

УДК 616.12-008.331.1-06:616.611-002.2

**РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В РОЗВИТКУ
РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЇ СИМПТОМАТИЧНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГІПЕРТОНІЇ**

Н.В. Ромасько, О.О. Рябова, М.В. Савохіна
*Національний фармацевтичний університет,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61057, Україна*

У статті наведені результати дослідження порушень ліпідного обміну при симптоматичній ренопаренхіматозній артеріальній гіпертонії. Було доведено, що порушення ліпідного обміну спостерігаються більше ніж у половини хворих ХГН, при цьому характерними змінами ліпідних показників було підвищення рівня ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ і КА на тлі зниження рівня ХС ЛПВЩ. Також було визначено збільшення коефіцієнта співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ, що свідчить про збільшення активності окислення ліпідів, яке, у свою чергу, створює умови для формування атеросклеротичних змін в судинах у хворих з нефрогенною симптоматичною АГ.

ВСТУП

Порушення ліпідного обміну є найважливішими метаболічними змінами у ряді неімунних механізмів прогресування хронічного гломерулонефриту (ХГН). Розвиток гіперліпідемії (ГЛП) та дисліпідемії (ДЛП) (особливо на тлі артеріальної гіпертонії (АГ) і протеїнурії) є незалежним чинником ризику прогресування ХГН. Дисбаланс в обміні ліпідів прогресує в міру погіршення функції нирок і його можна виявити практично у 100% пацієнтів на стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) [5], а зниження функції нирок, у свою чергу, поглиблює вже наявні порушення метаболізму ліпідів. В той самий час зміни ліпідного обміну можуть брати участь в активації деяких механізмів розвитку АГ, яка також є одним з неімунних механізмів розвитку та прогресування захворювання нирок і займає провідне місце серед синдромів ураження нирок. Це пояснюється значною і багатоманітною роллю нирок в регуляції артеріального тиску (АТ). АГ сприяє зниженню функції нирок, погіршує течію і прискорює прогресування ХГН і ХНН. В літературі трапляються численні публікації про роль порушень ліпідного обміну в розвитку есенціальної АГ. Проте питання про роль порушень ліпідного обміну в розвитку симптоматичної ренопаренхіматозної АГ (САГ) залишається маловивченим.

Метою дослідження було визначення наявності та характеру порушень ліпідного обміну у хворих на симптоматичну ренопаренхіматозну АГ, а також визначення механізму впливу порушень ліпідного обміну на розвиток симптоматичної артеріальної гіпертонії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було обстежено 96 хворих на ХГН: 50 (52,1%) чоловіків і 46 (47,9%) жінок віком від 15 до 63 років. У 50 (52,1%) з обстежених

пацієнтів була виявлена САГ. Розподіл хворих за ступенем САГ (за класифікацією ВООЗ/МОГ 1999) [6,8] був таким: САГ I ступеня була виявлена у 13 (26%) хворих, II ступеня – у 25 (50%), III ступеня – у 12 (24%) хворих. Враховуючи те, що у всіх хворих були виявлені гіпертрофія лівого шлуночка та ознаки серцевої недостатності I-II функціональних класів за класифікацією NYHA, стадія САГ у всіх хворих була класифікована як друга. Контрольну групу склали 24 практично здорових пацієнти, порівняних з хворими за віком та статтю.

У всіх хворих стан ліпідного обміну вивчався за такими показниками: загальний холестерин (ЗХС), загальні тригліцериди (ЗТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА). Дослідження показників ліпідного обміну в сироватці крові хворих проводилося за допомогою наборів реагентів фірми «Olvex Diagnosticum» (Санкт-Петербург) за наданими інструкціями. Розрахунок ХС ЛПНЩ проводився за формулою W. Friedewald [2,4]:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - ((\text{ТГ} : 2,2) + \text{ХС ЛПВЩ}) \text{ ммоль/л.}$$

Розрахунок КА проводився за формулою О.М. Клімова [2]:

$$\text{КА} = \frac{(\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})}{\text{ХС ЛПВЩ}}$$

Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення частоти розвитку порушень ліпідного обміну у хворих ХГН нами встановлено, що серед всіх обстежених хворих нормоліпідемія (НЛП) визначалася у 46 (47,9%) хворих, серед яких у 22 обстежених АТ був нормальним, а у 24 хворих визначалася САГ. Серед усіх хворих з нормальним рівнем ЗХС у 14 (14,6%) хворих була визначена гіпоальфахолестеринемія. У 37 (38,5%) обстежених пацієнтів була діагностована дисліпідемія (ДЛП) у вигляді гіперхолестеринемії (ГХС). При цьому незначна ГХС (за даними Д.М. Аронова [1]) була виявлена у 13 (28,2%) хворих з нормальним рівнем АТ (рівень ЗХС становив $5,65 \pm 0,09$ ммоль/л) і у 12 (24%) хворих з САГ (рівень ЗХС – $5,87 \pm 0,07$ ммоль/л). Помірна ГХС була виявлена у 5 (10,8%) хворих з нормальним рівнем АТ і у 7 (14%) хворих з САГ. Рівень ЗХС становив відповідно $6,96 \pm 0,13$ ммоль/л та $6,95 \pm 0,07$ ммоль/л. Тяжка ГХС у хворих ХГН не визначалася.

Нами було проведено типування дисліпідемії за D. Fredrickson [1, 4], результати якого наведені у таблиці 1.

Таблиця 1 – Типування дисліпідемій у хворих на САГ ниркового генезу

Тип ДЛП	Хворі з нормальним АТ	Хворі з САГ
II А	7 (29,2%)	7 (14%)
II В	0	1 (2%)
Гіпоальфахолестеринемія	6 (25%)	8 (16%)
II А + гіпоальфахолестеринемія	9 (37,5%)	8 (16%)
II В + гіпоальфахолестеринемія	8 (33,3%)	2 (4%)

У контрольній групі всі показники ліпідного обміну знаходилися в межах фізіологічної норми.

Всі показники ліпідного обміну у хворих ХГН статистично вірогідно відрізнялися від контрольної групи. При цьому у хворих з нормальними цифрами АТ медіани рівня ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ, КА в 1,2 ($p=0,00001$); 1,45 ($p=0,00001$); 1,49 ($p=0,00001$) і 1,85 ($p=0,00001$) рази відповідно були за статистикою вірогідно вищими, ніж у контрольній групі. Вміст ХС ЛПВЩ у сироватці крові хворих ХГН цієї самої групи був 1,35 рази статистично вірогідно ($p=0,00001$) нижчим за контрольні значення. У хворих з САГ медіани концентрації в сироватці крові ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ, КА статистично вірогідно ($p=0,00001$) перевищували аналогічні показники контрольної групи в 1,38; 1,26; 1,57 і 2,15 рази відповідно. Рівень ХС ЛПВЩ у цих хворих був в 1,5 рази статистично вірогідно ($p=0,00001$) нижче, ніж у контрольній групі.

При порівнянні отриманих результатів між групами хворих з нормальним АТ та САГ виявлено, що медіани атерогенних показників ліпідного обміну в групі хворих з САГ мали тенденцію до збільшення порівняно з хворими з нормальним АТ: ЗХС – в 1,15 рази, ХС ЛПНЩ – в 1,05 рази, КА – в 1,16 рази. Рівень ЗТГ мав тенденцію до зниження, ХС ЛПВЩ не мав вірогідних відмінностей.

Вивчення показників ліпідного обміну у хворих ХГН залежно від ступеня САГ (таблиця 2) дозволило визначити, що серед показників ліпідного обміну тільки рівні ЛПНЩ і КА статистично вірогідно змінюються залежно від ступеня САГ. При цьому медіани обох показників підвищувались із збільшенням ступеня САГ. Такі зміни атерогенного класу ліпопротеїдів та інтегрального показника атерогенезу відображають важливу роль порушень ліпідного обміну не тільки в розвитку, але і в прогресуванні САГ.

Таблиця 2 – Медіани деяких показників ліпідного обміну при різному ступені САГ

Показник	Нормальний АТ	САГ I ступеня	САГ II ступеня	САГ III ступеня
ХС ЛПНЩ (ммоль/л) ($p=0,01$)	2,7	1,9	2,9	3,3
КА (од.) ($p=0,04$)	2,95	3,8	4,4	4,8

Примітка. p – вірогідність відмінностей значень показників залежно від ступеня АГ

В умовах ГЛП та ДЛП відбувається активація процесів перекисного окислення ліпідів при абсолютній або відносній недостатності системи антиоксидантного захисту. Активація реакцій вільнорадикального окислення ліпідів приводить до окислювальної модифікації ліпопротеїдів (ЛП). З даних літератури відомо, що швидкість утворення окислених ЛП залежить від співвідношення ЛПНЩ і ЛПВЩ [2]. Вивчивши коефіцієнт співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ (таблиця 3), ми визначили, що у всіх хворих він перевищує аналогічний показник в контрольній групі: у хворих з нормальним АТ – в 2 рази, у хворих з САГ – в 2,35 рази. При цьому в групі хворих з САГ цей коефіцієнт був в 1,17 рази вище, ніж у хворих з нормальними цифрами АТ, незалежно від стану ліпідного обміну.

Таблиця 3 – Коефіцієнт співвідношення медіан ЛПНЩ/ЛПВЩ

Показник	Контрольна група	Хворі з нормальним АТ	Хворі з САГ
ЛПНЩ/ЛПВЩ	1,63	3,28	3,84

Збільшення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ у хворих з САГ створює умови для формування атеросклеротичних змін в судинах при ХГН. При атеросклерозі порушується баланс між гуморальними чинниками на користь переважання вазоконстрикторів (ендотелін-1, тромбоксан А2, супероксид-аніон), які ушкоджують стінку судини. Недостатня антипроліферативна, антиапоптотична і антитромботична дія захисних вазодилатувальних чинників (NO, ендотеліального чинника гіперполяризації, простагландину I), а так само зниження гальмування ними експресії молекул адгезії і агрегації тромбоцитів створюють умови для розвитку АГ. АГ, у свою чергу, є одним з головних чинників в розвитку раннього атеросклеротичного ураження судин. Гіпертонія, викликаючи турбулентність потоку крові, порушує нормальне (уздовж судини) орієнтування клітин ендотелію і сприяє зменшенню виділення NO [3], що обумовлює підвищену вазоспастичну готовність судин. При цьому окислені ЛП і гіпертригліцеридемія можуть зменшувати утворення eNOS [3], а гіперхолестеринемія може активувати iNOS [11]. Гіперхолестеринемія також сприяє підвищенню рівня АДМА – ендогенного інгібітора NO [3, 10, 12]. Так само при гіперхолестеринемії підвищується синтез макрофагами і ендотеліальними клітинами супероксидного радикала, що створює умови для взаємодії NO з O₂ з утворенням пероксинітриду, який має окислювальний потенціал, і позбавляє NO можливості проявляти свої захисні властивості [6, 7]. Вважається, що гіпертригліцеридемія і гіпоальфахолестеринемія є предикторами судинних змін в нирковій тканині при вторинній ренопаренхіматозній АГ. Важливо зазначити, що як запалення викликає порушення обміну ліпідів проатерогенної спрямованості, так і порушення ліпідного обміну можуть стати причиною розвитку і прогресування запальних реакцій в нирковому клубочку, які спричиняють розвиток ренопаренхіматозної АГ.

ВИСНОВКИ

Порушення ліпідного обміну були нами виявлені більше ніж у половині хворих ХГН. Характерними змінами ліпідних показників для всіх хворих ХГН були підвищення рівня ЗХС, ЗТГ, ХС ЛПНЩ і КА на тлі зниження рівня ХС ЛПВЩ. Переважним типом порушень ліпідного обміну незалежно від рівня АТ були ДЛП ПА типу, гіпоальфахолестеринемія або їх поєднання. При цьому навіть при НЛП виявлялася тенденція до гіпоальфахолестеринемії як у хворих з нормальним АТ, так і у хворих з ренопаренхіматозною АГ. У хворих з САГ рівень атерогенних показників ліпідного обміну перевищував відповідні значення в контрольній групі, рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ мали тенденцію до збільшення порівняно з хворими ХГН з нормальним АТ, а гіпоальфахолестеринемія була більш вираженою. Збільшення коефіцієнта співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ у хворих ХГН з підвищеним рівнем АТ свідчить про те, що розвиток симптоматичної ренопаренхіматозної АГ супроводжується збільшенням активності окислення ліпідів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані дані про участь порушень ліпідного обміну в розвитку симптоматичної ренопаренхіматозної артеріальної гіпертонії дозволяють запропонувати нові напрямки лікування, а саме: використання статинів для корекції стану ліпідного обміну у хворих на хронічний гломерулонефрит. Результати досліджень у цьому напрямку будуть представлені у наступних наших працях.

SUMMARY

In the article the results of research of violations of lipid metabolism at symptomatic rhonoparenchymatous arterial high-blood pressure are resulted. It was proved, that violations of lipid metabolism met more than at the half of patients with chronic glomerulonephrities. The typical characteristic of lipid metabolism were rising level of general cholesterol, triglycerides, cholesterol of low density lipoproteins (LDLP) and atherogenic coefficient, on a background the decrease of level of cholesterol of high density lipoproteins. The increase of the coefficient correlation low density lipoproteins/high density lipoproteins, which testifies to the rise of activity of lipids oxidization, which, was also exposed, in same queue creates terms for forming of atherosclerotic changes in vessels at patients with nephrogenic symptomatic arterial high-blood pressure.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. – М.: Триада-Х, 2000. – 412 с.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: ПитерКом, 1999. – 512 с.
3. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Дислипидемии: клиническое значение. Современный взгляд на патогенез // Мистецтво лікування. – 2003. – № 1. – С. 12-16.
4. Рифаи Н., Варник Г. Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипопротеинов / Пер. с англ. – М.: ФармарусПринт, 1997. – 172 с.
5. Смирнов А.В. Характеристика дислипидемий у больных гломерулонефритом // Нефрология. – 1998. – Т.2, №3. – С. 76-83.
6. Baud L., Fouqueray B., Belloqo A. Switching off renal inflammation by anti-inflammatory mediators: The facts, the promise and the hope // Kidney Int. – 1998. – № 53. – P. 1118-1126.
7. Chernoff A.E., Granowitz E.V., Shapiro L., Vannier E. et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans // J. of Immunol. – 1995. – № 154. – P. 5492-5499.
8. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
9. Guidelines Sub-Committee. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension for the management of hypertension // J. Hypertens. – 2003. – № 21. – P. 1011-1053.
10. Fliser D., Kielstein J.T., Haller H. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor in renal disease // Kidney International. – 2003. – Vol. 63, № 84. – P. 37-40.
11. Korhonen P., Lahti A., Hamalainen M. Dexametasone inhibits nitric oxide syntase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages // Mol. Pharmacol. – 2002. – № 62. – P. 698-704.
12. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease // Kidney International. – 2003. – Vol. 63, № 85. – P. 105-111.

Н.В. Ромасько, канд. мед. наук, асистент кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, м. Харків;

О.О. Рябова, канд. мед. наук, доцент кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, м. Харків;

М.В. Савохіна, канд. мед. наук, асистент кафедри фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Надійшла до редакції 18 червня 2007 р.