

Судинне ремоделювання при різній активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння

В.Г. Псарьова

Сумський державний університет

Мета дослідження: оцінювання особливостей судинного ремоделювання при різній активності компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутнім ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 200 пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ожирінням I–II ступенів, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення.

Результати. Порівняльна оцінка показників системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту пацієнтів з ожирінням продемонструвала, що при наявності у них низькоренінової артеріальної гіпертензії рівні показників окислювального стресу достовірно нижчі, а загальний антиоксидантний захист достовірно вищий, ніж при високоренінової артеріальній гіпертензії.

Заключення. У результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів з коморбідністю гіпертонічної хвороби і ожиріння I–II ступенів низькоренінова артеріальна гіпертензія асоціюється з менш вираженими порушеннями окремих показників судинного ремоделювання (товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії на рівні біфуркації та швидкістю пульсової хвилі у сонній артерії), а також більшою активністю загального антиоксидантного захисту та меншою активністю таких показників оксидативного стресу, як малоновий діальдегід і дієнові кон'югати.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, судинне ремоделювання.

Коморбідність артеріальної гіпертензії (АГ) і ожиріння асоціюються зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень, що обумовлено спільністю механізмів розвитку цих захворювань (активацією симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС), оксидативного стресу, системного запалення, дисліпідемією та інсулінорезистентністю). Реалізація зазначених механізмів призводить до безперервно прогресуючого ремоделювання життєво важливих органів [1–5].

При ремоделюванні судинної стінки порушується судинний тонус, виникає дисбаланс у співвідношенні процесів вазоконстрикції та вазодилатації, що, у свою чергу, проявляється зниженням ендотеліязалежної вазодилатації плечових артерій (ЕЗВД), збільшенням товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) у сонних артеріях (СА) і швидкості пульсових хвиль (ШПХ) у магістральних судинах – СА і черевній аорті (ЧА) [5–7].

Окрім зазначених механізмів при коморбідності АГ і ожиріння порушується баланс у системі оксидативного стресу – антиоксидантного захисту, результатом якого є недостатня протидія пошкоджуванню впливові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Традиційно активність вільнорадикальних окислювальних процесів оцінюється за вміс-

том у сироватці крові продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) і шиффових основ, а активність антиоксидантного захисту – за рівнями супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази і загальною антиоксидантною активністю [7–9].

Незважаючи на відомий факт про те, що активація РААС призводить до прогресування судинного ремоделювання, недостатньо вивченим залишається оцінювання її впливу при різній активності компонентів РААС, що відрізняє низькоренінову і високоренінову АГ (НРАГ і ВРАГ відповідно) [10–14].

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 200 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і ожирінням I–II ступенів, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення.

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): обхват талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок;

– хронічна серцева недостатність (ХСН) I–II функціональних класів (ФК);

– збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ);

– нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатиніємія, відсутність протеїнурії (допустима 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-го ступеня;

– ожиріння III ступеня;

– цукровий діабет 1-го і 2-го типів;

– ХСН III–IV ФК;

– 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. Пацієнтам проводили вимірювання окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) і розраховували індекс талія/стегно як співвідношення ОТ до ОС.

Активність компонентів РААС при НРАГ і ВРАГ

Показник	ВРАГ, n=179	НРАГ, n=21	p
Вік, роки	52,35±2,88	51,81±3,40	0,693
Альдостерон, нг/дл	17,49±2,11	11,94±1,98	0,000*
Ренін, нг/мл/год	2,63±0,48	0,55±0,06	0,000*
АРК	6,92±1,79	21,83±3,65	0,000*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Таблиця 2

Показники судинного ремоделювання при НРАГ і ВРАГ

Показник	ВРАГ, n=179	НРАГ, n=21	p
ТІМ СА	0,91±0,09	0,90±0,07	0,330
ТІМ СА біф.	1,37±0,15	1,27±0,13	0,005*
ШПХ СА	8,62±1,04	8,06±1,32	0,039*
ШПХ ЧА	8,51±1,07	8,28±0,86	0,288
ЕЗВД	6,88±1,18	7,14±0,96	0,155

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Таблиця 3

Активність системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту при НРАГ і ВРАГ

Показник	ВРАГ, n=179	НРАГ, n=21	p
Загальний антиоксидантний захист	1,05±0,06	1,13±0,06	0,000*
МДА	36,01±3,28	32,52±3,59	0,000*
ДК	32,12±3,42	30,06±1,88	0,005*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

Зразки крові для вимірювання концентрації альдостерону і реніну плазми центрифугували при 3000 обертах, відокремлюючи 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-RIAСТ (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:

$$\text{АРК} = \frac{\text{альдостерон}}{\text{ренін}}$$

Стан прооксидантної системи оцінювали за рівнями молекулярних продуктів ПОЛ–ДК і МДА, а стан системи антиоксидантного захисту – за загальною антиоксидантною активністю (при проведенні спектрофотометрії).

Ступінь ЕЗВД визначали у пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5-12 МГц у доплерівському режимі з кольорним картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між пробами за методикою D.S. Celermajer у модифікації О.В. Іванової. У нормі максимальна вазодилатація артерії повинна перевищувати 10% від початкового діаметра. Одночасно проводили вимірювання ТІМ СА на рівні біфуркації (ТІМ СА біф.) та 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА. ШПХ СА визначали W-Track-методом, а ШПХ ЧА – з використанням фазованого датчика з частотою 2-4 МГц.

Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє арифметичне, а σ – середньоквадратичне відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першочерговому етапі дослідження була оцінена зустрічальність НРАГ при коморбідності ГХ і ожиріння. Встановлено, що НРАГ мала місце у 21 (10,5%) з 200 пацієнтів.

З урахуванням малої кількості пацієнтів з НРАГ (21 особа) достовірність різниць між показниками у групах пацієнтів з ВРАГ і НРАГ оцінювали за методом Мана–Уїтні. Так, порівняльна оцінка активності компонентів РААС при ВРАГ і НРАГ продемонструвала, що окрім різниці у рівнях реніну (який був критерієм поділу на ВРАГ і НРАГ), пацієнти з НРАГ мали також достовірно нижчі рівні альдостерону і вищі значення АРК (табл. 1).

Оцінювання показників судинного ремоделювання гіпертензивних пацієнтів з ожирінням продемонструвало, що наявність у них НРАГ супроводжувалося достовірно ($p < 0,005$) меншою ТІМ СА на рівні біфуркації загальної СА, а також достовірно ($p < 0,039$) меншою ШПХ СА порівняно з пацієнтами з ВРАГ (табл. 2). Виявлені особливості можна пояснити тим, що порівняно з НРАГ для ВРАГ характерні більші рівні альдостерону, який негативно впливає на стан судинної стінки за рахунок збільшення синтезу і пригнічення деградації колагену, потенціюванні процесів локального запалення в ендотелії [10–12].

Порівняльна оцінка показників системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту пацієнтів з ожирінням продемонструвала, що при наявності у них НРАГ рівні показників окислювального стресу (МДА і ДК) достовірно нижчі, а загальний антиоксидантний захист достовірно вищий, ніж при ВРАГ (табл. 3). Більш виражений дисбаланс системи окислювального стресу – антиоксидантного захисту при ВРАГ можна пояснити вищими рівнями реніну і альдос-

терону, які беруть участь у блокаді ендотеліальної синтази оксиду азоту (NO) і знижують спорідненість ендотеліоцитів до NO [12–14].

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з коморбідністю гіпертонічної хвороби і ожиріння I-II ступенів низькоренинова артеріальна гіпертензія

Сосудистое ремоделирование при разной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с коморбидностью артериальной гипертензии и ожирения В.Г. Псарова

Цель исследования: оценка особенностей сосудистого ремоделирования при различной активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 200 пациентов с гипертонической болезнью и ожирением I–II степени, давших информированное письменное согласие на участие в исследовании и соответствовавших критериям включения.

Результаты. Сравнительная оценка показателей системы окислительного стресса – антиоксидантной защиты пациентов с ожирением продемонстрировала, что при наличии у них низкорениновой артериальной гипертензии уровни показателей окислительного стресса достоверно ниже, а общая антиоксидантная защита достоверно выше, чем при высокорениновой артериальной гипертензии.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с коморбидностью гипертонической болезни и ожирения I–II степени низкорениновая артериальная гипертензия ассоциируется с менее выраженными нарушениями отдельных показателей сосудистого ремоделирования (толщины комплекса интима-медиа сонной артерии на уровне бифуркации и скоростью пульсовой волны в сонной артерии), а также большей активностью общей антиоксидантной защиты и меньшей активностью таких показателей оксидативного стресса, как малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сосудистое ремоделирование.

асоціюється з менш вираженими порушеннями окремих показників судинного ремоделювання (товщиною комплексу інтима-медіа сонної артерії на рівні біфуркації та швидкістю пульсової хвилі у сонній артерії), а також більшою активністю загального антиоксидантного захисту та меншою активністю таких показників оксидативного стресу, як малоновый диальдегід і дієнові кон'югати.

Vascular remodeling in different activity of renin-angiotensin-aldosterone system in patients with comorbidity of arterial hypertension and obesity V.G. Psarova

The objective: the aim of the study was to assess the features of vascular remodeling indifferent activity of the renin-angiotensin-aldosterone system components in patients with arterial hypertension and concomitant obesity.

Materials and methods. We examined 200 patients with arterial hypertension and obesity class I–II who gave informed written consent to participate in the study and met the inclusion criteria.

Results. Comparative assessment of oxidative stress - antioxidant defense of obese patients has shown that when they have low-arterial arterial hypertension, the levels of oxidative stress indices are significantly lower, and overall antioxidant protection is significantly higher than with high-renin arterial hypertension.

Conclusion. As a result of the study, it was established that in patients with comorbidity of arterial hypertension and obesity class I–II, low-renin arterial hypertension was associated with less pronounced impairments incertain vascular remodeling parameters (intima-media thickness in the place of the carotid artery bifurcation and pulse wave velocity in the carotid artery), as well as a greater activity of general antioxidant protection and lower activity of oxidative stress indicators such as malonic dialdehyde and diene conjugates.

Key words: arterial hypertension, obesity, renin-angiotensin-aldosterone system, vascular remodeling.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Mechanisms of metabolic coronary flow regulation / A. Deussen, V. Ohanyan, A. Jannasch // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 794–801.
- Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [et al.] // J. Hypertension. – 2012. – Vol. 30, N 6. – P. 1056–1064.
- Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis study / M.F. Saad, M. Rewers, J. Selby [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, N 6. – P. 1324–1331.
- Sex differences in predictors of longitudinal changes in carotid artery stiffness: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / R. Stern, M.C. Tattersall, A.D. Gepner et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 478–484.
- Crea F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P.G. Camici, C.N. BaireyMerz // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, N 17. – P. 1101–1111.
- Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? / A. Ertelt, A.-K. Barton, R.R. Schmitz, H. Gehlen // Endocr. Connect. – 2014. – Vol. 3, N 3. – P. R81–R93.
- Inflammation and Vascular Remodeling / K-ichi Aihara, Masaki Mogi, Rei Shibata [et al.] // Int. J. Vasc. Med. – 2012. – Vol. 2012. – ID 596796.
- Олемпиева Е.В. Окислительный стресс – предиктор начальной стадии гипертонической болезни / Е.В. Олемпиева, А.А. Терновая, В.П. Злобина // Мед. альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 138–139.
- Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance / A.R. Arora, S. McKarns, V.G. Demarco [et al.] // Metabolism. – 2013. – Vol. 62, N 11. – P. 1543–1552.
- Diagnosis and treatment of low-renin hypertension / P. Mulatero, A. Verhovez, F. Morello, F. Veglio // Clin. Endocrinol. – 2007. – Vol. 67. – P. 324–334.
- Sagnella G.A. Why is plasma renin activity lower in populations of african origin? / G.A. Sagnella // J. Hum. Hypertens. – 2001. – Vol. 15. – P. 17–25.
- Kawarazaki W. Aberrant Rac1-mineralocorticoid receptor pathways in salt-sensitive hypertension / W. Kawarazaki, T. Fujita // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2013. – Vol. 40. – P. 929–936.
- Adlin E.V. Bimodal aldosterone distribution in low-renin hypertension / E.V. Adlin, L.E. Braitman, R.S. Vasan // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26. – P. 1076–1085.
- Baudrand R. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor / R. Baudrand, A. Vaidya // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19 (546). – P. 1–15.

Статья поступила в редакцию 13.05.2019