

УДК 616-056.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25

ЛЫНДИНА М. Л., ШИШКИН А. Н.

Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
e-mail: A777KA@gmail.com

Статья поступила в редакцию 08.12.17; принята к печати 27.02.18

Резюме

Введение и цель. Приведены современные данные об ожирении и дисфункции эндотелия, о влиянии курения на развитие эндотелиальной дисфункции.

Материал и методы. Обследованы 108 пациентов (90 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – 54,62±0,43 года) с ожирением и развитием метаболического синдрома. Сосудодвигательная функция эндотелия оценивалась по методике Celermajer et al. Проанализированы ранние маркеры эндотелиальной дисфункции. Выполнена обработка полученных данных с помощью стандартных статистических методов.

Выводы. На основании выполненного исследования можно сделать выводы о важности выявления ранних маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ожирение, фактор курения, проба с реактивной гиперемией, микроальбуминурия, гомоцистеин

Для цитирования: Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):20–27. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25

UDC 616-056.52

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25

LYNDINA M. L., SHISHKIN A. N.

Clinical features of endothelial dysfunctions in patients with obesity and role of smoking

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg, Russia
199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya street, 7/9
e-mail: A777KA@gmail.com

Received 08.12.17; accepted 27.02.18.

Summary

Introduction and purpose. The article presents data on the obesity and endothelial dysfunction, on influence of smoking on the developing of endothelial dysfunction.

Material and methods. Examined 108 patients (90 women and 18 men) with obesity aged 45 to 65 years old (middle age 54,62±0,43) with different degrees of obesity. Vasomotor endothelial function was evaluated by the method of Celermajer et al. Analyzed early markers of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. Statistical processing of the data using a nonparametric Wilcoxon–Konovalov and Mann–Whitney.

Conclusions. Based on the study preliminary conclusions can be made of the importance of identifying early markers of endothelial dysfunction in these patients and how smoking influences on developing of vascular pathology in patients with obesity.

Key words: endothelial dysfunction, obesity, smoking, flow-mediated dilatation, microalbuminuria, hyperhomocysteinemia

For citation: Lyndina M. L., Shishkin A. N. Clinical features of endothelial dysfunctions in patients with obesity and role of smoking. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(2):20–27. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25

Введение

Ожирение – это хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, как правило, имеющее высокий кардиометаболический риск, специфические осложнения и ассоциированные с ним

сопутствующие заболевания [26]. К заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушенная гликемия натощак (НГН), сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия/дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [23].

В настоящее время ожирение стало одной из важнейших медико-социальных проблем в Российской Федерации (РФ). Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2013 г. 24,1 % населения нашей страны имели ожирение, и по этому показателю РФ находилась на 8-м месте в мире. С учетом того, что в мире количество лиц с ожирением увеличивается приблизительно на 1 % в год, ближайшие перспективы не выглядят оптимистичными [10]. В многочисленных исследованиях показано, что ожирение является самостоятельным, независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся высокой смертностью. Степень кардиоваскулярного риска при ожирении зависит от распределения жировой ткани в организме и значительно выше при так называемом центральном, или андроидном, типе, т. е. при преимущественном отложении жира в области туловища по сравнению с бедрами и ягодицами.

Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, что повышает риск ССЗ [16, 22]. Ожирение сопровождается повышением уровня ренина в плазме, тем самым активируя ренин-ангиотензиновую систему, что способствует дисфункции эндотелия [15].

Ожирение также может способствовать развитию хронической болезни почек (ХБП) путем увеличения гломерулярного объема за счет гиперпродукции мезангиального матрикса и гипертрофии подоцитов [24]. Кроме того, триглицериды и свободные жирные кислоты могут быть сами по себе нефротоксичными, содействуя продукции провоспалительных цитокинов [2].

Курение является одним из основных факторов риска ССЗ. В России с этой вредной привычкой связаны 40 % случаев смерти от ИБС среди мужчин и 10 % случаев смерти от инсульта среди женщин. В табачном дыме содержится более 4000 вредных веществ, многие из которых токсичны для сердечно-сосудистой системы: монооксид углерода, нитрозамины, полициклические ароматические углеводороды и др. Курение вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма. Кроме того, компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что, в свою очередь, усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза [21]. Курение сочетается с повышением маркеров воспаления: концентрация в сыворотке крови СРБ, уровней интерлейкина-8, фактора некроза опухолей- α и межклеточных молекул адгезии [22]. У курильщиков чаще выявляется гипергомоцистеинемия, выраженность которой прямо коррелирует с интенсивностью курения.

Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гломерулонефрит. Эндотелиальная дисфункция характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств [3].

В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы.

Поскольку дисфункция эндотелия связана с дисбалансом между продукцией вазодилататоров и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы эндотелиальной дисфункции [4].

Тромбофилическая форма ДЭ обусловлена нарушением нормального соотношения веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс.

Нарушение соотношения между атромбогенными и тромбогенными веществами, образующимися в эндотелии, может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов имеет место при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете и опухолевых заболеваниях [5, 6].

Адгезивная форма ДЭ обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия – постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. При участии Р- и Е-селективных происходит задержка и неполная остановка лейкоцитов (роллинг), а ICAM-1 и VCAM-2, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их полную остановку (адгезию) [8].

Ангиогенная форма ДЭ связана с нарушением неогенеза – процесса, в котором выделяют следующие стадии: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов [4].

Вазомоторная форма ДЭ обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма [1, 5].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в однотипных сосудах разных регионов [20].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и ее роль в повреждении сосудов представляется важным звеном в сердечно-сосудистом континууме. Современные данные убедительно демонстрируют, что микроальбуминурия является не только маркером вовлечения в патологический процесс почек, но и точно отражает, как степень генерализованного поражения микрососудов, так и степень суммарного риска развития осложнений и неблагоприятных исходов. В различных исследованиях было показано, что микроаль-

буминурия является независимым фактором риска ишемической болезни почек, ССЗ и других причин смертности при сахарном диабете, артериальной гипертензии [12, 25].

Материал и методы исследования

Нами были обследованы 108 пациентов (90 женщин и 18 мужчин) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст – 54,62±0,43 года) с ожирением и развитием метаболического синдрома, который включал такие компоненты, как абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена. В исследование включали пациентов, соответствующих критериям IDF и АНА/NHLBI 2009 г. [22]. Критериями исключения были сахарный диабет 1-го типа, онкологическое заболевание, ХБП 3-й стадии, выраженная анемия (уровень гемоглобина менее 70 г/л), дыхательная недостаточность 2-й степени, острое нарушение мозгового кровообращения или острый инфаркт миокарда в анамнезе. Контрольную группу составили 28 больных без признаков ожирения, средний возраст которых – 54,82±0,27 года, ИМТ – 25,68±0,42. Среди них женщин было 67,86 %, мужчин – 32,14 %. В основной группе женщин было 83,3 %, мужчин – 16,7 %. По полу и возрасту группы не различались.

На этапе скрининга проводился сбор данных анамнеза, объективный осмотр, антропометрия. При проведении антропометрического исследования нами оценивались, в первую очередь, такие показатели, как окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см), и рассчитывалось соотношение ОТ/ОБ, позволяющее дифференцировать фенотипический вариант ожирения. Ожирение расценивалось как абдоминальное при ОТ/ОБ у женщин более 0,80, у мужчин – более 0,94. Степень ожирения оценивали по ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Массу тела считали нормальной при ИМТ в пределах 20,0–24,9 кг/м², избыточной – при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ИМТ 30,0 кг/м² и более расценивали как ожирение. Методом анкетирования подробно изучали жалобы больных, анамнез заболевания, наследственный анамнез. Уделялось внимание образу жизни пациентов – особенностям питания, физической активности, наличию вредных привычек, в частности, курения. Получаемая до обследования терапия была отменена за 3 месяца до начала данного исследования. Всем пациентам проводили клинко-лабораторное обследование с помощью стандартных лабораторных методик, которое включало определение показателей липидограммы, концентрации инсулина крови, С-пептида, мочевой кислоты, гомоцистеина плазмы. Уровень МАУ напрямую, без перерасчета, определяли турбодиметрическим методом на иммунохемилюминисцентном анализаторе «IMMULITE» (США) у всех пациентов.

Кроме того, у всех пациентов исследовали сосудодвигательную функцию эндотелия с помощью ультразвукового аппарата ALOKA SSD-5500 линейным электронным мультисигментным датчиком 5–13 МГц по методике D. S. Celermajer et al. [13].

При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации всем пациентам измеряли исходный диаметр

плечевой артерии и диаметр артерии через 4,5 мин с последующим измерением через 30, 60 и 90 с после декомпрессии. Кроме того, оценивалась исходная скорость кровотока и скорость кровотока сразу после декомпрессии. Расчет % прироста диаметра сосуда производили по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = 100 \cdot (\text{ДПА}_{\text{после РГ}} - \text{ДПА}_{\text{исх}}) / \text{ДПА}_{\text{исх}}, \%$$

где ДПА_{после РГ} – максимальный диаметр плечевой артерии после 60 с после декомпрессии манжеты; ДПА_{исх} – исходный диаметр плечевой артерии.

Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать 10 % и более от исходного диаметра при пробе с реактивной гиперемией. Изменение диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «StatSoft Statistica v.6.0». Коэффициенты корреляции рассчитывали по стандартным формулам. Результаты представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений.

Результаты исследования и их обсуждение

Все обследованные пациенты были разделены на группы. Группа 1 – 1-я степень ожирения (ИМТ=30,0–34,9); группа 2 – 2-я степень ожирения (ИМТ=35,0–39,9); группа 3 – 3-я степень ожирения (ИМТ > 40,0) и контрольная группа – пациенты без ожирения (ИМТ 18,5–24,99).

Мы распределили пациентов по половому признаку в группах с различной степенью ожирения. Было выявлено, что среди мужчин отмечалась тенденция к наличию меньшей степени ожирения по сравнению с женщинами (табл. 1).

Возраст всех обследованных пациентов в среднем составлял 54,62±0,43 года, однако в группах с различной степенью ожирения этот показатель несколько различался (рис. 1).

Как видно из данных рис. 1, среди всех обследуемых, пациенты с 1-й степенью ожирения были достоверно моложе (средний возраст составлял 52,44±0,92 года), в остальных группах не было достоверных различий.

Другим качественным показателем в обследуемых группах для нас представил интерес такой показатель, как курение, что выявлялось при сборе анамнеза (рис. 2).

Как видно из данных рис. 2, среди некурящих пациентов преобладают пациенты с 1-й степенью

Таблица 1

Распределение пациентов с МС с различной степенью ожирения по группам, %

Table 1

Distribution of patients with metabolic syndrome with different degrees of obesity by groups, %

Показатель	Группа		
	1-я (n=41)	2-я (n=33)	3-я (n=34)
Мужчины	33,33	9,09	14, 81
Женщины	66,67	90,91	85,19

ожирения – 50 % обследованных, со 2-й степенью ожирения – 8,33 %, с 3-й степенью ожирения – 14,58 %. Некурящие пациенты контрольной группы составляют 27,08 %.

Среди курящих чаще всего выявлялось ожирение 3-й степени – в 30,77 % случаев и ожирение 2-й степени – 27,69 % пациентов. С 1-й степенью ожирения курящие пациенты составляют 18,46 % и без ожирения – 23,08 % обследованных. При анализе этих данных можно предположить, что среди курящих пациентов ожирение распространено чаще, чем среди некурящих.

У всех пациентов были выявлены нарушения липидного обмена. При исследовании показателей липидного спектра были получены следующие результаты: прежде всего, с нарастанием степени ожирения отмечалось увеличение такого показателя, как триглицериды (1-я степень ожирения – $1,83 \pm 0,11$ ммоль/л, 2-я степень ожирения – $2,06 \pm 0,16$ ммоль/л, 3-я степень ожирения – $2,10 \pm 0,14$ ммоль/л) ($p < 0,001$), однако при попарном сравнении групп не было выявлено достоверного различия между пациентами со 2-й и 3-й степенями ожирения по данному показателю.

Еще одним методом косвенной оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам относятся гипергомоцистеинемия и уровень микроальбуминурии. Полученные данные приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, уровень микроальбуминурии закономерно повышается вместе с нарастанием степени ожирения, однако достоверное изменение этого показателя выше нормальных значений отмечается лишь во 2-й ($p < 0,05$) и 3-й группах ($p < 0,001$): 2-я группа – 2-я степень ожирения – МАУ – $20,44 \pm 0,46$ мкг/л; 3-я группа – 3-я степень ожирения – МАУ – $53,09 \pm 7,87$ мкг/л, причем в 3-й группе этот показатель превышает нормальные значения в 5 раз.

При исследовании эндотелийзависимой вазодилатации мы получили результаты, показанные на рис. 3.

При подсчете процента прироста диаметра сосуда, вызванного потоком крови, было выявлено достоверное снижение этого показателя вместе с нарастанием степени ожирения ($p < 0,001$): 1-я группа – 1-я степень ожирения – дилатация, вызванная потоком крови, – $11,37 \pm 0,86$ %; 2-я группа – 2-я степень ожирения – дилатация, вызванная потоком крови, – $7,13 \pm 0,88$ %; 3-я группа – 3-я степень ожирения – дилатация, вызванная потоком крови, – $5,66 \pm 0,69$ %; контрольная группа – без ожирения – дилатация, вызванная потоком крови – $15,79 \pm 1,70$ %. Из чего следует, что при 1-й степени ожирения

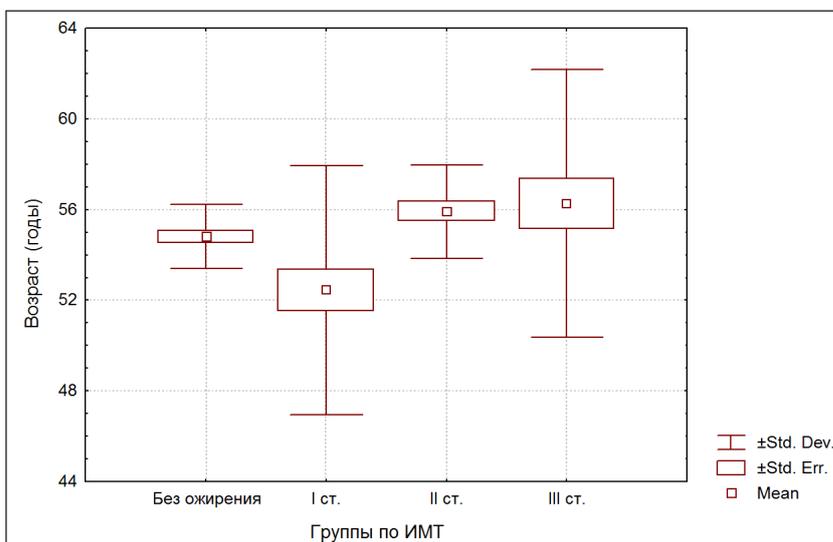


Рис. 1. Возрастной показатель у пациентов с метаболическим синдромом с различной степенью ожирения
Fig. 1. Age index of the patients with metabolic syndrome with different degrees of obesity

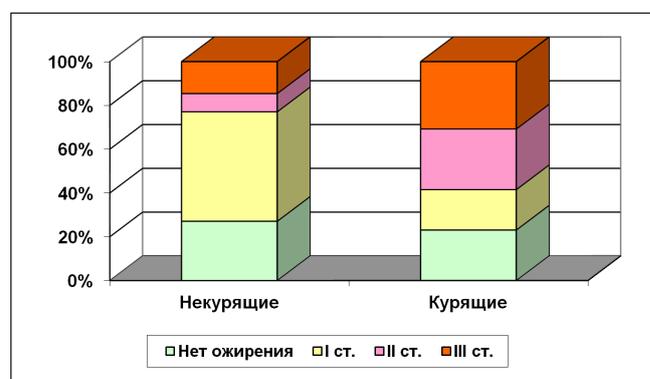


Рис. 2. Распределение различных степеней ожирения у курящих и некурящих пациентов среди всех обследованных групп
Fig. 2. Distribution of different degrees of obesity in smokers and non-smokers among all the groups examined

эндотелий зависимая вазодилатация остается в пределах нормальных значений, при 2-й и 3-й степенях ожирения этот показатель был достоверно ниже нормальных значений, что расценивалось как нарушение функции эндотелия в данных группах.

Показатели уровней гомоцистеина и микроальбуминурии у пациентов с различной степенью ожирения				
Levels of Homocysteine and microalbuminuria in patients with different degrees of obesity				
Показатель	Группа			
	1-я (n=41)	2-я (n=33)	3-я (n=34)	контрольная (n=28)
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,31±1,38	14,60±0,22	18,43±0,57	6,95±0,29
Микроальбумин мочи, мкг/л	14,28±1,38	20,44±0,46	53,09±7,87	10,74±0,77

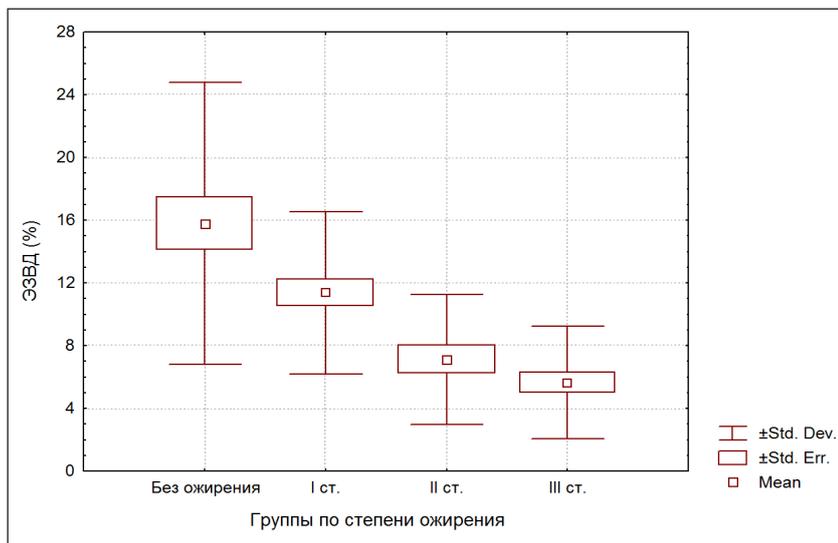


Рис. 3. Эндотелийзависимая вазодилатация у пациентов с разными степенями ожирения

Fig. 3. Endothelium-dependent vasodilation in patients with different degrees of obesity

Нами было изучено состояние эндотелиальной дисфункции у больных с МС, приверженных и не приверженных курению. Было выявлено, что у курящих пациентов уровень ЭЗВД значительно ниже нормальных значений – процент прироста составил $6,81 \pm 1,08\%$, а у некурящих – $12,82 \pm 1,08\%$.

Полученные данные показаны на рис. 4.

Кроме того, нами были изучены другие маркеры дисфункции эндотелия, такие как МАУ и гипергомоцистеинемия, у курящих и некурящих пациентов. Полученные данные приведены на рис. 5; 6.

Как видно из рис. 5, у пациентов, приверженных курению, уровень МАУ превышает нормальные значения и составляет $26,34 \pm 8,22$ мкг/л, а у некурящих пациентов – $17,64 \pm 1,25$ мкг/л.

Также нами было выявлено, что уровень гомоцистеина у курящих и некурящих пациентов оста-

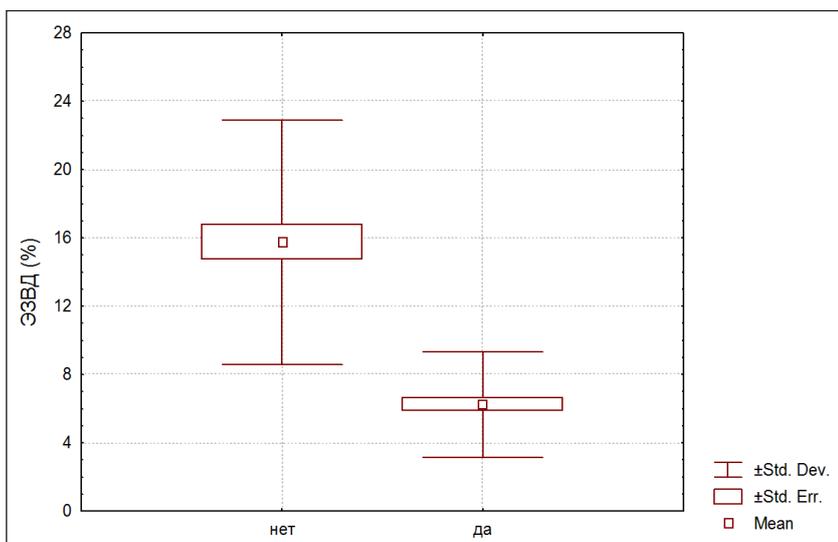


Рис. 4. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов, приверженных и не приверженных курению

Fig. 4. Indicators of endothelium-dependent vasodilation in patients prone to and not committed to smoking

ся в пределах нормальных значений, однако у пациентов, приверженных курению, этот показатель имеет тенденцию к повышению, что показано на рис. 6. Уровень гомоцистеина у некурящих пациентов составляет $11,47 \pm 0,74$ мкмоль/л, у курящих – $13,72 \pm 0,60$ мкмоль/л.

В настоящее время нет единого взгляда на причину развития эндотелиопатии при ожирении и метаболическом синдроме [7]. Целый ряд метаболических и гемодинамических нарушений, а также патологий многих органов и систем часто ассоциированы с ожирением. В настоящее время нет четкой позиции, являются ли эти состояния осложнением ожирения, либо они представляют собой сопутствующие заболевания, возникновение и прогрессирование которых усугубляется наличием ожирения [10].

Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности (ИР), т. е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР – гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии [7]. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При артериальной гипертензии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний [19]. Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается, и, следовательно, может развиваться ИР. В таком случае ИР будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия.

Вследствие того, что эндотелиальная дисфункция является ранним проявлением, она может иметь про-

явлением, она может иметь про-

гностическое значение. Нарушение работы эндотелия в настоящее время исследуется многими зарубежными авторами, в том числе и у больных с ожирением.

В одном из таких исследований, проводимых в США, было показано, что женщины с избыточной массой тела и ожирением, с наличием >1 фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеют эндотелиальную дисфункцию [19]. Диагностика дисфункции эндотелия в этом исследовании проводилась с помощью теста с реактивной гиперемией на плечевой артерии, определялся С-реактивный белок как маркер эндотелиальной дисфункции и проводился тредмил-тест, показатели которого, в частности, пик VO_2 , оказались наиболее коррелируемыми со степенью эндотелиальной дисфункции.

Другое ретроспективное исследование показало связь между индексом массы тела и физической активностью у пациентов с ожирением, изменение которых (повышение ИМТ и снижение физической активности соответственно) повышало риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [18].

В литературе активно обсуждается вопрос и о роли микроальбуминурии как о проявлении эндотелиальной дисфункции [14]. Микроальбуминурия (МАУ) при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка с транскапиллярной потерей альбумина. Под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающем физиологическую норму, но ниже пределов чувствительности обычно используемых методов: за 24 ч более 30 мг (более 20 мкг/мин) – до 300 мг альбумина (200 мкг/мин) [10]. В европейских странах для определения потерь белка с мочой также нередко используют величину отношения «альбумин/креатинин в моче» – на микроальбуминурию указывают цифры 2,5–30 мг/ммоль у мужчин и 3,5–30 мг/ммоль у женщин (нижний предел этого соотношения у женщин отличается в связи с более низким уровнем экскреции креатинина) [17].

Механизм развития атеросклеротического поражения сосудов при гипергомоцистеинемии остается не до конца ясным. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты аутоокисления гомоцистеина, протекающего с образованием активных форм кислорода, индуцируют формирование атеросклеротической бляшки путем повреждения эндотелия, нарушения целостности сосудистой стенки и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток мидии. Гомоцистеин, благодаря наличию

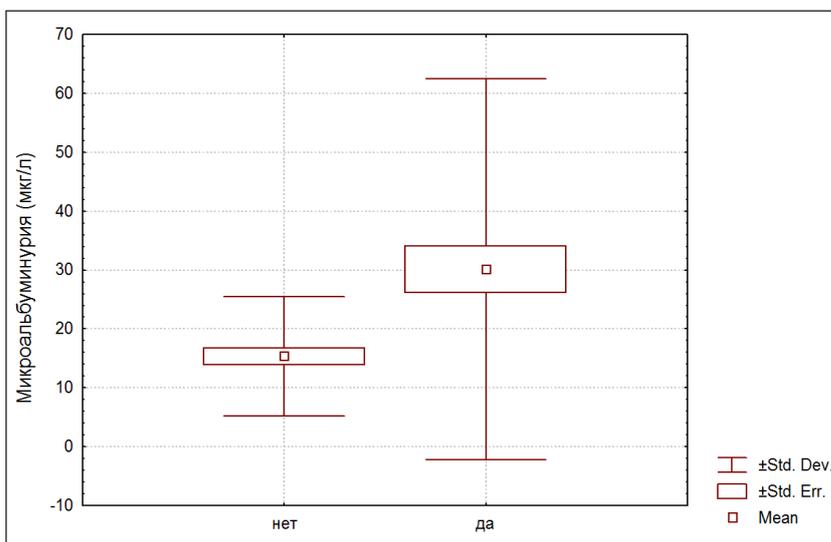


Рис. 5. Уровень микроальбуминурии у курящих и некурящих пациентов
Fig. 5. Level of microalbuminuria in smokers and non-smokers

в своем составе SH-группы, обладает прооксидантной активностью: при высоком уровне гомоцистеина в крови он подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы. Образовавшиеся в процессе окисления гомоцистеина анион O^- и гидроксильный ион OH^- инициируют перекисное окисление липидов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и образованию окисленных липопротеидов плазмы крови. Гомоцистеин также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO , так как уменьшается синтез последнего. Усиление перекисного окисления липидов с участием гомоцистеина приводит как к уменьшению продукции NO ферментом NO -синтазой, так и прямой деградации NO . Нарушение тонкого баланса системы оксида азота, в первую очередь, из-за развития оксидативного стресса, усиливает дисфункцию эндотелия.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что уровень микроальбуминурии можно рас-

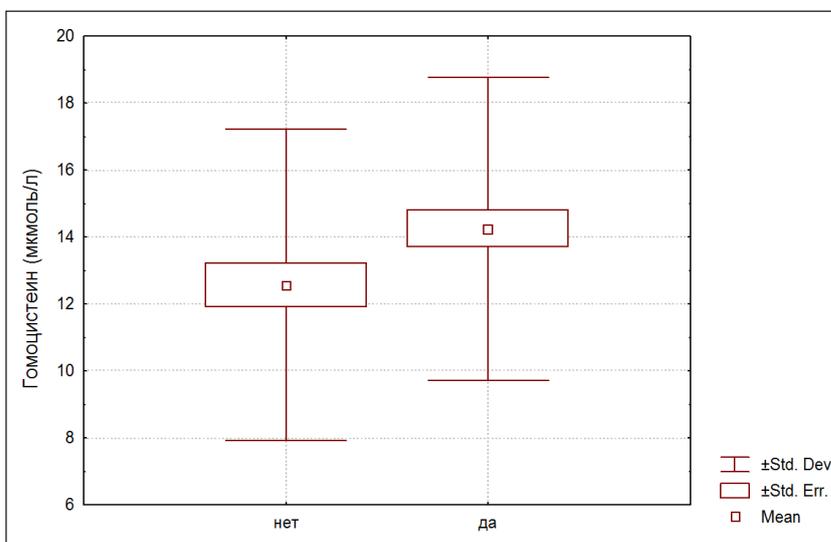


Рис. 6. Уровень гомоцистеина у курящих и некурящих пациентов
Fig. 6. Homocysteine level in smokers and non-smokers

смагивать как более ранний маркер эндотелиальной дисфункции в связи с тем, что изменение этого показателя отслеживается уже во 2-й группе, т. е. при 2-й степени ожирения, тогда как уровень гомоцистеина превышает нормальные значения лишь в 3-й группе, т. е. при 3-й степени ожирения.

Необходимо помнить и о значимости курения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и эндотелиальной дисфункции. В контексте ожирения важно, что курение провоцирует эндотелиальную дисфункцию, которая является важнейшим звеном его патогенеза. В нашем исследовании было показано, что курение способствует прогрессированию дисфункции эндотелия, что также подтверждается многочисленными зарубежными исследованиями.

Выводы

На основании полученных результатов показано, что ожирение, а именно – степень ожирения, коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и ее маркерами. В нашем исследовании было показано, что с повышением степени ожирения отмечается, в первую очередь, ухудшение течения липидного обмена, а именно – повышение такого показателя, как триглицериды. Триглицериды, как известно, оказывают влияние на сердечно-сосудистый риск, развитие артериальной гипертензии и острых сердечно-сосудистых состояний. Помимо этого, было показано, что с нарастанием степени ожирения ухудшается функция эндотелия за счет снижения уровня ЭЗВД. Относительно других проявлений можно сказать о том, что такой показатель, как МАУ, который отражает степень проницаемости эндотелиальной оболочки сосудов почек, также имеет тенденцию к повышению, и у пациентов с наибольшей степенью ожирения этот показатель превосходит норму. Гомоцистеин, являясь косвенным признаком дисфункции эндотелия, также имеет тенденцию к повышению, однако остается в пределах нормальных значений.

Интересным, на наш взгляд, является и влияние фактора курения на ухудшение течения дисфункции эндотелия. В первую очередь, можно сказать о том, что среди курящих пациентов ожирение распространено чаще, чем среди некурящих, что уже доказывает тот факт, что курение является фактором, ухудшающим течение любого заболевания. У пациентов, приверженных курению, отмечалось как снижение значительно ниже нормальных значений ЭЗВД, так и повышение МАУ. У пациентов с 1-й степенью ожирения не отмечалось достоверных изменений, что, вероятно, могло быть связано с тем, что пациенты данной группы были достоверно моложе.

Имея полученные результаты, представляется возможным сделать выводы как о влиянии степени ожирения на ухудшение течения состояния эндотелия сосудов, так и о том, что курение остается фактором, ухудшающим состояние сосудистой стенки, особенно у пациентов с ожирением, что, в свою очередь, говорит о необходимости поиска путей профилактики возникновения и лечения ожирения и устранения курения у данных пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Кочемасова Т. В. и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // *Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2001. – Т. 87. – № 8. – С. 1073–1084. [Dedov II, Shestakova MV, Kochemasova TV. *Disfunktsiya endoteliiya v razvitiy sosudistykh oslozhneniy sakharnogo diabet*. *Rossiyskii fiziologicheskii zhurnal imeni IM Sechenova*. 2001;87(8):1073-1084. (In Russ)].
2. Лындина М. Л., Шишкин А. Н., Воловникова В. А. Особенности внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом // *Нефрология*. – 2015. – Т. 19. – № 4. – С. 82–88. [Lyndina ML, Shishkin AN, Volovnikova VA. *Osobennosti vnutripochechnoy gemodinamiki u patsiyentov s metabolicheskim sindromom*. *Nephrologiya*. 2015;19(4):82-88. (In Russ)].
3. Лындина М. Л., Шишкин А. Н., Тесля О. В. Особенности ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // *Вестн. СПбГУ. Сер.: II. Медицина*. – 2014. – № 3. – С. 56–64. [Lyndina ML, Shishkin AN, Teslya OV. *Osobennosti ranney diagnostiki endotelialnoy disfunktsii u bolnykh s metabolicheskim sindromom*. *Vestnik SPBGU II Meditsina*. 2014;3:56-64. (In Russ)].
4. Панина И. Ю., Румянцев А. Ш., Менишутина М. А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек: обзор литературы и собственные данные // *Нефрология*. – 2007. – Т. 11. – № 4. – С. 28–42. [Panina IU, Rumyantsev ASH, Menshutina MA, Achkasova VV, Degtereva OA, Tugusheva FA, Zubina IM. *Osobennosti funktsii endoteliiya pri khronicheskoy bolezni pochek*. *Obzor literatury I sobstvennyye dannyye*. *Nefrologiya*. 2007;11(4):28-42. (In Russ)].
5. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – С. 4–38. [Petrishchev NN, Vlasov TD, *Fiziologiya I patofiziologiya endoteliiya*. *Disfunktsiya endoteliiya*. *Prichiny, mehanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya*. *Izdatelstvo SPBGUMU, SPb*. 2003;4-38. (In Russ)].
6. Петрищев Н. Н. Современные аспекты эндотелиопротекции в клинической практике // *Ангиопротекция в практике терапевта: Материалы III конгр. терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа России*. – СПб., 2004. – С. 3–6. [Petrishchev NN. *Sovremennyye aspekty endotelioptektsii v klinicheskoy praktike*. *Angioprotektsiya v praktike terapevta: Materialy III Kongressa terapevtov Sankt-Peterburga I Severo-Zapadnogo Federalnogo okruga Rossii*. *SPb*. 2004:3-6. (In Russ)].
7. Постникова Е. В., Смирнов И. Е., Маслова О. И. и др. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей // *Росс. педиатр. журн.* – 2013. – № 5. – С. 36–40. [Postnikova EV, Smirnov IE, Maslova OI i soavt. *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie endotelialnoy disfunktsii v formirovaniy ozhireniya u detey*. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013;5:36-40. (In Russ)].
8. Шишкин А. Н., Кириллюк Д. В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек // *Нефрология*. – 2005. – № 9 (2). – С. 16–22. [Shishkin AN, Kirilyuk DV. *Disfunktsiya endoteliiya u paciyentov s progressiruyushchimi zabolevaniyami pochek*. *Nefrologiya*. 2005;9(2):16-22. (In Russ)].

9. Шишкин А. Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиции доказательной медицины // Новые Санкт-Петербург. врачебные ведомости. – 2008. – № 3. – С. 16–19. [Shishkin AN. *Sovremennaya strategiya terapii endotelialnoy disfunkcii s pozitsii dokazatelnoy mediciny. Novye Sankt-Peterburgskie Vrachebnye Vedomosti.* 2008;3:16-19. (In Russ)].
10. Шляхто Е. В., Негода С. В., Конради А. О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Росс. кардиолог. журн. – 2016. – № 4 (132). – С. 7–13. [Shlyahoto EV, Negoda SV, Konradi AO i dr. *Konceptsiya novykh nacionalnykh klinicheskikh rekomendaciy po ozhireniyu// Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2016;4(132):7-13. (In Russ)].
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, International Association for the study of Obesity. *Circulation.* 2009;20;120 (16):1640-5.
12. Ali Ozyol, Oguzhan Yucel et al. Microalbuminuria is associated with the severity of coronary artery disease independently of other cardiovascular risk factors. *Angiology.* 2012;63(6):457-460.
13. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;32(Suppl.)–3:29-32.
14. Figueiredo EL., Figueiredo ASF. Another reason for measuring microalbuminuria: its possible association with heart failure. *E-Journal of Cardiology Practice.* 2012;10(28).
15. Fornoni A., Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reports.* 2005;7:88-95.
16. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity.* 2014;22,1:110-18.
17. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hipertens.* 2004;17:986-93.
18. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 2006;113:499-506.
19. Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, et al. Relation of Endothelial Function to Cardiovascular Risk in Women With Sedentary Occupations and Without Known Cardiovascular Disease. *The Am Coll of Cardiol.* 2008;102, is. 3.
20. Marie I, Beny JL. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1379-1385.
21. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effects of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(14):1249–55.
22. Oliviera GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports.* 2005;7:148-154.
23. O’Neill S, O’Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews.* 2015;16(1):1-12.
24. Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2008.73(8):947-55.
25. Slarma S., Chalaut Vs. et al. Microalbuminuria and C-reactive protein as a predictor of coronary artery disease in patient of acute chest pain // *J Cardiovascular Disease Research.* 2013.4(1):37-9. Doi: 10.1016.
26. Stegenda H. et al. Identification, assessment and management of overweight and obesity; summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:g6608.

Информация об авторах

Лыдина Мария Леонидовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ, e-mail: A777KA@gmail.com.

Шишкин Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета СПбГУ, e-mail: alexshishkin@bk.ru.

Author information

Lyndina Maria L. – Phd, assistant of faculty department of Medical faculty of Saint-Petersburg State University, e-mail: A777KA@gmail.com.

Shishkin Alexander N. – doctor of medicine, professor and head of faculty department of medical faculty of Saint-Petersburg State University, e-mail: alexshishkin@bk.ru.