ, давления прироста, индекса аугментации со снижением амплификации ПД). При детальном анализе пациенты с АРП < 0,2 нг/мл/ч по сравнению с АРП 0,2-0,6 нг/мл/ч при сопоставимом возрасте и клиническом АД имели достоверно более высокий уровень креатинина сыворотки со снижением СКФ, соответствующей нормальному диапазону, и высокую артериальную ригидность.

Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования [25], в котором при обследовании 3791 больных АГ (средний возраст 52 года) с уровнем САД > 140 и ДАД > 90 мм рт.ст. была оценена АРП и выявлена ассоциация с сердечно-сосудистой и общей смертностью. В зависимости от уровня АРП пациенты были разделены на терцили (1 терциль АРП 0,06-0,77; 2 терциль АРП 0,78-2,00; 3 терциль АРП 2,01-16 нг/мл/ч). Пациенты с наиболее низкими значениями АРП характеризовались достоверно более старшим возрастом, высоким уровнем клинического САД, ИМТ, ИММЛЖ по данным ЭКГ, имели тенденцию к более высоким, однако статистически не значимым, значениям СКФ (MDRD). В ходе длительного наблюдения была установлена следующая взаимосвязь между АРП и общей, сердечно-сосудистой смертностью: пациенты с уровнем АРП в пределах 3 терциля имели на 37% чаще случаи общей смертности [отношение шансов (ОШ) 1,37; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15-1,63;  $p<0,001$ ] и на 70% чаще – случаи сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,29-2,23;  $p<0,001$ ).

По данным другого анализа при обследовании и определении АРП у 7887 пациентов с АГ (The Kaiser Permanente Southern California database) установлено, что

низкая АРП ассоциировалась с более высокими цифрами АД и большим количеством приема антигипертензивных препаратов [26].

Таким образом, изучение активности ренина плазмы в ассоциации с параметрами артериальной ригидности заслуживает внимания не только для понимания механизмов, лежащих в основе развития АГ, и

выбора антигипертензивной терапии, но и для определения прогноза пациента.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Peach M. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanism of action. *Physiol Rev* 1977;57:313-70.
2. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86(3): 747-803.
3. Walmor C. DeMello, Edward D. Frohlich et al. Renin angiotensin system and cardiovascular disease. *Humana press USA* 2009; 27: 35-59.
4. Leung PS. The peptide hormone angiotensin II: its new functions in tissues and organs. *Curr Protein Pept Sci* 2004;5:267-73.
5. Gibbons G.H. The pathophysiology of hypertension: The importance of angiotensin II in cardiovascular remodeling. *Am J Hypertens* 1998; 11(8): 177-81.
6. Rehman A., Rehman AR, Rasool AH, Naing NN. The effects of angiotensin II on pulse wave velocity in healthy humans. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39: 423-30
7. Wilkinson I, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530:541-50.
8. Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler FR, Sealey JE, Vaughan ED, Jr. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1972; 52:633-52.
9. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973; 55:261-74.
10. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:733-42.
11. Laragh JH. Laragh's Lessons in Renin System Pathophysiology for Treating Hypertension and its Fatal Cardiovascular Consequences. New York: Elsevier Science; 2002.
12. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens* 2011; 24:1164-80.
13. Blumenfeld JD, Laragh JH. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:894-6.
14. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *JRAAS* 2004;5: 102-8.
15. Tigerstedt R, Bergmann PG. Niere und kreislauf. *Scand Arch Physiol* 1898; 8:223-71.
16. Goldblatt H, Lynch J, Hanzel RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59:347-79.
17. Proceeding of the International Symposium on angiotensin, sodium and hypertension. *Can Med Ass J* 1963; 90:151-341.
18. Ganong WF, Davis JO, Sambhi MP. Symposium on control of renin secretion. *J Hypertens* 1984; 2 (Suppl 1):1-153.
19. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, et al. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 2010; 90:607-73.
20. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV, Jr, et al. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52:584-94.
21. Sealey JE. Plasma renin activity and plasma prorenin assays. *Clin Chem* 1991; 37:1811-9.
22. Sealey JE, Gerten-Banes J, Laragh JH. The renin system: Variations in man measured by radioimmunoassay or bioassay. *Kidney Int* 1972; 1:240-53.
23. Sealey JE, Laragh JH. Radioimmunoassay of plasma renin activity. *Semin Nucl Med* 1975; 5:189-202.
24. Kaess, BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression and Incident Hypertension. *JAMA* 2012;308(9):875-81.
25. Gonzalez MC, Cohen HW, Sealey JE, et al. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2011; 24:1181-6.
26. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Plasma renin activity (PRA) levels and antihypertensive drug use in a large healthcare system. *Am J Hypertens* 2012; 25(3):379-88.

Поступила: 17.01.2014

Принята в печать: 27.01.2014