

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у больных абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией

Е.А. Баженова^{1,2}, О.Д. Беляева^{1,2}, А.В. Березина², Т.Л. Каронова^{1,2},
Д.А. Колодина¹, Д.Л. Бровин¹, Т.З. Нанеишвили¹, Н.А. Корельская¹,
Т.Г. Иванова², Е.И. Баранова^{1,2}, О.А. Беркович^{1,2}, Е.В. Шляхто^{1,2}

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Баженова Е.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Беляева О.Д. — доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Института сердечно-сосудистых заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Березина А.В. — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией кардиопульмонального тестирования института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Каронова Т.Л. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии с группой нейроэндокринологии института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Колодина Д.А. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Бровин Д.Л. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Нанеишвили Т.З. — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Корельская Н.А. — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Иванова Т.Г. — врач-лаборант ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заведующая научно-исследовательской лабораторией метаболического синдрома института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Беркович О.А. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Шляхто Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии с клиникой ПСПбГМУ им. И.П. акад. Павлова, директор ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: +7 (812) 234-45-34. E-mail: eabazhenova@yandex.ru (Баженова Елена Анатольевна).

Резюме

Актуальность. У больных с абдоминальным ожирением (АО) повышена активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако вопрос о том, что первично активирует РААС — АО или артериальная гипертензия (АГ), развивающаяся более чем у половины пациентов с данной патологией, остается актуальным по настоящее время. **Материалы и методы.** В работе оценивались активность ренина плазмы (АРП), концентрация альдостерона плазмы крови (КАП), коэффициент КАП/АРП у пациентов с АО и сопутствующей АГ, а также у людей без АО и АГ. **Результаты.** У больных АО выявлено увеличение АРП по сравнению с людьми без АО ($2,5 \pm 0,2$ и $1,7 \pm 0,7$ нг/мл/час, $p = 0,013$), с отчетливой тенденцией к снижению коэффициента КАП/АРП у больных АО ($14,6 \pm 0,9$ и $19,7 \pm 3,3$, $p = 0,08$). В подгруппе пациентов с АО и АГ АРП была значительно выше, а соотношение КАП/АРП существенно ниже по сравнению с больными АО без АГ (АРП: $3,3 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,2$ нг/мл/час, $p = 0,005$; КАП/АРП: $11,4 \pm 1,1$ и $17,4 \pm 1,4$, $p < 0,0001$). Выявлена положительная корреляция между АРП и уровнем систолического

артериального давления. У лиц с выраженным ожирением (3-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения) нельзя исключить влияние ожирения на увеличение активности РААС, особенно при отсутствии сопутствующей АГ. Коэффициент КАП/АРП у пациентов с АО и избыточной массой тела был значительно выше по сравнению с таковым у больных АО с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² ($17,2 \pm 1,7$ и $12,5 \pm 1,0$ кг/м², $p = 0,04$). При оценке активности РААС в зависимости от длительности ожирения, АРП была значительно выше только у больных АО в сочетании с АГ ($3,4 \pm 0,7$ и $1,1 \pm 0,2$ нг/мл/час, $p = 0,04$).

Выводы. У больных АО отмечается повышение активности РААС, в том числе и за счет сопутствующей АГ. При отсутствии АГ нельзя исключить самостоятельной роли ожирения в активации РААС.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, артериальная гипертензия.

Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with abdominal obesity and arterial hypertension

E.A. Bazhenova^{1,2}, O.D. Belyaeva^{1,2}, A.V. Berezina², T.L. Karonova^{1,2},
D.A. Kolodina¹, D.L. Brovin¹, T.Z. Naneishvili¹, N.A. Korelskaya¹,
T.G. Ivanova², E.I. Baranova^{1,2}, O.A. Berkovich^{1,2}, E.V. Shlyakhto^{1,2}

¹The First St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

²Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: The First St Petersburg Pavlov State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7 (812) 234-45-34. E-mail: eabazhenova@yandex.ru (Elena A. Bazhenova, MD, PhD, an Assistant at the Department of Internal Diseases № 1 with the Course of Endocrinology and Clinic at The First St Petersburg Pavlov State Medical University, Senior Researcher of the Research Laboratory of Metabolic Syndrome at Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Objective. The activity of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is increased in patients with abdominal obesity (AO). However, till present time it is unclear whether RAAS activation or hypertension (HTN) found in 50 % patients is the primary disorder. **Design and methods.** We have studied plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC), their ratio PAC/PRA in patients with AO and related HTN and in subjects without AO. **Results.** PRA was higher in patients with AO versus people without obesity ($2,5 \pm 0,2$ and $1,7 \pm 0,7$ ng/ml/hr, $p = 0,013$), there was a tendency to the reduction of the ratio PAC/PRA in obese patients ($14,6 \pm 0,9$ and $19,7 \pm 3,3$, $p = 0,08$). In the subgroup of patients with AO and HTN the PRA was higher, and the ratio PAC/PRA was lower than in obese patients without HTN (PRA: $3,3 \pm 0,4$ and $1,7 \pm 0,2$ ng/ml/hr, $p = 0,005$; PAC/PRA: $11,4 \pm 1,1$ and $17,4 \pm 1,4$, $p < 0,0001$). PRA and systolic blood pressure positively correlated. In patients with morbid obesity (3 degree according to the WHO classification) obesity may play a significant role in the increase of RAAS activity, especially in the absence of concomitant HTN. The ratio PAC/PRA in overweight patients with AO was higher than in patients with AO and body mass index $\geq 30,0$ kg/m² ($17,2 \pm 1,7$ and $12,5 \pm 1,0$ kg/m², $p = 0,04$). PRA was higher only in patients with AO and co-existing hypertension ($3,4 \pm 0,7$ and $1,1 \pm 0,2$ ng/ml/hr, $p = 0,04$). **Conclusions.** RAAS activity is increased in patients with AO, also due to the co-existing HTN. However, in the absence of elevated blood pressure obesity per se may play a significant role in RAAS hyperactivity.

Key words: abdominal obesity, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension.

Статья поступила в редакцию: 18.10.13. и принята к печати: 23.11.13.

Введение

В настоящее время большинство исследователей рассматривают абдоминальное ожирение (АО) как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [1–3], запускающих сердечно-сосудистый континуум [4]. Жировая ткань абдоминальной области вырабатывает большое

количество различных адипоцитокинов, провоспалительных и профибротических факторов [5–9], а также является источником локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10, 11]. При этом установлено, что у больных АО повышена активность как локальной, так и системной РААС [2, 12]. Также выявлено, что уровень ангио-

тензиногена увеличивается при ожирении по мере нарастания индекса массы тела (ИМТ) [13].

РААС не только принимает активное участие в развитии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с АО, но и играет немаловажную роль в формировании у этих больных инсулинорезистентности [14–16]. Однако до настоящего времени исследователи продолжают изучать вопрос, с чем непосредственно связано увеличение активности РААС у больных АО. Одни авторы утверждают, что собственно АО приводит к повышению активности ренина и уровня альдостерона плазмы крови, обуславливая в дальнейшем развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [17–19]. Другие исследователи связывают повышение активности РААС в первую очередь с АГ, сопутствующей ожирению и развивающейся более чем у половины пациентов с АО [11, 12].

Учитывая вышесказанное, **целью нашего исследования** явилась оценка активности РААС у больных АО с сопутствующей АГ и без АГ.

Материалы и методы

Обследованы 254 пациента трудоспособного возраста (229 женщин и 25 мужчин) с АО, а также 33 человека без АО, составившие группу сравнения. Наличие АО устанавливали в соответствии с критериями Международной федерации диабетологов (IDF, 2005) при окружности талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. В нашем исследовании ОТ в группе больных АО составила: у мужчин — $110,3 \pm 1,2$ см, у женщин — $99,0 \pm 0,6$ см.

ИМТ рассчитывали по формуле Кетле [13]: масса тела/рост² (кг/м²). При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ 18,5–24,9 кг/м², ИМТ 25,0–29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела (ИЗМТ), а за ожирение принимали показатель ИМТ ≥ 30 кг/м². Независимо от величины ОТ, нормальные значения ИМТ были у 7,2 % больных. У 33,0 % пациентов отмечена ИЗМТ, у 59,8 % больных выявлено ожирение, при этом ожирение 1-й степени диагностировано у 34,6 % пациентов, 2-й степени — у 15,1 % и 3-й степени — у 10,1 % больных. ИМТ у мужчин и женщин с АО не отличался ($32,0 \pm 0,3$ и $32,0 \pm 0,5$ кг/м² соответственно, $p > 0,05$).

АГ была диагностирована у 49,8 % больных АО. Отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность была у 89,6 % пациентов. Курили 34,4 % обследованных больных.

Активность ренина плазмы (АРП) и концентрацию альдостерона плазмы крови оценивали методом радиоиммунного анализа (Immunotech, Франция). Забор крови из периферической вены у всех

обследуемых производили в состоянии покоя, после 30-минутного отдыха. Кровь забирали в холодную пробирку, находившуюся в контейнере со льдом, для получения плазмы кровь центрифугировали в течение 30 минут при температуре минус 4 °С.

При статистической обработке использовали программу SPSS 17.0RU для Windows. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. При обработке данных применялись параметрические методы статистического анализа. Для выявления связей между исследуемыми параметрами применялся корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

АРП у больных АО была значительно выше, чем в группе сравнения ($2,5 \pm 0,2$ и $1,7 \pm 0,7$ нг/мл/час, $p = 0,03$), при этом концентрация альдостерона плазмы крови (КАП) и отношение КАП/АРП у больных АО и в группе сравнения не различались (КАП: $160,0 \pm 8,5$ и $116,7 \pm 9,8$ пг/мл, $p > 0,05$; КАП/АРП: $14,4 \pm 0,9$ и $20,0 \pm 3,3$, $p = 0,08$), однако выявлялась отчетливая тенденция к уменьшению коэффициента КАП/АРП в группе сравнения.

В группе пациентов с АО проводилась оценка показателей, характеризующих активность РААС в зависимости от ИМТ. При сравнении АРП и КАП в подгруппах больных АО с ИЗМТ и ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² существенные отличия выявлены не были (АРП: $2,3 \pm 0,4$ и $2,6 \pm 0,8$ нг/мл/час, $p > 0,05$; КАП: $171,2 \pm 14,3$ и $151,1 \pm 10,4$ пг/мл, $p > 0,05$). Однако коэффициент КАП/АРП у пациентов с АО и ИЗМТ был выше по сравнению с таковым у больных АО с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² ($17,2 \pm 1,7$ и $12,5 \pm 1,0$, $p = 0,04$). Среди больных АО с разной степенью ожирения значимые отличия исследуемых показателей активности РААС не выявлены ($p > 0,05$).

Установлено, что у пациентов с АГ активность РААС повышена. Исходя из этого, АРП, КАП и отношение КАП/АРП были определены в подгруппах больных АО с сопутствующей АГ и без таковой. АРП была выше у больных АО и АГ по сравнению с пациентами с АО без АГ ($3,3 \pm 0,4$ и $1,7 \pm 0,2$ нг/мл/час соответственно, $p = 0,002$). КАП у больных АО с АГ и без нее не различалась ($153,9 \pm 10,6$ и $166,7 \pm 13,3$ пг/мл соответственно, $p > 0,05$). Отношение КАП/АРП было ниже в подгруппе пациентов с АО и АГ по сравнению с больными АО без сопутствующей АГ ($11,4 \pm 1,1$ и $17,4 \pm 1,4$, $p < 0,0001$). По данным корреляционного анализа была выявлена положительная связь между АРП и систолическим артериальным давлением ($r = 0,2$, $p = 0,001$).

Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ
У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА $\geq 30,0$ кг/м² (*)**

Показатель	ИМТ = 30–34,9 кг/м ²	ИМТ = 35–39,9 кг/м ²	ИМТ ≥ 40 кг/м ²
АРП, нг/мл/час	$3,8 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,5$	$2,7 \pm 1,3$
КАП, пг/мл	$170,2 \pm 21,1$	$139,5 \pm 19,2$	$128,5 \pm 32,9$
КАП/АРП	$9,6 \pm 1,5$	$11,7 \pm 2,9$	$10,3 \pm 2,4$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АРП — активность ренина плазмы; КАП — концентрация альдостерона плазмы;
* — при сравнении всех исследуемых подгрупп $p > 0,05$.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ
У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ БЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
С ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА $\geq 30,0$ кг/м²**

Показатель	ИМТ = 30–34,9 кг/м ²	ИМТ = 35–39,9 кг/м ²	ИМТ ≥ 40 кг/м ²
АРП, нг/мл/час	$1,7 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,5$	$4,6 \pm 1,7^*$
КАП, пг/мл	$157,8 \pm 22,8$	$133,1 \pm 26,7$	$190,6 \pm 34,5^*$
КАП/АРП	$15,3 \pm 2,0$	$20,5 \pm 4,2$	$7,7 \pm 2,0$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АРП — активность ренина плазмы; КАП — концентрация альдостерона плазмы;
* — $p = 0,04$.

Показатели активности РААС были проанализированы у больных АО с сопутствующей АГ и без АГ с различной степенью ожирения (в зависимости от ИМТ). Внутри подгруппы больных АО с сопутствующей АГ и различной степенью ожирения не было выявлено существенных различий исследуемых параметров (табл. 1).

При проведении сравнительного анализа в подгруппе пациентов с АО без АГ были выявлены следующие изменения: увеличение АРП и снижение коэффициента КАП/АРП у пациентов с ожирением 3-й степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) по сравнению с больными АО без сопутствующей АГ и ожирением 1-й степени (АРП: $4,6 \pm 1,7$ и $1,7 \pm 0,3$ нг/мл/час, $p = 0,04$; КАП: $190,6 \pm 34,5$ и $157,3 \pm 22,8$ пг/мл; $p = 0,04$). Между другими подгруппами исследуемые параметры не различались (табл. 2).

Учитывая полученные данные, мы провели сравнительный анализ АРП, КАП и отношения КАП/АРП в подгруппах пациентов с одинаковой степенью ожирения с сопутствующей АГ и без АГ. При сравнении подгрупп больных АО и АГ с ожирением 1-й степени и больных АО без сопутствующей АГ с ожирением 1-й степени были выявлены более высокие значения АРП и более низкие значения отношения КАП/АРП при наличии АГ (АРП у больных АО и АГ — $3,8 \pm 0,7$ нг/мл/час и АРП у больных АО без АГ — $1,7 \pm 0,3$ нг/мл/час, $p = 0,02$; КАП/АРП у больных АО и АГ — $9,6 \pm 1,5$ и КАП/

АРП у больных АО без АГ — $15,3 \pm 2,0$, $p = 0,007$). КАП в исследуемых подгруппах существенно не отличалась. При сравнении подгрупп больных АО и АГ с ожирением 2-й степени и больных АО без сопутствующей АГ с ожирением 2-й степени также были выявлены более высокие значения АРП и более низкие значения отношения КАП/АРП при наличии АГ (АРП у больных АО и АГ — $2,5 \pm 0,5$ нг/мл/час и АРП у больных АО без АГ — $1,5 \pm 0,5$ нг/мл/час, $p = 0,04$; КАП/АРП у больных АО и АГ — $11,7 \pm 2,8$ и КАП/АРП у больных АО без АГ — $20,5 \pm 4,2$, $p = 0,03$). КАП в исследуемых подгруппах значимо не отличалась.

Тем не менее при сопоставлении показателей активности РААС у больных АО и АГ с ожирением 3-й степени и больных АО без сопутствующей АГ с такой же степенью ожирения существенные отличия выявлены не были. Однако следует отметить, что АРП у больных АО и АГ с ожирением 3-й степени была вдвое ниже, чем АРП у пациентов с АО без АГ с ИМТ ≥ 40 кг/м² ($2,7 \pm 1,3$ и $4,6 \pm 1,7$ нг/мл/час, $p > 0,05$), однако различия были статистически незначимы. Необходимо учитывать, что эта группа пациентов была немногочисленной и включала 25 человек (18 больных АО с сопутствующей АГ и 7 пациентов АО без АГ). Отсутствие различий АРП и коэффициента КАП/АРП, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов в данных подгруппах. Тем не менее

была отмечена отчетливая тенденция к увеличению АРП у больных с выраженным ожирением без сопутствующей АГ.

Также мы провели сравнительный анализ пациентов в зависимости от уровня АРП. Все больные АО были разделены на 3 подгруппы: с низкой АРП ($< 0,5$ нг/мл/час), нормальной АРП ($0,5\text{--}1,9$ нг/мл/час) и высокой АРП ($> 1,9$ нг/мл/час). Нормы для АРП являются стандартными при данной методике оценки у больных, находящихся в состоянии покоя во время забора крови. Показатели АРП, КАП и коэффициент КАП/АРП были проанализированы у больных АО с различной АРП при наличии сопутствующей АГ и без таковой (табл. 3). При анализе подгруппы пациентов с АО и сопутствующей АГ наиболее высокие значения КАП и низкий коэффициент КАП/АРП были у больных АО с высокой АРП по сравнению с больными АО с низкими и нормальными показателями АРП ($p < 0,0001$) (табл. 3). Такие же данные получены и при анализе пациентов с АО без сопутствующей АГ ($p < 0,0001$) (табл. 4).

При анализе исследуемых показателей внутри подгрупп с разной АРП были выявлены более низкие значения соотношения КАП/АРП у больных АО с сопутствующей АГ и высокими значениями АРП по сравнению с такими же пациентами с АО и без АГ ($4,8 \pm 0,7$ и $7,4 \pm 1,1$, $p = 0,04$). Остальные исследуемые показатели в подгруппах с разной активностью ренина значимо не отличались ($p > 0,05$).

Учитывая возможную связь повышения активности РААС с длительностью ожирения, АРП, КАП и отношение КАП/АРП были проанализированы в зависимости от давности ожирения. Было выявлено, что у пациентов, страдающих ожирением в течение 6–10 лет, АРП была выше, чем у больных АО с давностью ожирения 1 год ($2,8 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,4$ нг/мл/час соответственно, $p = 0,02$). КАП и отношение КАП/АРП в исследуемых подгруппах значимо не отличались (КАП: $143,4 \pm 27,6$ и $160,0 \pm 15,9$ пг/мл, $p > 0,05$; КАП/АРП: $17,7 \pm 3,3$ и $10,5 \pm 1,3$, $p = 0,08$), хотя отмечена тенденция к снижению КАП/АРП с увеличением длительности ожирения.

Были проанализированы подгруппы пациентов с различной длительностью ожирения с АГ и без АГ (табл. 5), и выявлено, что АРП была выше только в подгруппе больных АО с длительностью ожирения 6–10 лет и сопутствующей АГ ($p = 0,04$) (табл. 5, рис. 1).

Обсуждение

В последние годы АО рассматривается в качестве одного из основных и наиболее важных предикторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также роста смертности от сердечно-сосудистой патологии [1–4, 23, 24]. Многочисленными исследованиями установлено, что жировая ткань — активный эндокринный орган, вырабатывающий большое количество различных веществ (адипоцитокинов, протромботических и

Таблица 3

ПАРАМЕТРЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ РЕНИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (*)

Показатель	Низкая АРП	Норма	Высокая АРП
АРП, нг/мл/час	$0,3 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,7$
КАП, пг/мл	$90,1 \pm 17,6$	$123,7 \pm 10,8$	$196,0 \pm 19,1$
КАП/АРП	$31,8 \pm 5,5$	$13,3 \pm 1,4$	$4,8 \pm 0,7$

Примечание: АРП — активность ренина плазмы; КАП — концентрация альдостерона плазмы крови; * — при сравнении всех исследуемых групп $p < 0,0001$.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТЬЮ РЕНИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (*)

Показатель	Низкая АРП	Норма	Высокая АРП
АРП, нг/мл/час	$0,3 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,03$	$4,5 \pm 0,5$
КАП, пг/мл	$81,1 \pm 6,2$	$159,7 \pm 14,7$	$222,1 \pm 26,5$
КАП/АРП	$34,3 \pm 3,2$	$15,5 \pm 1,4$	$7,4 \pm 1,1$

Примечание: АРП — активность ренина плазмы; КАП — концентрация альдостерона плазмы; * — при сравнении всех исследуемых подгрупп $p < 0,0001$.

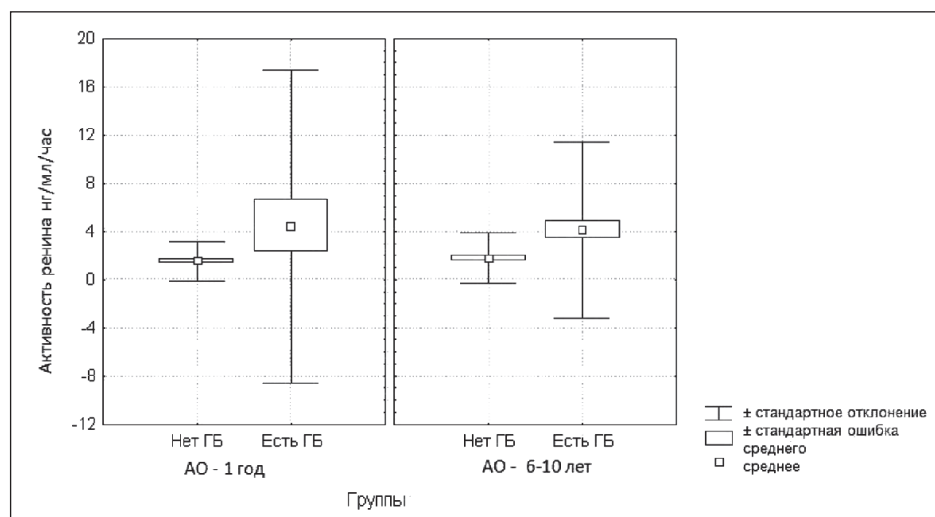
Таблица 5

**АКТИВНОСТЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ
У ЛИЦ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И БЕЗ НЕЕ С РАЗНОЙ ДАВНОСТЬЮ ОЖИРЕНИЯ**

Показатель	Лица с АГ		Лица без АГ	
	Давность ожирения			
	1 год	6–10 лет	1 год	6–10 лет
АРП, нг/мл/час	1,1 ± 0,2	3,4 ± 0,7*	1,6 ± 0,6	2,2 ± 0,6
КАП, пг/мл	126,6 ± 32,5	180,1 ± 26,1	149,4 ± 36,1	139,0 ± 17,1
КАП/АРП	10,8 ± 2,1	9,0 ± 1,5	20,2 ± 4,3	12,1 ± 2,2

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АРП — активность ренина плазмы; КАП — концентрация альдостерона плазмы; * — $p = 0,04$.

Рисунок 1. Активность ренина плазмы у лиц с абдоминальным ожирением различной длительности, с наличием и отсутствием артериальной гипертензии



Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ГБ — гипертоническая болезнь.

провоспалительных факторов) [5–9, 25–27]. Также установлено, что в жировой ткани вырабатываются компоненты РААС [10, 11], и наиболее вероятным источником компонентов РААС в жировой ткани являются адипоциты. Доказанным является факт значительного увеличения активности как системной, так и локальной РААС у больных АО [10, 11]. В нашем исследовании АРП у больных АО была выше, чем в группе сравнения, при этом КАП и коэффициент КАП/АРП у пациентов с АО и в группе сравнения существенно не различались, однако была отмечена тенденция к увеличению КАП и снижению отношения КАП/АРП у больных АО.

Повышение активности РААС тесно связано с АГ [28]. Установлено, что возникающая при висцеральном ожирении АГ является причиной активной выработки адипоцитами компонентов РААС, особенно ангиотензина II [10]. В нашей работе АРП и уровень альдостерона плазмы крови оценивались в подгруппах больных АО с сопутствующей АГ и

без нее. Было выявлено увеличение АРП у больных АО при наличии сопутствующей АГ. Кроме того, мы установили наличие положительной связи между АРП и уровнем систолического артериального давления, что подтверждает данные ряда авторов, указывающих на значимую роль сопутствующей ожирению АГ в активации как системной, так и локальной РААС у больных АО [10, 11, 29].

Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о независимой роли АО в активации РААС еще до развития АГ [10, 15]. Действительно, существуют данные о повышении активности РААС у пациентов с висцеральным ожирением [12, 17–19]. Мы проводили оценку АРП, КАП и отношения КАП/АРП у больных АО с различными значениями ИМТ. При сравнении подгрупп пациентов с ИЗМТ и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) не было выявлено значимых отличий АРП и КАП. При сравнении этих же показателей активности РААС (АРП и КАП) у больных с разной степенью ожирения различия

также не выявлялись. Тем не менее коэффициент КАП/АРП был ниже у больных АО с ИМТ ≥ 30 кг/м², что косвенно может указывать на увеличение АРП у больных АО по мере нарастания ИМТ. По некоторым литературным данным отмечено уменьшение веса у пациентов с ожирением на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [15].

Так как практически у половины пациентов была выявлена АГ, проводилась попытка разграничить влияния АГ и висцерального ожирения на активность РААС. В связи с этим АРП, КАП и коэффициент КАП/АРП были проанализированы у больных с разной степенью ожирения (по уровню ИМТ) с сопутствующей АГ и без сопутствующей АГ. Внутри подгруппы пациентов с АО и АГ исследуемые показатели у больных с разной степенью ожирения не отличались.

Вместе с тем при оценке исследуемых показателей в подгруппе пациентов с АО без АГ именно у больных с выраженным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²) были выявлены значимое увеличение АРП и снижение отношения КАП/АРП по сравнению с пациентами с АО без АГ и 1-й степенью ожирения. Таким образом, мы получили неоднозначные данные, не позволяющие отвергнуть предположение о самостоятельной роли ожирения в увеличении активности РААС. Именно поэтому был проведен сравнительный анализ подгрупп больных АО с разной степенью ожирения с АГ и без АГ. У больных с 1-й и 2-й степенью ожирения АРП была выше, а коэффициент КАП/АРП существенно ниже при наличии сопутствующей АГ, что подтверждает современную концепцию о роли АГ в повышении активности РААС при АО.

Тем не менее следует отметить факт повышения практически в 2 раза АРП у лиц с ожирением 3-й степени без АГ по сравнению с такими же больными АО с сопутствующей АГ. Мы не выявили значимых отличий по данному показателю, однако это может быть связано с малой выборкой пациентов — в данной группе было 25 человек, из них без АГ — всего лишь 7. Полученные данные позволяют обсуждать вопрос самостоятельного влияния ожирения высокой степени на активацию РААС, что, возможно, связано со значительным увеличением массы жировой ткани и большим количеством жировых клеток. Установлено, что жировая ткань вырабатывает компоненты локальной РААС [10, 11]. Не исключено, что именно за счет активации локальной РААС в жировой ткани у больных с выраженным ожирением выявлялось повышение АРП.

Исходя из полученных данных, мы провели оценку связи длительности ожирения с повыше-

нием активности РААС. Мы обнаружили более высокие значения АРП в подгруппе больных АО с длительностью ожирения 6–10 лет по сравнению с пациентами с АО и длительностью ожирения 1 год. Однако при сопоставлении АРП, КАП и коэффициента КАП/АРП в подгруппах больных с разной давностью ожирения и наличием и/или отсутствием АГ были получены доказательства увеличения активности РААС только у больных АО с сопутствующей АГ.

Таким образом, результаты проведенной работы неоднозначны. С одной стороны, мы подтвердили данные многочисленных исследований о значительной активации РААС у пациентов с АО и сопутствующей АГ. Вместе с тем вопрос о возможном первичном влиянии АО на активность РААС остается открытым и требует дальнейших исследований. Возможно, у больных АО со сравнительно низкой жировой массой (ожирением 1-й или 2-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения) АО не оказывает определяющего влияния на значительную активацию РААС, и только присоединившаяся АГ приводит к повышению активности РААС и увеличению уровня факторов, характеризующих ее активность. Однако у больных с выраженным ожирением нельзя исключить значительное повышение активности РААС именно за счет влияния жировой ткани, особенно при отсутствии АГ.

Выводы

1. У больных АО отмечается повышение активности РААС.
2. Сопутствующая АГ вносит существенный вклад в активацию РААС у пациентов с АО.
3. У больных с выраженным ожирением (3-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения) при отсутствии АГ нельзя исключить самостоятельной роли ожирения в активации РААС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Shields M., Tremblay V.S., Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories // Health Reports. — 2012. — Vol. 23, № 2. — P. 7–15.
2. Goossens G.H., Jocken J.W.E., Blaak E.E. et al. Endocrine role of renin-angiotensin system in human adipose tissue and muscle. Effect of β -adrenergic stimulation // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, № 3. — P. 542–547.
3. Scharma A.M. The obese patient with diabetes mellitus: from research targets to treatment options // Am. J. Med. — 2006. — Vol. 119, № 5, Suppl. 1. — P. S17–S23.

4. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114, № 25. — P. 2850–2870.
5. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29, № 24. — P. 2959–2971.
6. Samoch-Bonet D., Justo D., Rogowsky O., Saar N. et al. Platelet counts and platelet activation markers in obese patients // *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. — 2008. — Vol. 2008. — Article ID 854153. — 6 p.
7. Cartier A. The inflammatory profile associated with abdominal obesity // *CMR J.* — 2010. — Vol. 3, № 2. — P. 15–19.
8. Fuentes E., Fuentes F., Vilahur G. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome // *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. — 2013. — Vol. 2013. — Article ID 136584. — 11 p.
9. Batra A., Siegmund B. Role of visceral fat. // *Dig. Dis.* — 2012. — Vol. 30, № 1. — P. 70–74.
10. Cassis L.A., Police S.B., Yiannikouris F., Thatcher S.E. Local adipose tissue renin-angiotensin system // *Curr. Hypertens.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 93–98.
11. Kim S., Soltani-Bejnood M., Quinard-Boulangue A. et al. The adipose tissue renin-angiotensin system modulates systemic markers of insulin sensitivity and activates the intrarenal renin-angiotensin system // *J. Biomed. Biotech.* — 2006. — Article ID 27012. — P. 1–6.
12. Stiefel P., Vallejo-Vaz A.J., García-Morillo S. et al. Role of the renin-angiotensin system and aldosterone on cardiometabolic syndrome // *Int. J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 2011. — Article ID 685238. — 8 p.
13. O'Seaghdha C.M., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Correlation of renin angiotensin and aldosterone system activity with subcutaneous and visceral adiposity: the Framingham heart study // *BMC Endocr. Disord.* — 2012. — Vol. 12, № 3. — P. 2–7.
14. Верткин А.Л., Скотников А.С. Артериальная гипертензия: перспективы современной фармакотерапии и значение высокоселективных блокаторов ангиотензиновых рецепторов // *Рус. мед. журн.* — 2009. — Том 17, № 18. — С. 1188–1194. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Arterial hypertension: perspectives of the modern pharmacotherapy and the role of highly selective angiotensin receptor antagonists // *Russian Medical Journal [Russkiy Meditsinskiy Zhurnal]*. — 2009. — Vol. 17, № 18. — P. 1188–1194 [Russian].
15. Engeli S., Negrel R., Sharma A.M. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35, № 6. — P. 1270–1277.
16. Lastra-Lastra G., Sowerst J.R., Restrepo-Erazo K. et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update // *Clin. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 71, № 1. — P. 1–6.
17. Luther J.M., Brown N.J. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 32, № 12. — P. 734–739.
18. Асташкин В.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия // *Проблемы женского здоровья*. — 2008. — Т. 3, № 4. — С. 23–34. / Astashkin V.I., Glezer M.G. Obesity and hypertension // *Problems of Women's Health [Problemy Zhenskogo Zdorovia]*. — 2008. — Vol. 3, № 4. — P. 23–34 [Russian].
19. Bloomfield G.L., Blocher C.R., Fakhry I.F. et al. Elevated intraabdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels // *J. Trauma*. — 1997. — Vol. 42, № 6. — P. 997–1004.
20. Barbieri D.E., Ribeiro-Filho F.F., Ribeiro A.B. et al. Diuretic-induced potassium depletion and glucose intolerance are not related to hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients with the metabolic syndrome // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2009. — Vol. 11, № 10. — P. 549–554.
21. Ferrario C.M., Strawn W. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98, № 1. — P. 121–128.
22. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология / Учебник для медицинских вузов. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.: ил. / Blagosklonnaya Ya.V., Shlyakhto E.V., Babenko A.Yu. Endocrinology / Textbook for medical university. — St Petersburg: SpetsLit, 2004. — 398 p.: ill. [Russian].
23. Nicklas B.J., Cesari M., Pennix D.W.J.H. et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2006. — Vol. 54, № 3. — P. 413–420.
24. Ammar K.A., Redfield M.M., Mahoney D.W., Johnson M., Jacobsen S.J., Rodeheffer R. Central obesity association with left ventricular dysfunction and mortality in the community // *Am. Heart J.* — 2008. — Vol. 156, № 5. — P. 975–981.
25. Ali T., Hochfeld W.E., Myburgh R., Pepper M.S. Adipocyte and adipogenesis // *Eur. J. Cell Biol.* — 2013. — Vol. 92, № 6–7. — P. 229–236.
26. Mankowska A., Sypniewska G. New adipokines linked to obesity and obesity-related diseases // *J. Int. Fed. Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 17, № 4. — [Electronic resource]. — URL: [w.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-\(cpd\)/ifcc-publications/ejifcc-\(journal\)/e-journal-volumes/ejifcc-2006-vol-17/vol-17-n-4/new-adipokines-linked-to-obesity-and-obesity-related-diseases/](http://w.ifcc.org/ifcc-communications-publications-division-(cpd)/ifcc-publications/ejifcc-(journal)/e-journal-volumes/ejifcc-2006-vol-17/vol-17-n-4/new-adipokines-linked-to-obesity-and-obesity-related-diseases/)
27. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериальная гипертензия*. — 2009. — Т. 15, № 4. — С. 440–444. / Belyaeva O.D., Bazhenova E.A., Berezina A.V. et al. Leptin levels and A19G leptin gene polymorphisms in patients with abdominal obesity // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2009. — Vol. 15, № 4. — P. 440–444 [Russian].
28. Abramov D., Carson P.E. The role of angiotensin receptor blockers in reducing the risk of cardiovascular disease // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System*. — 2012. — Vol. 13, № 3. — P. 317–327.
29. Ma T.K., Kam K.K., Yan B.P., Lam Y.Y. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 160, № 6. — P. 1273–1292.