УДК 616.61-002:577.175.532

**Старостина В.И., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т.,
Валиева Т. А., Бурганова А.Н.**

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

Резюме.
Цель исследования*: определение динамики концентрации альдостерона и активности плазматического ренина (АПР) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), выявление корреляционных связей с клинико-лабораторными показателями.*
Методы*. Концентрацию альдостерона и АПР определяли при помощи радиоиммуннологического метода.*
Результаты*. В олигурическом периоде ГЛПС было выявлено повышение концентрации альдостерона и АПР, в периоде полиурии определялись низкие значения этих показателей. В периоде олигурии были выявлены: отрицательная корреляционная связь между АПР и суточным количеством мочи и положительная связь между АПР и креатинином.*
Выводы*: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ухудшает функциональное состояние почек у больных ГЛПС.*
Ключевые слова*: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, альдостерон, активность плазматического ренина.*

***V.I. Starostina, D.A. Valishin, R.T. Murzabaeva,
T.A. Valieva, A.N. Burganova***

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Summary.
Purpose*: to establish the dynamics of aldosterone concentration and plasma renin activity (PRA) in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), to reveal correlation with clinical and laboratory test values.*
Methods*. Radioimmunoassay technique was used to measure aldosterone concentration and PRA.*
Results*. The significant increase in aldosterone concentration and PRA is observed in patients with HFRS in oliguria, whereas in polyuria their level remain relatively low. The correlation analysis revealed negative correlation between PRA and daily urine amount and positive correlation between PRA and creatinine in oliguria.*
Conclusion*: activation of renin-angiotensin-aldosterone system impairs kidney function in patients with HFRS.*
Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, aldosterone, plasma renin activity.

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая зоонозная хантавирусная инфекция, протекающая с развитием нефрозонефрита, гемодинамических расстройств, геморрагических проявлений и вовлечением в патологический процесс гипофиза и надпочечников. Заболевание нередко характеризуется тяжёлым течением и наличием угрожающих жизни осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность, острая надпочечниковая недостаточность, некроз гипофиза, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови и кровотечения [3, 4]. На территории Российской Федерации наиболее эпидемически значимые очаги ГЛПС расположены на Дальнем Востоке, в Забайкалье, на Урале, в Приуралье и Среднем Поволжье [3, 4].

У больных ГЛПС наблюдаются уменьшение количества мочи и повышение уровней мочевины и креатинина крови в олигурическом периоде и увеличение количества мочи в периоде полиурии; нарушение почечной гемодинамики с развитием ишемии коры; избирательная задержка натрия на уровне тканей и интерстициальный отек; патология системной гемодинамики, более выраженная в начальном периоде болезни; геморрагии, дегрануляция и некротические процессы в надпочечниках [1, 3, 4, 5].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) оказывает значительное влияние на функционирование почек, надпочечников и сердечно-сосудистой системы, патология которых выступает на первый план у больных ГЛПС.

Под действием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин-I. Последний под влиянием ангиотензинпревращающего фермента становится ангиотензином-II (АТ-II). АТ-II повышает артериальное давление, вызывает спазм артериол, в том числе спазм приносящих артериол почечных клубочков, тормозит высвобождение ренина из юкстагломерулярного аппарата (ЮГА), стимулирует выработку альдостерона. Альдостерон увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках и способствует повышению артериального давления [2].

Патогенетические изменения у больных ГЛПС имеют «точки соприкосновения» с механизмами действия компонентов РААС, поэтому определение роли изменений концентрации альдостерона и АПР в развитии патологических изменений у больных ГЛПС является целесообразным.

Цель исследования: определение динамики концентрации альдостерона и АПР у больных ГЛПС в зависимости от периодов и степеней тяжести заболевания, а также выявление корреляционных связей концентрации альдостерона и АПР с клинико-лабораторными показателями.

Пациенты и методы. Группа наблюдения состояла из 50 пациентов мужского пола в возрасте от 16 до 56 лет с тяжёлым и среднетяжёлым течением ГЛПС без сопутст- вующих заболеваний почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. У всех пациентов в анамнезе регистрировалось пребывание в природных очагах ГЛПС. Верификацию диагноза ГЛПС осуществляли при помощи непрямого метода флюоресцирующих антител. Контрольная группа включала 12 добровольцев и соответствовала группе наблюдения по полу, возрасту и данным анамнеза.

Концентрацию альдостерона в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с применением тест-системы фирмы Immunotech (Чехия).

АПР рассчитывали по количеству ангиотензина-I (АТ-I), образовавшегося in vitro в течение часа, для чего определяли концентрацию АТ-I при 4 и при 37 градусах Цельсия радиоиммунологическим методом при помощи тест-набора фирмы Immunotech (Чехия). Вычисление АПР проводили по формуле:

АПР (нг АТ-I/мл/час) = [АТ-$I_{37°C}$ – АТ-$I_{4°C}$]x2/длительность энзиматической стадии (час),

где:

АТ-$I_{37°C}$ – концентрация ангиотензина-1 (нг/мл) после инкубации при 37˚С;

АТ-$I_{4°C}$ – концентрация ангиотензина-1 (нг/мл) после инкубации при 4˚С.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли непараметрическими методами с использованием прикладного пакета программ Statistica 7.0. Применяли медиану (Me) и интерквартильный интервал (P_{25}–P_{75}). Достоверность различий между значениями величин в группах определяли при помощи метода Манна-Уитни. Корреляционный анализ осуществляли методом ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Показатели концентрации альдостерона и АПР определены у 50 больных ГЛПС. Группу с тяжёлым течением заболевания составил 21 пациент; в группу со среднетяжёлым течением болезни включены 29 человек.

В олигурическом периоде ГЛПС наблюдалось значительное статистически значимое повышение концентрации альдостерона и АПР по сравнению с контрольной группой у пациентов со среднетяжёлым (U=0,0; Z=4,1; p=0,000049 и U=0,0; Z=4,1; p=0,000049) и тяжёлым (U=0,0; Z=4,0; p=0,000049 и U=0,0; Z=4,0; p=0,000049) течением ГЛПС. Значения показателей представлены в таблице 1 и на рисунках 1 и 2. При тяжёлой форме болезни концентрация альдостерона и АПР были статистически значимо выше, чем при среднетяжёлом течении заболевания (U=54,0; Z=2,0; p=0,043 и U=31,5; Z=2,3; p=0,019).

Повышение уровня альдостерона в олигурическом периоде ГЛПС может быть обусловлено активацией ренин-ангиотензиновой системы, поражением надпочечников и почек, приводящим к повышению уровней компонентов РААС в крови. Значительное повышение АПР, возможно, связано с гиповолемией. В полиурическом периоде ГЛПС имело место значительное статистически значимое снижение концентрации альдостерона в сыворотке крови относительно контрольной группы у больных среднетяжёлой (U=41,5; Z=3,2; p=0,0016) и тяжёлой (U=53,0; Z=2,9; p=0,0036) формами ГЛПС. АПР была статистически значимо ниже у больных среднетяжёлой формой ГЛПС (U=37,5; Z=2,2; p=0,03), чем в контрольной группе, и не имела статистически значимых различий с группой контроля у пациентов с тяжёлым течением болезни.

Таблица 1

Показатели концентрации альдостерона в сыворотке крови и активности плазматического ренина в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС.

Показатели		**Котрольная группа**	**Олигурический период**		**Полиурический период**		**Период ранней реконвалесценции**	
			Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма	Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма	Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма
Альдостерон, нмоль/л	Me	397,9 (n=14)	**2660,5 (n=14)***	**4932,3 (n=14)***	**75,7 (n=21)**	**112,1 (n=19)**	**211,4 (n=13)**	327,8 (n =12)
	P25	342,1	1723,5	3256,7	48,0	90,2	187,5	246,4
	P75	512,8	5548,0	5548,0	294,2	328,8	412,8	397,5
	min	240,1	817,8	1901,9	20,0	47,7	122,1	184,2
	max	673,0	5548,0	5548,0	600,5	766,1	809,6	550,0
АПР, нгАТ-I/ /мл/час	Me	1,4 (n=11)	**11,2 (n=12)***	**18,5 (n=12)***	**0,2 (n=18)**	0,8 (n=17)	1,6 (n =14)*	**3,8 (n =10)***
	P25	1,0	9,4	12,6	0,0	0,4	1,4	2,0
	P75	1,8	12,8	22,8	1,0	2,0	2,0	5,0
	min	0,6	2,8	6,4	0,0	0,0	0,2	1,2
	max	2,0	18,0	26,4	3,3	3,4	4,0	8,8

Примечания к таблице 1: **жирным шрифтом** выделены значения показателей, статистически значимо отличающиеся от контрольной группы ($p<0,05$); **звёздочкой** отмечены значения показателей, имеющие статистически значимые различия между величинами в группах с тяжёлым и среднетяжёлым течением ГЛПС ($p<0,05$).

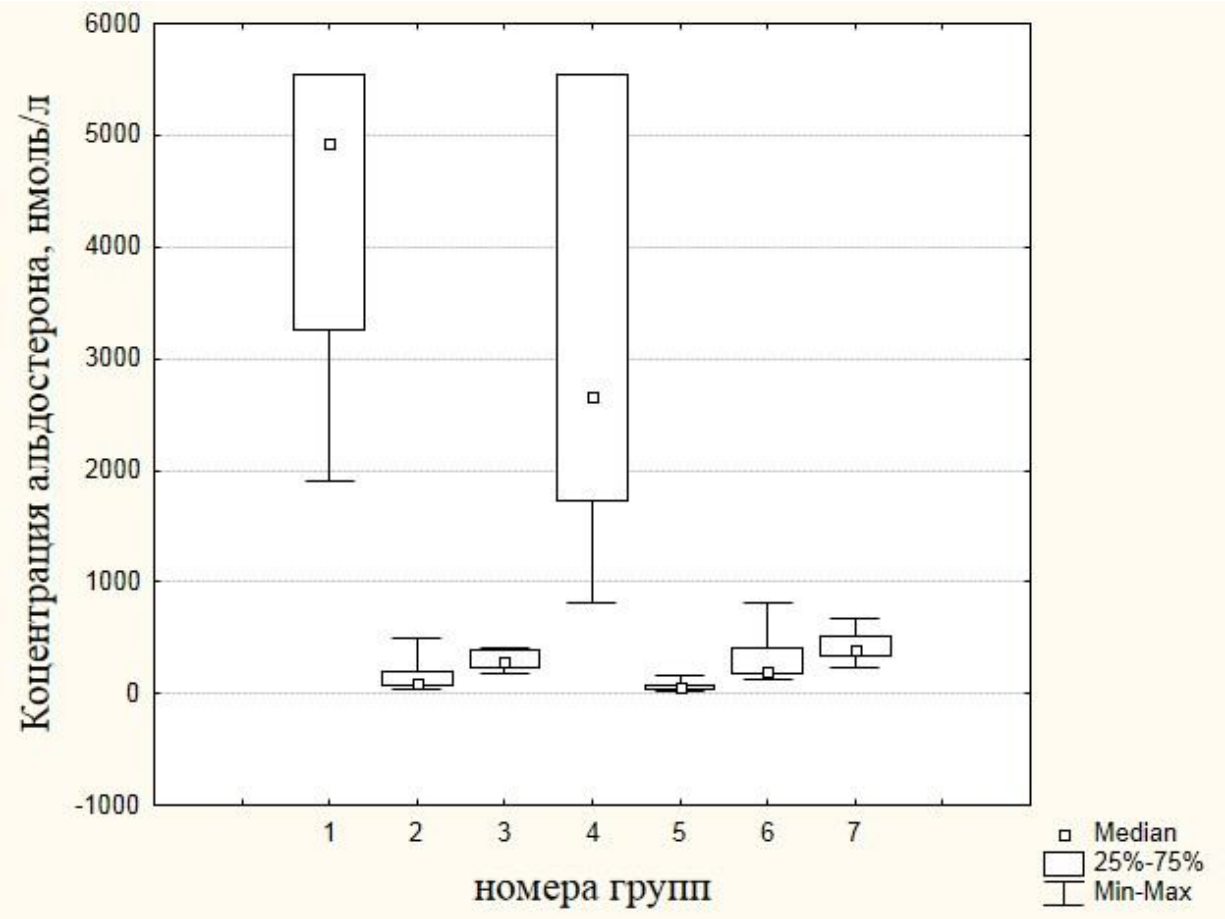

Рис. 1. Концентрация альдостерона в сыворотке крови у больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания.

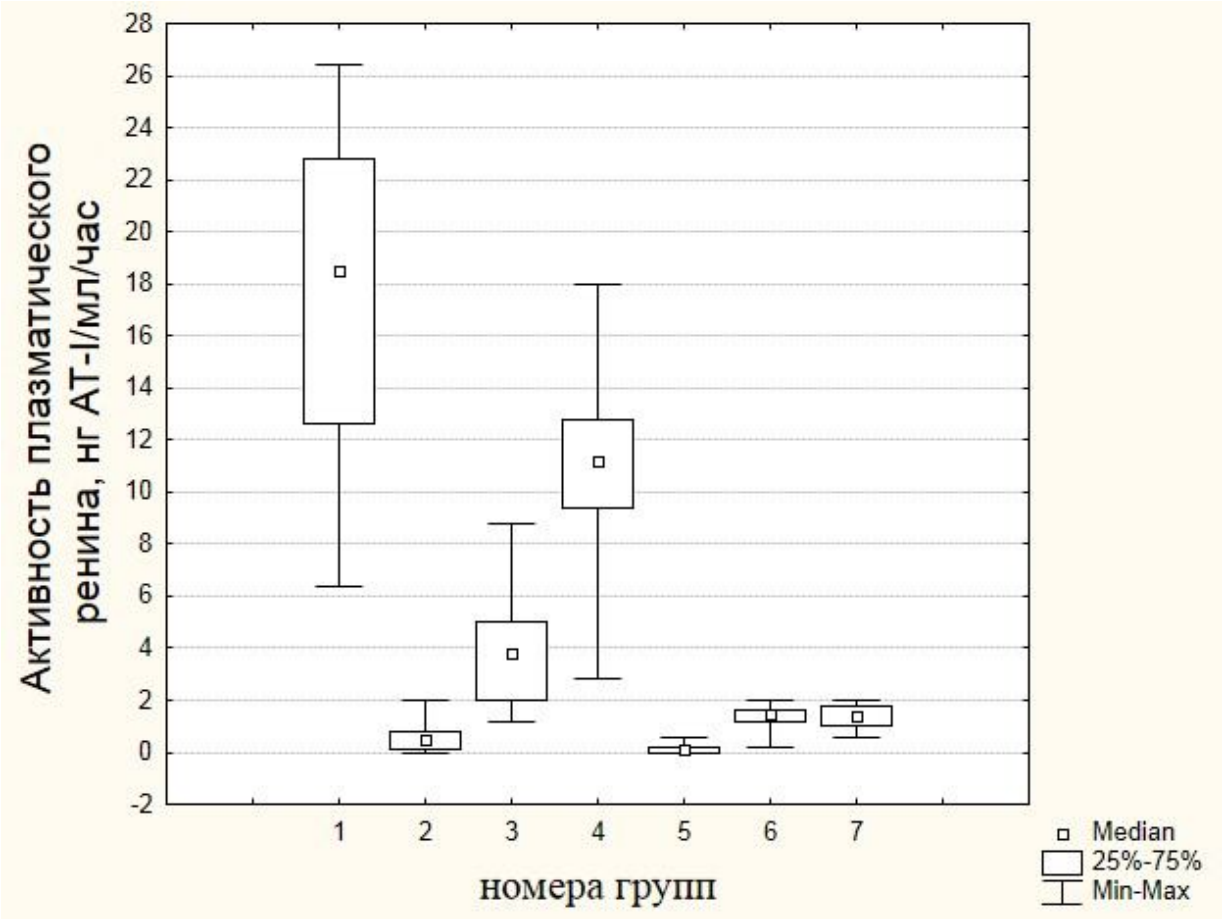

Рис. 2. Активность плазматического ренина у больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания.

Примечания к рисункам 1 и 2:

1, 2, 3 – показатели тяжёлой формы: олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов соответственно.

4, 5, 6 - показатели среднетяжёлой формы: олигурического, полиурического и раннего реконвалесцентного периодов соответственно.

7 – показатели контрольной группы.

Мы предполагаем, что значительное снижение концентрации альдостерона и АПР, возможно, связано с израсходованием компонентов РААС в течение олигурического периода и некоторым повышением уровня натрия в плазме, приводящим к уменьшению стимуляции ЮГА и надпочечников, а также наличием патологических изменений в самих надпочечниках, которые способствуют снижению синтеза альдостерона.

В периоде ранней реконвалесценции показатели концентрации альдостерона у больных ГЛПС со среднетяжёлым течением болезни были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (U=44,0; Z=2,3; p=0,019), а в группе пациентов с тяжёлым течением заболевания – статистически значимо не отличались от контрольной группы.

В раннем реконвалесцентном периоде значения АПР были статистически значимо выше при тяжёлом течении болезни (U=12,5; Z=3,0; p=0,0028), чем в группе контроля, а у пациентов со среднетяжёлой формой заболевания не имели статистически значимых различий с показателями контрольной группы. В группе лиц с тяжёлым течением ГЛПС АПР была статистически значимо выше, чем у пациентов со среднетяжёлым течением болезни (U=28,0; Z=2,5; p=0,014).

Полученные нами данные о динамике концентрации альдостерона и АПР у больных ГЛПС согласуются с результатами В.Ф. Быстровского [1].

Корреляционный анализ выявил в олигурическом и полиурическом периодах ГЛПС отсутствие связей концентрации альдостерона с суточным количеством мочи и АД, что, возможно, обусловлено нарушением рецепции в связи с наличием патологических изменений в органах-мишенях. В периоде ранней реконвалесценции было обнаружено наличие положительных корреляционных зависимостей средней силы между количеством альдостерона и систолическим (r=0,62; p<0,05) и диастолическим (r=0,45; p<0,05) АД. Значит, альдостерон способствовал повышению АД в периоде ранней реконвалесценции.

В олигурическом периоде ГЛПС обнаружены: отрицательная корреляционная связь средней силы между АПР и суточным количеством мочи (r= –0,55; p<0,05) и положительная корреляционная связь средней силы между АПР и креатинином (r=0,45; p<0,05). Следовательно, в олигурическом периоде активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к ухудшению функционального состояния почек, вероятно, способствуя нарушению почечной гемодинамики, в частности, спазму приносящей артериолы почечного клубочка.

В периоде полиурии сохранялась положительная корреляционная связь средней силы между АПР и креатинином (r=0,40; p<0,05). В полиурическом пе-

риоде величина АПР не коррелировала с суточным количеством мочи и АД. В раннем реконвалесцентном периоде появлялась положительная корреляционная связь АПР с систолическим ($r=0,52$; $p<0,05$) и диастолическим ($r=0,63$; $p<0,05$) АД. Следовательно, в это время ренин-ангиотензиновая система способствовала повышению АД.

Выводы.

1. В олигурическом периоде ГЛПС наблюдалось значительное статистически значимое повышение концентрации альдостерона и АПР, в полиурическом периоде заболевания определялись низкие значения этих показателей.
2. Наличие отрицательной корреляционной связи между АПР и суточным количеством мочи и положительной корреляционной связи между АПР и креатинином в периоде олигурии свидетельствовало о том, что активация ренин-ангиотензиновой системы ухудшала функциональное состояние почек в этом периоде заболевания.

Литература:

1. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (Вопросы патогенеза, клиники и лечения): автореф. дис. … д–ра мед. наук. – СПб.,1996. – 39 с.
2. Греннер Д. Гормоны коры надпочечников / Д. Греннер // Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М.: Мир, 1993. – Т. 2. – С. 205– 221.
3. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Р.А. Слонова, Е.А. Ткаченко, В.А. Иванис [и др.]. – Владивосток, 2006. – 246 с.
4. Сиротин Б.З. Очерки изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. – Хабаровск, 2005. – 194 с.
5. Cosgriff T.M. Mechanisms of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome / T.M. Cosgriff, R.M. Lewis // Kidney mt. Suppl. – 1991. – N 35. – P. 72–79.