

Стан ренін-альдостеронової системи в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією

О. Г. Обертинська

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

резистентна артеріальна гіпертензія, альдостерон, ренін.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 290–294

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.3.168951

E-mail: obertynskaoksana@gmail.com

Мета роботи – з'ясування зв'язків між клінічними особливостями перебігу резистентної артеріальної гіпертензії та ступенем активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для повноти розуміння причинно-наслідкових процесів та їхнього впливу на формування резистентності.

Матеріали та методи. В основі роботи – результати комплексного клінічного та інструментально-лабораторного обстеження 47 пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ). Визначали вміст альдостерону та реніну активного в сироватці крові. Пацієнтів із діагностованими вторинними формами артеріальної гіпертензії (АГ) не залучали в дослідження. У групу порівняння увійшли 50 осіб із контрольованою АГ.

Результати. Встановили, що середні рівні альдостерону та реніну активного в плазмі у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію вірогідно ($p < 0,05$) перевищували показники в осіб з контрольованою АГ. Серед пацієнтів із РАГ тільки 38 % мали нормальний рівень реніну активного, підвищений рівень визначили у 27 %, низький – у 35 %. Виявили негативний кореляційний зв'язок між рівнями реніну активного та альдостерону у групі пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а у хворих на РАГ виявлена слабка кореляція. Ці дані вказують, що механізми формування резистентного перебігу артеріальної гіпертензії впливають на біосинтез альдостерону без регуляції з боку ренін-ангіотензинової системи. У групі хворих на РАГ виявили позитивний кореляційний зв'язок реніну активного та альдостерону з ІМТ ($r = 0,59$, $p < 0,01$; $r = 0,42$, $p < 0,05$ відповідно). Встановили тісний кореляційний зв'язок альдостерону і КДО ЛШ ($r = 0,38$, $p < 0,05$), альдостерону та відношення альбумін/креатинін ($r = 0,76$, $p < 0,01$). Визначили негативний кореляційний зв'язок альдостерону та реніну активного зі швидкістю клубочкової фільтрації ($r = -0,36$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,05$ відповідно) та позитивний – реніну активного з індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Висновки. При резистентному перебігу артеріальної гіпертензії спостерігають виразні порушення нейрогуморального профілю – зростання рівня реніну активного та альдостерону, які вірогідно перевищували показники в осіб з контрольованою АГ. Це вказує на активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка зумовлює втрату контролю над артеріальним тиском. Збільшення рівня реніну та альдостерону при резистентній артеріальній гіпертензії спричиняє посилення ураження органів-мішеней. У пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією частіше, ніж у пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією реєстрували «гіпоренінові» та «гіперренінові» форми артеріальної гіпертензії, що потрібно враховувати під час визначення тактики лікування.

Ключевые слова:

резистентная артериальная гипертензия, альдостерон, ренин.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 290–294

Состояние ренин-альдостероновой системы у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

О. Г. Обертинская

Цель работы – установление взаимосвязей между клиническими особенностями течения резистентной артериальной гипертензии и степенью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для полноты понимания причинно-следственных связей этих процессов и их влияния на формирование резистентности.

Материалы и методы. В основе работы – результаты комплексного клинического и инструментально-лабораторного обследования 47 пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). Определяли содержание альдостерона и ренина активного в сыворотке крови. Пациентов с диагностированными вторичными формами артериальной гипертензии (АГ) не включали в исследование. В группу сравнения вошли 50 человек с контролируемой АГ.

Результаты. Установлено, что средние уровни альдостерона и ренина активного в плазме у больных с РАГ достоверно ($p < 0,05$) превышали показатели у лиц с контролируемой АГ. Среди пациентов с РАГ только 38 % имели нормальный уровень РА, повышенный уровень установлен у 27 %, низкий – у 35 %. Установили негативную корреляционную связь между уровнями ренина активного и альдостерона в группе больных с контролируемой артериальной гипертензией ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а у больных РАГ установлена слабая корреляция. Эти данные указывают, что механизмы формирования резистентного течения артериальной гипертензии влияют на биосинтез альдостерона без регуляции со стороны ренин-ангиотензиновой системы. В группе больных РАГ установили положительную корреляционную связь ренина активного и альдостерона с ИМТ ($r = 0,59$, $p < 0,01$; $r = 0,42$, $p < 0,05$ соответственно). Отмечена тесная корреляционная связь альдостерона с КДО ЛЖ ($r = 0,38$, $p < 0,01$), альдостерона с отношением альбумин/креатинин ($r = 0,76$, $p < 0,01$). Установлена негативная корреляционная связь альдостерона и ренина активного со скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,36$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,05$ соответственно), положительная – с индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,43$, $p < 0,05$).

Выводы. При устойчивом течении артериальной гипертензии наблюдают выраженные нарушения нейрогуморального профиля в виде роста уровня ренина активного и альдостерона, которые достоверно превышали показатели у пациентов с контролируемой АГ. Это указывает на активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обуславливает потерю контроля над артериальной гипертензией. Увеличение уровня ренина и альдостерона при РАГ способствует усилению поражения органов-мишеней. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией чаще, чем у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией регистрировали «гипорениновую» и «гиперрениновую» формы артериальной гипертензии, что нужно учитывать при выборе тактики лечения.

The state of renin-aldosterone system in patients with resistant arterial hypertension

O. H. Obertynska

Purpose. The understanding of pathophysiology and clinical characteristics of resistant hypertension (RH) remains elusive. The aim of this work was to study the relationships between clinical course of RH and levels of renin and aldosterone (AS).

Materials and methods. A total of 47 patients with true RH were included in the study. The control group included 50 patients with controlled arterial hypertension (CAH). All patients underwent general clinical examination, calculation of body mass index (BMI), office blood pressure measurement, determination of plasma potassium, AS and active renin concentrations (ARC), assessment of plasma aldosterone-to-renin ratio, urinary albumin excretion, albumin-creatinine ratio (ACR), uric acid, serum creatinine, calculation of glomerular filtration rate (GFR) by Cockcroft–Gault formula, echocardiography.

Results. AS and ARC levels were significantly higher (AS 145.21 ± 11.90 ng/ml and 122.04 ± 8.60 ng/ml, $P < 0.001$; ARC 18.21 ± 3.50 ng/ml and 14.40 ± 2.20 ng/ml, $P < 0.05$) in patients with RH compared to those with CAH, respectively. At the same time, among patients with RH, only 38 % had a normal ARC; increased ARC was in 27 % and reduced ARC was in 35 % of patients. Among patients with CAH, 78 % had a normal ARC; increased ARC was in 7 % and reduced ARC was in 15 % of patients. In patients with CAH, there was negative correlation between AS and ARC levels ($r = -0.38$, $P < 0.05$), at the same time in patients with RH, no correlation was found between AS and ARC levels. However, in patients with RH, there were negative correlations between AS, ARC and GFR ($r = -0.36$, $P < 0.05$; $r = -0.32$, $P < 0.05$, respectively); positive – ARC and left ventricular mass index ($r = 0.43$, $P < 0.05$); AS and ACR ($r = 0.76$, $P < 0.01$); AS and left ventricular end-diastolic volume ($r = 0.38$, $P < 0.05$). Moreover, significant correlations were found between ARC and BMI ($r = 0.59$, $P < 0.001$), AS and BMI ($r = 0.42$, $P < 0.05$).

Conclusions. The results indicate that in patients with RH, higher renin and AS levels are mediated by overweight as well as renin and AS have a different influence on target organs in RH. Furthermore, stimulation of AS production occurs regardless of the renin-angiotensin system and angiotensin II effects. The group of patients with RH is not homogeneous according to renin concentration and “low-renin” and “high-renin” hypertension are more frequently registered among them. It seems that pathophysiologic mechanisms are different in each case and need to be identified for the selection of antihypertensive agents to treat patients successfully.

Key words:
hypertension,
active renin,
aldosterone.

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (3), 290–294

Незважаючи на стрімкий розвиток фармації та великий асортимент антигіпертензивних препаратів (АГП), украї актуальним залишається питання неефективності фармакотерапії артеріальної гіпертензії (АГ), оскільки неконтрольовану АГ вважають одним із найбільш вагомих чинників зменшення тривалості життя населення. Особливо серйозною невирішеною проблемою є лікування резистентної артеріальної гіпертензії (РАГ), коли артеріальний тиск (АТ) перевищує цільовий рівень, незважаючи на одночасне використання трьох гіпотензивних засобів різних класів в оптимальних дозах [1]. За результатами Фремінгемського дослідження, основним предиктором недостатнього зниження АТ є ожиріння (у тричі менше досягнення цільових рівнів АТ у хворих з ожирінням порівняно з особами без нього).

Допускається, що у різних хворих на АГ формування її резистентності відбувається різними шляхами або їх поєднанням. В одних випадках може переважати затримка натрію та води, в інших – посилення серцевого викиду і підвищення загального периферичного опору (ЗПОС). Один механізм розвитку РАГ може бути зумовлений різними причинами. Так, наприклад, затримка рідини може бути викликана як прямою дією натрію, так і опосередковано, через активацію симпато-адреналової системи (САС) і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Якщо в останньому випадку активність реніну плазми буде підвищена, то в інших, де провідним є механізм безпосередньої затримки натрію під дією альдостерону, активність реніну плазми може бути компенсаторно знижена. Це може бути основою для пояснення суперечності отриманих раніше даних щодо ролі того або іншого чинника (катехоламіни, РАС, альдостерон) у підвищенні АТ при АГ. З погляду гіпотези про первинну роль активації РААС у розвитку РАГ, популяція хворих гетерогенна, але ця гетерогенність полягає не у причині резистентності АГ, а в шляхах реалізації цієї

причини [2]. У зв'язку з цим велике значення має вивчення складних зв'язків між станом нейрогуморальних субстанцій та іншими клінічними проявами РАГ для повноти розуміння патогенезу формування резистентності й обґрунтування ефективної терапії. Нейрогуморальні зміни при РАГ висвітлені недостатньо, хоча важливо знати механізми формування та розвитку РАГ для вибору оптимального лікування.

Мета роботи

З'ясування зв'язків між клінічними особливостями перебігу резистентної артеріальної гіпертензії та ступенем активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для повноти розуміння причинно-наслідкових процесів та їхнього впливу на формування резистентності.

Матеріали і методи дослідження

В основі роботи – результати комплексного клінічного та інструментально-лабораторного обстеження 47 пацієнтів із РАГ. У групу порівняння увійшли 50 осіб із контрольованою АГ (відібрані методом випадкової вибірки із хворих на контрольовану АГ). Середня тривалість АГ – $10,8 \pm 0,4$ року. За віком і співвідношенням статей групи статистично не відрізнялися. Діагностично не відрізнялися АГ встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження в умовах стаціонара, застосовуючи додаткові методи обстеження, що давало змогу заперечити вторинний характер АГ. Резистентними до лікування вважали хворих, у яких на тлі модифікації способу життя при прийманні трьох і більше антигіпертензивних препаратів (АГП) різних класів (один із яких діуретик) у дозах, що близькі до максимальних, не вдалося досягти цільовий АТ (менше ніж 140/90 мм рт. ст.), або тих, в яких АТ контролюється прийманням 4 і більше препаратів [1].

Таблиця 1. Вміст у плазмі гормонів у хворих на контрольовану АГ і РАГ (М ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольована АГ, n = 50	РАГ, n = 47
Ренін активний пг/мл	14,40 ± 2,20	18,21 ± 3,50*
Альдостерон, пг/мл	122,04 ± 8,60	145,21 ± 11,90*

*: вірогідна різниця у групах хворих на АГ, $p < 0,05$.

Обстеження передбачало анамнез і фізикальне обстеження; антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла – ІМТ); біохімічний аналіз крові: креатинін, глюкоза крові натще, калій, сечова кислота, ліпіди; розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здійснювали за формулою Кокрофта–Голта: $ШКФ = (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} / 0,8 \times \text{концентрація в крові креатиніну (мкмоль/л)}$ – для чоловіків; $ШКФ = [(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} / 0,8 \times \text{концентрація в крові креатиніну (мкмоль/л)}] \times 0,85$ – для жінок; аналіз сечі (мікроальбумінурія та протеїнурія в добовій сечі, відношення альбумін/креатинін); електрокардіографію; ехокардіографію: масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) розраховували за формулою Penn Convention: $ММ ЛШ = 1,04 \cdot (КДР + ТЗС + ТМШП)^3 - [КДР]^3 - 13,6$, де КДР – кінцеводіастолічний розмір, ТЗС – товщина задньої стінки, ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки; індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) визначали як відношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. Матеріали та методи першого етапу дослідження детально описано в попередній публікації [3].

У більшості пацієнтів із РАГ спостерігали обґрунтоване призначення сучасних АГП із доведеною ефективністю (один із них діуретик) у різних комбінаціях. Незважаючи на отримання 3- та 4-компонентної терапії в адекватних дозах, обстежені пацієнти не досягали цільовий рівень АТ. Серед антигіпертензивних препаратів першої лінії в лікуванні РАГ у всіх пацієнтів використовували діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІФПФ) чи блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) застосовували у 95 %, β -адреноблокатори у 75 %, блокатори кальцієвих каналів у 40 %.

Відсутність відповіді на лікування АГ традиційними схемами АГП є показанням для визначення активності реніну та альдостерону у крові та розрахунку співвідношення альдостерон/ренін (АРС) [4]. Вміст альдостерону (АС) та реніну активного (РА) в сироватці крові визначали імуноферментним методом, застосовуючи набір ELISA (DRG, США). Взяття крові виконали, враховуючи усі вимоги лабораторної діагностики. За норму вважали для АС – 30,0–160,0 пг/мл, для РА – 5,0–32,0 пг/мл. Пацієнтів із діагностованими вторинними формами АГ не включали в дослідження. У всіх пацієнтів брали письмову добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для статистичного опрацювання результатів дослідження застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та оброблення даних Statistica® 6.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics 20 (IBM, США). Усі значення наведені як $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. Кореляційний аналіз виконали за допомогою розрахунку показника рангової кореляції Спірмена. Різницю між сукупностями порівнюваних даних вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Попередні дослідження показують: більшість пацієнтів із РАГ мають надлишкову масу тіла або ожиріння, гіперурікемію, порушення холестеринового та вуглеводного обміну, тобто метаболічний синдром (МС); половина хворих страждає на супутню ІХС, третина має фібриляцію передсердь різних форм та інсульт в анамнезі [3]. Крім цього, резистентний перебіг АГ супроводжується вираженішим ураженням органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), гіпертензивною нефропатією, потовщенням комплексу інтима-медіа (КИМ)). Отже, РАГ асоціюється з ожирінням, коморбідними станами, тяжчим ураженням нирок, порушенням ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну [3].

У дослідженні встановили взаємозв'язок між особливостями перебігу АГ і активацією РААС, про активність якої можна було судити за підвищенням рівня реніну й альдостерону (табл. 1).

Встановили, що середні рівні АС і РА у плазмі у хворих на РАГ вірогідно ($p < 0,05$) перевищували показники в осіб із контрольованою АГ, при цьому величина АРС у хворих із РАГ вірогідно не відрізнялася порівняно з групою контрольованої АГ унаслідок підвищення рівня обох гормонів.

У 12 (25 %) хворих на РАГ рівень альдостерону перевищував норму, концентрація K і Na та АРС у цих хворих були в нормі, інші ознаки гіперальдостеронізму не виявили.

В обстежених хворих на контрольовану АГ за дослідженими гормональними показниками АГ можна схарактеризувати як «норморенінову» – 76 % мали нормальний рівень РА у плазмі. «Гіперренінова» форма АГ встановлена тільки у 4 % пацієнтів, низький рівень РА мали 10 % хворих із контрольованою АГ (рис. 1). Попереднє дослідження з визначення рівня реніну в пацієнтів із первинною есенціальною гіпертензією показало, що активність реніну плазми (АРП) є нормальною у більшості пацієнтів – у 60 %, підвищеною – у 15 %, зниженою – у 25 % [4].

Серед пацієнтів із РАГ тільки 38 % мали нормальний рівень РА, підвищений рівень виявили у 27 %, низький – у 35 % (рис. 2).

Отже, в пацієнтів із РАГ частіше, ніж в осіб із контрольованою АГ реєстрували «гіпоренінові» та «гіперренінові» форми АГ, що потрібно враховувати, обираючи тактику лікування. Тобто група пацієнтів із РАГ є неоднорідною та потребує індивідуального персоналізованого підходу. Саме тому в останні роки знову виник інтерес до визначення реніну й АС як можливості впливу на тактику вибору, зміни антигіпертензивної терапії.

Визначення реніну допоможе відповісти на питання, яка з систем активніше бере участь у підвищенні АТ. Низька активність реніну асоційована з об'єм-залежною АГ і високою ефективністю терапії діуретиками, висока активність реніну – з ренін-залежною гіпертензією та ефективністю терапії блокаторами РААС [5].

Виявили негативний кореляційний зв'язок між рівнями РА та АС у групі хворих на контрольовану АГ ($r = -0,38$, $p < 0,05$), а у хворих на РАГ виявлена слабка кореляція. Ці дані вказують, що механізми формування резистентного перебігу АГ впливають на біосинтез АС без регуляції з боку РАС. Гіперальдостеронемія, яку спостерігають у хворих на РАГ, імовірно, має вторинний

характер, і стимуляція вироблення АС відбувається незалежно від впливу ангіотензину II.

У групі хворих на РАГ виявили позитивний кореляційний зв'язок між РА та АС з ІМТ ($r = 0,59, p < 0,01$; $r = 0,42, p < 0,05$ відповідно). Встановили позитивний кореляційний зв'язок АС та КДО ЛШ ($r = 0,38, p < 0,05$), АС і відношення альбумін/креатинін ($r = 0,76, p < 0,01$). Визначили негативний кореляційний зв'язок АС та РА із ШКФ ($r = -0,36, p < 0,05$; $r = -0,32, p < 0,05$ відповідно), позитивний – з ІММЛШ ($r = 0,43, p < 0,05$).

Результати підтверджують взаємозв'язок між рівнем РА та АС і ступенем ураження органів-мішеней. Альбумінурія є маркером судинного запалення та ураження органів-мішеней. Фактично він є сильнішим маркером стійкої гіпертензії, ніж інші пошкодження органів-мішеней, як-от ГЛШ [6]. Є різні механізми пошкодження органів мішеней при конкретних нейрогуморальних видах гіпертонії.

Обговорення

Роль альдостерону як незалежного чинника розвитку та прогресування АГ не викликає сумнівів, і високий рівень альдостерону у плазмі крові тісно корелює з гіпергідратацією та підвищенням АТ. Ряд досліджень показують прямий взаємозв'язок між підвищеним рівнем АС плазми та високим АТ [7]. Механізми альдостерон-опосередкованої АГ доволі різноманітні. Невідомо, що є стимулом надмірної продукції АС у пацієнтів із РАГ. Загальна активація РААС описана у хворих з ожирінням, що часто асоційоване з РАГ. Деякі дослідники припускають: адипоцити можуть секретувати речовини, котрі стимулюють вироблення АС незалежно від впливу ангіотензину II [8]. Цей взаємозв'язок добре простежується в дослідженнях зі зниження надлишкової маси тіла, де зменшення маси тіла сприяє зниженню концентрації АС у крові та супроводжується зниженням АТ [9].

Як одну з причин надмірної продукції АС у пацієнтів із РАГ розглядають феномен «вислизання» секретії АС на тлі тривалої блокади РААС [10]. Тому призначення тільки ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II для зниження альдостерон-залежних ефектів недостатньо. Для досягнення цільових значень АТ і зменшення патологічних впливів надлишку АС необхідне одночасне призначення ІАПФ і препаратів із властивостями антагоністів АС [11].

Внесок жирової тканини в системну РААС підтверджується виявленням в 1,5–2,0 раза більших концентрацій реніну, АПФ і ангіотензину II у плазмі крові людей з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла [7]. Навіть більше, констатують вірогідне зменшення цього показника після успішного хірургічного лікування ожиріння за допомогою гастропластики [12].

Підвищення рівня РА та велика кількість «гіперренінових» форм АГ серед обстежених пацієнтів РАГ може бути пояснена також «ефектом вислизання» на тлі тривалого приймання блокаторів РААС, адже частота використання ІАПФ або БРА у комбінованій терапії становила 90%. Відомо, що застосування як ІАПФ, так і БРА супроводжується компенсаторним підвищенням рівня реніну у плазмі крові (ефект зворотного зв'язку). Численні дослідження показали, що адекватного зниження активності РААС за допомогою ІАПФ реально часто не досягають, бо розвивається «феномен вислизання»

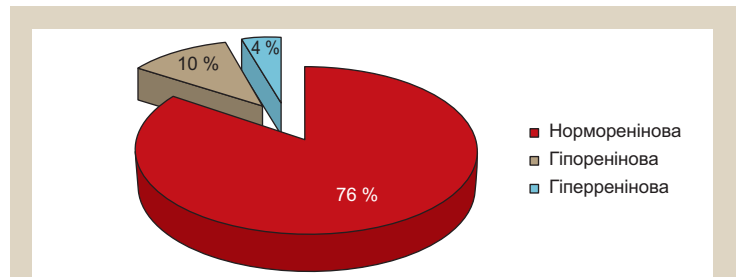


Рис. 1. Поділ хворих на контрольовану АГ залежно від рівня реніну активного.

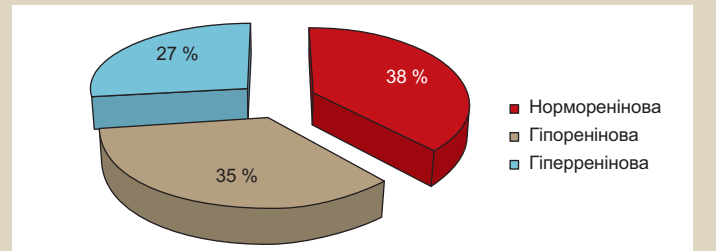


Рис. 2. Поділ хворих на РАГ залежно від рівня реніну активного.

антигіпертензивного й органопротекторного ефектів блокаторів РААС при їхньому тривалому використанні у зв'язку з можливою активацією так званих альтернативних шляхів метаболізму ангіотензину II [10,13], хоча значення активації альтернативних шляхів синтезу ангіотензину II з'ясоване недостатньо. Зростання АРП нерідко спровоковане прийманням діуретиків, що зумовлюють ниркові втрати натрію: при цьому завжди спостерігають дальшу активацію РААС, яка спричинить втрату контролю над АТ [14].

Зростання активності реніну у хворих на РАГ слід розглядати не тільки як діагностичний маркер, але і як незалежний фактор ризику потенційно фатальних серцево-судинних ускладнень [15].

Рівень РА при РАГ асоціюється з вищим індексом маси тіла і метаболічними факторами ризику, більш вираженими структурно-функціональними змінами серця, що може створювати труднощі досягнення контролю АТ і формування резистентності.

Орієнтуючись на результати клінічних досліджень, можна стверджувати, що активність реніну плазми – один із найбільш вірогідних маркерів несприятливого прогнозу. Так, виявили пряму кореляцію між плазматичною активністю реніну, сироватковою концентрацією фібриногену, рівнем D-димера та інгібітора активатора плазміногену типу 1, а також ознаками гіпертензивного ураження серця та нирок [6,15]. Зростанням плазматичної активності реніну, яке спостерігають зі зниженням ШКФ, можна, принаймні частково, пояснити значне збільшення ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Зростання плазматичної активності реніну, зумовлене метаболічними порушеннями або ятрогенне, завжди визначає погіршення серцево-судинного прогнозу [12,13].

Отже, можна припустити, що в механізмі формування РАГ беруть участь багато факторів, при цьому всі названі процеси взаємопов'язані та мають спільну патогенетичну основу.

Висновки

1. Показано, що при резистентному перебігу АГ спостерігають виразні порушення нейрогуморального профілю, як-от зростання рівня реніну та альдостерону, які вірогідно перевищували показники в осіб із контрольованою АГ, що вказує на активацію РААС при РАГ, що зумовлює втрату контролю над АТ.

2. Збільшення рівня реніну та альдостерону при РАГ сприяє посиленню ураження органів-мішеней.

3. У пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією частіше, ніж у пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією реєстрували «гіпоренінові» та «гіперренінові» форми АГ, що потрібно враховувати, обираючи тактику лікування.

4. Для вибору оптимальної комбінації антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із РАГ рекомендується визначити рівень реніну й альдостерону, враховуючи патогенетичні механізми формування РАГ.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні поглиблені дослідження з вивчення складних патогенетичних механізмів формування резистентної артеріальної гіпертензії для оптимізації та обґрунтування ефективності її лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2018

Відомості про автора:

Обертинська О. Г., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Обертинская О. Г., канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренней медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина.

Information about author:

Obertynska O. H., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- Sheppard J. P., Martin U., McManus R. J. Diagnosis and Management of Resistant Hypertension. *Heart*. 2017. Vol. 29. P. 110–132.
- Li X. C., Zhang J. F., Zhuo J. L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacologic Research*. 2017. Vol. 125. P. 21–38.
- Обертинська О. Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2014. №4. С. 30–36.
- Hellman P., Hagström E. Low-Renin Hypertension. *Primary Aldosteronism*. Springer. 2014. P. 39–44.
- Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension / G. P. Rossi, et al. *Clin Chem Lab Med*. 2016. Vol. 54. Issue 9. P. 1441–50.
- Resistant hypertension and target organ damage / L. M. Maria et al. *Hypertens Res*. 2013. Vol. 36. P. 485–491.
- Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall et al. *Circ Res*. 2015. Vol. 116. Issue 6. P. 991–1006.
- Adipocytes pro-duce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity

and vascular dysfunction / A. M. Briones et al. *Hypertension*. 2012. Vol. 59. Issue 5. P. 1069–1078.

- Byrd J. B., Brook R. D. A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. *Journal of human hypertension*. 2014. Vol. 28. Issue 1. P. 3–9.
- Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men / C. L. Asferg et al. *Hypertension*. 2013. Vol. 62. P. 147–153.
- Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone. The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study / A. Oliveras et al. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018. Vol. 20. Issue 1. P. 69–75.
- Marcus Y., Shefer G., Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2013. Vol. 378. P. 1–14.
- Yang T., Xu C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28. Issue 4. P. 1040–1049.
- Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012. Vol. 49. P. 419–431.
- Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients / S. L. Daugherty et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 1635–1642.

References

- Sheppard, J. P., Martin, U., & McManus, R. J. (2017) Diagnosis and Management of Resistant Hypertension. *Heart*, 29, P. 110–132.
- Li, X. C., Zhang, J. F., & Zhuo, J. L. (2017) The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacologic Research*, 125, 21–38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005
- Obertynska, O. G. (2014) Klinichni aspekty rezystentnoi arterialnoi hipertenzii. [Clinical aspects of the resistant arterial hypertension]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4, 30–36. [in Ukrainian].
- Hellman, P., & Hagström, E. (2014) Low-Renin Hypertension. *Primary Aldosteronism*. Springer, 39–44. doi: 10.1007/978-1-4939-0509-6_3
- Rossi, G. P., Ceolotto, G., Rossitto, G., Seccia, T. M., Maiolino, G., Berton, C., et al. (2016) Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*, 54(9), 1441–50. doi: 10.1515/cclm-2015-1094
- Muesan, M. L., Salvetti, M., Rizzoni, D., Paini, A., Agabiti-Rosei, C., Aggiusti, C., & Agabiti Rosei, E. (2013) Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res*, 36(6), 485–91. doi: 10.1038/hr.2013.30
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2015) Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*, 116(6), 991–1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
- Briones, A. M., Nguyen Dinh Cat, A., Callera, G. E., Yogi, A., Burger, D., & He, Y. (2012) Adipocytes pro-duce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*, 59(5), 1069–78. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223
- Byrd, J. B., & Brook, R. D. (2014) A critical review of the evidence supporting aldosterone in the etiology and its blockade in the treatment of obesity-associated hypertension. *Journal of human hypertension*, 28(1), 3–9. doi: 10.1038/jhh.2013.42
- Asferg, C. L., Nielsen, S. J., Andersen, U. B., Linneberg, A., Moller, D. V., Hedley, P. L., et al. (2013) Relative atrial natriuretic peptide deficiency and inadequate renin and angiotensin II suppression in obese hypertensive men. *Hypertension*, 62(1), 147–53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00791
- Oliveras, A., Armario, P., Sans, L., Clarà, A., Vázquez, S., Molina, L. L., et al. (2018) Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone. The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 20(1), 69–75. doi: 10.1111/jch.13156
- Marcus, Y., Shefer, G., & Stern, N. (2013) Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 378(1-2), 1–14. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.021
- Yang, T., & Xu, C. (2017) Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol*, 28(4), 1040–1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734
- Wile, D. (2012) Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*, 49, 419–431. doi: 10.1258/acb.2011.011281
- Daugherty, S. L., Powers, D., Magid, D. J., Tavel, H. M., Masoudi, F. A., Margolis, K. L., et al. (2012). Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 125(13), 1635–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064