

Особливості ліпідного профілю при різній активності компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ожирінням

М.М. Кочуєва¹, В.Г. Псарьова², Н.М. Кириченко², Л.А. Рубан³, Г.І. Кочуєв¹, А.С. Шалімова⁴

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Сумський державний університет

³Харківська державна академія фізичної культури

⁴ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: оцінювання особливостей ліпідного профілю при різній активності компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і супутнім ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 188 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і ожирінням I–II ступенів, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення. У контрольну групу увійшли 25 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи.

Результати. У результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів з коморбідністю ГХ і ожиріння I–II ступенів низькоренінова АГ (НРАГ) встановлена у 9,4% випадків. НРАГ і високоренінова АГ (ВРАГ) у пацієнтів з ожирінням не відрізнялися значеннями антропометричних показників.

Заключення. За наявності НРАГ у пацієнтів з ожирінням I–II ступенів, рівні атерогенних ліпопротеїдів були достовірно нижчими, ніж при ВРАГ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, низькоренінова гіпертензія, ліпідний профіль.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє вирішальну роль в об'ємному, натрієвому і калієвому гомеостазі. При виявленні ниркової гіпофільтрації ця гормональна система активується через секрецію реніну, який каталізує генерування ангіотензину I, що згодом модифікується для генерування ангіотензину II [1–5]. Потужні судинозвужувальні властивості ангіотензину II, крім здатності стимулювати вивільнення секреції вазопресину і альдостерону, допомагають підтримувати артеріальний тиск (АТ) і відновлювати внутрішньосудинний об'єм. Негативний перехресний зв'язок між ангіотензином II та інсуліновим сигналом може бути відповідальним за порушення регуляції вуглеводного обміну і його серцево-судинні наслідки.

Відомо, що ангіотензин II стимулює синтез і включення холестерину (ХС) у судинну стінку, а також окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [3–7]. В адипоцитах РААС бере участь у метаболізмі ліпідів (ангіотензин II модулює ліполіз, ліпогенез і диференціювання адипоцитів), а у макрофагах ангіотензин II стимулює синтез ХС. Останній ефект, ймовірно, є спільним для перенесення мембрани ХС в інші клітини. Більш того, ангіотензин II має стимулюючий вплив на окиснення ЛПНЩ та їхню деградацію макрофагами, що більш виражено у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [6–9].

Підвищена активність РААС підтверджена у нестабільних атеросклеротичних бляшках. При цьому взаємодія між активністю РААС і ХС ЛПНЩ також може бути двонаправленою, тобто підвищення ХС ЛПНЩ може стимулювати РААС [9–14].

Беручи до уваги зазначене вище, є достатньо теоретичних доказів, які дозволяють припустити зв'язок між активністю РААС і ліпідним спектром крові. Незважаючи на те що деякі автори стверджують про відсутність прямого зв'язку між активністю РААС і концентрацією ліпідів у сироватці, у низці досліджень за участю людей зазначені позитивні кореляції між ХС ЛПНЩ і компонентами РААС [15–19].

Мета дослідження: оцінювання особливостей ліпідного профілю при різній активності компонентів РААС у пацієнтів з АГ і супутнім ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 188 пацієнтів з ГХ і ожирінням I–II ступенів, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення. У контрольну групу увійшли 25 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи.

Критерії включення у дослідження:

- ГХ II стадії, 2-го ступеня;
- ожиріння I ступеня (ІМТ – 30–34,9), ожиріння II ступеня (ІМТ – 35–39,9), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): окружність талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок;
- ХСН I–II ФК;
- збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ);
- нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатиніємія, відсутність протеїнурії (припустима лише мікроальбумінурія);
- вік пацієнтів 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, тяжкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси);
- ГХ III стадії, 3 ступеня;
- ожиріння III ступеня;
- цукровий діабет 1-го і 2-го типів;
- ХСН III–IV ФК;

Активність компонентів РААС у групах дослідження

Показник	Основна група АГ з ожирінням I-II ст., n=188	Контрольна група, n=25
НРАГ, %	10 (9,4)	-
ВРАГ, %	97 (90,6)	-
Альдостерон, нг/дл	16,9±1,3*	5,8±0,5
Ренін, нг/мл/год	2,41±0,02*	0,91±0,01
АРК	8,5±0,5	8,2±0,8

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Таблиця 2

Антропометричні показники та активність компонентів РААС у групах дослідження

Показник	Основна група, n=188		Контроль n=25
	НРАГ (група 1) n=20	ВРАГ (група 2) n=168	
Вік, роки	52,1±0,7	52±0,6	51,7±0,6
Співвідношення чоловіки/жінки, %	9/11 (45/55)	82/86 (48,8/51,2)	12/13 (48/52)
Маса тіла, кг	88,5±2,3 ^{1-К}	86,6±2,6 ^{2-К}	68,9±2,2
ІМТ, кг/м ²	31,5±1,3 ^{1-К}	30,3±1,4 ^{2-К}	23,9±1,3
ОТ, см	108,2±4,9 ^{1-К}	95,5±4,2 ^{2-К}	77,1±2,6
ОС, см	113,5±6,3 ^{1-К}	111,2±5,8	94,5±3,3
Індекс талія/стегно	0,91±0,03	0,82±0,01	0,83±0,01
Альдостерон, нг/дл	11,9±1,5 ^{1-К}	17,8±1,6 ^{1-2, 2-К}	5,8±0,5
Ренін, нг/мл/год	0,54±0,01 ^{1-К}	2,65±0,03 ^{1-2, 2-К}	0,01±0,01
АРК	23,8±1,4 ^{1-К}	7,2±0,6 ¹⁻²	8,2±0,8

Примітки: 1-2 – статистично значущі відмінності між 1-ю і 2-ю групами;

1-К – статистично значущі відмінності між 1-ю і контрольною групами;

2-К – статистично значущі відмінності між 2-ю і контрольною групами.

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові при НРАГ і ВРАГ

Показник	НРАГ	ВРАГ
Загальний ХС, ммоль/л	5,84±0,05	6,14±0,06*
Тригліцериди, ммоль/л	1,87±0,03	2,01±0,03*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,02±0,04	4,89±0,05*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,01	0,99±0,01

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

- помірно знижена і знижена ФВ ЛШ;
- знижена ШКФ, наявність протеїнурії;
- вік пацієнтів менше 45 і більше 55 років;
- відмова пацієнтів від дослідження.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Пацієнтам вимірювали окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС) та розраховували індекс талія/стегно як співвідношення ОТ до ОС.

Рівні загального ХС крові, тригліцеридів і ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали ферментативним методом за допомогою наборів «HumaStar 200» (Human, Німеччина).

Рівні ХС ЛПНЩ розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2.$$

Зразки крові для вимірювання концентрації альдостерону і реніну плазми центрифугували при 3000 обертах, виокремлюючи плазму і сироватку, з наступним заморожуванням зразків до -75 °С до проведення лабораторного

аналізу. Концентрацію альдостерону у сироватці визначали за допомогою радіоімунного аналізу з використанням набору ALDO-RIACT (чутливість 7 пг/мл і коефіцієнт варіації <7,5%). Концентрацію реніну визначали з того самого зразка за допомогою радіоімунного аналізу з використанням Ang I RIA KIT (чутливість 0,07 нг/мл і коефіцієнт варіації <6,0%).

При рівнях реніну <0,65 нг/мл/год встановлювали НРАГ, а при рівнях реніну ≥0,65 нг/мл/год – високоренінову (ВР) АГ.

Альдостерон-реніновий коефіцієнт (АРК) визначали за формулою:

$$\text{АРК} = \text{альдостерон} / \text{ренін}.$$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першочерговому етапі дослідження була оцінена зустрічальність НРАГ при коморбідності ГХ і ожиріння. Встановлено, що НРАГ виявлено у 9,4% пацієнтів основної групи (табл. 1). При цьому порівняльна оцінка активності компонентів РААС в основній групі і групі практично здорових осіб про-

демонструвала, що за відсутності різниць у значенні АРК пацієнти з коморбідністю ГХ і ожиріння мали достовірно ($p < 0,001$) вищі рівні альдостерону і реніну, ніж практично здорові особи.

На наступному етапі дослідження проведено порівняння антропометричних показників і показників РААС при НРАГ, ВРАГ і в контрольній групі (табл. 2).

При співставленні пацієнтів трьох груп за віком і статтю, пацієнти з НРАГ і ВРАГ мали достовірно більшу масу тіла ($p < 0,001$), ІМТ ($p < 0,001$), ОТ ($p < 0,05$) і ОС ($p < 0,05$), ніж практично здорові особи. Слід відзначити, що як при НРАГ, так і при ВРАГ, рівні альдостерону і реніну були достовірно вищими ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі. При цьому пацієнти з НРАГ за нижчими рівнями альдостерону ($p < 0,05$) і реніну ($p < 0,001$), а також за вищими значеннями АРК ($p < 0,001$) достовірно відрізнялися від пацієнтів з ВРАГ (табл. 2).

Цікаві результати були отримані під час аналізу показників ліпідного спектра крові пацієнтів з коморбідністю ГХ і ожиріння з урахуванням типу АГ – НРАГ або ВРАГ (табл. 3).

Встановлено, що за відсутності різниць рівнів ХС ЛПВЩ, пацієнти з НРАГ мали достовірно нижчі рівні загального ХС ($p < 0,05$), тригліцеридів ($p < 0,05$) і ХС ЛПНЩ ($p < 0,01$), ніж пацієнти з ВРАГ.

Порушення метаболізму ліпідів є найбільш широко визнаним фактором серцево-судинного ризику, тому асоціації між змінами РААС і ліпідного обміну широко вивчені. Так, деякі клінічні дослідження свідчать про те, що зниження гіперліпі-

демії та блокада РААС може здійснювати багатфакторний вплив на пацієнтів з АГ і маніфестацією атеросклерозу [1, 2, 7].

Проведені масштабні клінічні випробування дали результати щодо взаємозв'язку між РААС і ХС крові. Так, за даними досліджень PREVEND і HOPE концентрація реніну у плазмі була пов'язана з підвищенням ризику серцево-судинних подій і смертністю. У Фремінгемському дослідженні, поширеність гіперліпідемії серед суб'єктів з АГ становила 40% у чоловіків і 33% у жінок відповідно. Така висока частота гіперліпідемії при АГ частково може пояснюватися зв'язком між метаболізмом реніну та ліпідів, а також переважанням первинної гіпертензії з високим рівнем реніну (60–70%). Як встановлено Borghi et al., наявність гіперхолестеринемії також може сприяти розвитку АГ шляхом його взаємодії з циркулюючими компонентами РААС [20–22].

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з коморбідністю гіпертонічної хвороби і ожиріння I–II ступенів низькоренинова артеріальна гіпертензія (НРАГ) встановлена у 9,4% випадків.

НРАГ і високоренинова артеріальна гіпертензія (ВРАГ) у пацієнтів з ожирінням не відрізнялися значеннями антропометричних показників.

При наявності НРАГ у пацієнтів з ожирінням I–II ступенів рівні атерогенних ліпопротеїдів достовірно нижчі, ніж при ВРАГ.

Особенности липидного профиля при различной активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением
М.Н. Кочуева, В.Г. Псарева, Н.Н. Кириченко, Л.А. Рубан, Г.И. Кочуев, А.С. Шалимова

Цель исследования: оценка особенностей липидного профиля при различной активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующим ожирением.

Материалы и методы. Обследованы 188 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и ожирением I–II ст., давших информированное письменное согласие на участие в исследовании и соответствовавших критериям включения. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с коморбидностью ГБ и ожирения I–II ст. низькорениновая АГ (НРАГ) установлена в 9,4% случаев. НРАГ и високорениновая АГ (ВРАГ) у пациентов с ожирением не различались по антропометрическим показателям.

Заключение. При наличии НРАГ у пациентов с ожирением I–II ст., уровни атерогенных липопротеидов были достоверно ниже, чем при ВРАГ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, низькорениновая артериальная гипертензия, липидный профиль.

Features of the lipid profile in different activity of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential hypertension and obesity
M.M. Kochuieva, V.G. Psarova, N.M. Kyrychenko, L.A. Ruban, G.I. Kochuiev, A.S. Shalimova

The objective: the aim of the study was to evaluate the features of the lipid profile in the case of different activity of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with arterial hypertension (AH) and concomitant obesity.

Materials and methods. 188 patients with essential hypertension (EH) and obesity I–II degrees were examined (who gave informed written consent to participate in the study and met the inclusion criteria). The control group consisted of 25 practically healthy individuals, matched by age and sex with the main group patients.

Results. It was established that in patients with comorbidity of EH and obesity I–II degrees, the low-renin AH (LRAH) was found in 9.4% of cases. The LRAH and high-renin AH (HRAH) in obese patients did not differ in anthropometric indices.

Conclusion. In the presence of LRAH in patients with obesity I–II degrees the levels of atherogenic lipoproteins were significantly lower than in HRAH.

Key words: arterial hypertension, obesity, renin-angiotensin-aldosterone system, low-renin hypertension, lipid profile.

Сведения об авторах

Кочуева Марина Николаевна – Кафедра фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

Псарева Валентина Григорьевна – Кафедра внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40022, г. Сумы, ул. Ковпака, 18; тел.: (0542) 77-57-05

Кириченко Наталия Николаевна – Кафедра внутренней медицины последипломного образования Сумского государственного университета, 40022, г. Сумы, ул. Ковпака, 18; тел.: (0542) 77-57-05

Рубан Лариса Анатольевна – Кафедра спортивной медицины, биохимии и анатомии Харьковской государственной академии физической культуры, 61058, г. Харьков, ул. Клочковская, 99

Кочуев Геннадий Иванович – Кафедра общей практики-семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

Шалимова Анна Сергеевна – ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», 61000, г. Харьков, пр. Любви Малой, 2А; тел.: (057) 373-90-50

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pizoń T. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in etiology and pathogenesis of arterial hypertension and its systemic complications – what remains from Laragh and Alderman idea? / T. Pizoń, M. Rajzer, T. Kameczura // *Arterial Hypertension*. – 2011. – Vol. 15. – P. 371–382.
2. Ferrario C.M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease / C.M. Ferrario, W.B. Strawn // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 98. – P. 121–128.
3. Funder J.W. Aldosterone: A cardiovascular risk factor? / J.W. Funder, M. Reincke // *Biochim Biophys Acta*. – 2010. – Vol. 1802. – P. 1188–1192.
4. Marney A.M. Aldosterone and end-organ damage / A.M. Marney, N.J. Brown // *Clin Sci*. – 2007. – Vol. 113. – P. 267–278.
5. The renin-angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance / L. Ramalingam, K. Menikdiwela, M. LeMieux et al. // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2017. – Vol. 1863. – P. 1106–1114.
6. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men / G. Nickenig, A.T. Baumert, Y. Temur et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 2131–2134.
7. Role of angiotensin II in hepatic inflammation through MAPK pathway: a review / M.M. Mohib, I. Hasan, W.K. Chowdhury et al. // *J Hep*. – 2016. – Vol. 2. – P. 1–8.
8. Renin-angiotensin system in liver diseases: Friend or foe? / A.C. Simões e Silva, A.S. Miranda, N.P. Rocha et al. // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 23. – P. 3396–3406.
9. Oral formulation of angiotensin-(1–7) improves lipid metabolism and prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis and inflammation in mice / J.D. Feltenberger, J.M. Andrade, A. Paraiso et al. // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62. – P. 324–330.
10. Yvan-Charvet L. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity / L. Yvan-Charvet, A. Quignard-Boulangé // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 79. – P. 162–168.
11. The relationship between plasma renin activity and serum lipid profiles in patients with primary arterial hypertension / T. Pizoń, M. Rajzer, W. Wojciechowska et al. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2018. – Vol. Oct-Dec. – P. 1–8.
12. Angiotensin II reduces macrophage cholesterol efflux: a role for the AT-1 receptor but not for the ABC1 transporter / M. Kaplan, M. Avirama, C. Knop et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2002. – Vol. 290. – P. 1529–1534.
13. Mazzolai L. The renin-angiotensin system and atherosclerosis / L. Mazzolai, D. Hayoz // *Curr Hypertens Rep*. – 2006. – Vol. 8. – P. 47–53.
14. Activation of renin-angiotensin system is involved in dyslipidemia-mediated renal injuries in apolipoprotein E knockout mice and HK-2 cells / J. Ni, K.-L. Ma, C.-X. Wang et al. // *Lipids Health Dis*. – 2013. – Vol. 12. – P. 49.
15. Interaction between serum cholesterol levels and the renin-angiotensin system on the new onset of arterial hypertension in subjects with high-normal blood pressure / C. Borghi, M. Veronesi, E. Cosentino et al. // *J Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 2051–2057.
16. (Pro)renin receptor inhibition reprograms hepatic lipid metabolism and protects mice from diet-induced obesity and hepatosteatosis / L. Ren, Y. Sun, H. Lu et al. // *Circ Res*. – 2018. – Vol. 122. – P. 730–741.
17. Identification of the (pro)renin receptor as a novel regulator of low-density lipoprotein metabolism / X. Lu, M.E. Meima, J.K. Nelson et al. // *Circ Res*. – 2016. – Vol. 118. – P. 222–229.
18. Strong A. (Pro)renin receptor and LDL clearance. An old player joins a new game / A. Strong, K. Musunuru // *Circ Res*. – 2016. – Vol. 118. – P. 187–189.
19. Physiological aldosterone concentrations are associated with alterations of lipid metabolism: observations from the general population / M. Hannich, H. Wallaschofski, M. Nauck et al. // *Int J Endocrinol*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 4128174.
20. Plasma renin and outcome in the community: data from PREVEND / R.A. De Boer, N.F. Schrotten, S.J. Bakker et al. // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2351–2359.
21. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study / S. Verma, M. Gupta, D.T. Holmes et al. // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 32. – P. 2135–2142.
22. Plasma renin and risk of cardiovascular disease and mortality: the Framingham Heart Study / N.I. Parikh, P. Gona, M.G. Larson et al. // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – P. 2644–2652.

Статья поступила в редакцию 18.03.2019