

Маркери субклінічного атеросклерозу в осіб молодого віку з ожирінням

Л.В. Хіміон, О.М. Рудь

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено огляд сучасних наукових даних з питань взаємозв'язку розвитку атеросклерозу та кардіоваскулярних подій у осіб молодого віку.

Ключові слова: атеросклероз, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром.

Атеросклероз та його наслідки – захворювання серцево-судинної системи посідають одне з провідних місць серед причин захворюваності і смертності в усьому світі. За даними ВООЗ, ще у минулому столітті кардіоваскулярні захворювання були причиною менше 10% смертельних випадків, а за прогнозами експертів у 2020 році слід очікувати 25 мільйонів летальних наслідків від серцево-судинних подій. Україна лідирує за показником загальної смертності населення, щороку в країні помирає більше 700 тисяч українців і в основному від хвороб системи кровообігу. Кожний четвертий українець не доживає до 60 років, і кожний десятий – до 35 років. Так, на сучасному етапі саме серцево-судинні захворювання, патогенетично пов'язані з атеросклерозом, залишаються головною причиною смертності в Україні і становлять 68,5% [1,2].

Порушення ліпідного обміну вважається одним з найважливіших факторів ризику розвитку атеросклерозу. Донедавна вважалося, що лише гіперхолестеринемія є основною причиною атеросклерозу, але в результаті клінічних та епідеміологічних досліджень було виявлено, що будь-яка гіперліпідемія може активувати виникнення і подальший розвиток атеросклерозу [4, 5]. Більше того, на сьогоднішній день звичайний процес атерогенезу вже не вважається повільно прогресуючим процесом, який проявляється з віком внаслідок розвитку потовщення судинної стінки. На основі сучасних клінічних та експериментальних досліджень доведено, що механізм утворення атеросклеротичної бляшки є запальним та імунозалежним процесом, протягом якого відбувається вивільнення широкого спектра прозапальних цитокінів [8]. Найбільш вивченим маркером запалення в розвитку атеросклерозу є С-реактивний протеїн (CRP). У багатьох епідеміологічних дослідженнях вивчено та доведено, що рівень CRP <1 мг/л свідчить про низький кардіоваскулярний ризик, CRP 1–3 мг/л – ризик середнього ступеня, збільшення рівня CRP >3 мг/л – ризик високого ступеня, що прямо асоціюється з атеросклеротичним кальцинуванням коронарних судин у пацієнтів з нормальною та надмірною масою тіла [21, 22]. Одним із перших проспективних досліджень взаємозв'язку збільшення концентрації CRP та підвищення ризику смертності від кардіоваскулярних подій у чоловіків середнього віку є багатоцентрове епідеміологічне дослідження MRFIT (Multiple risk factor Intervention trial). Також у дослідженні WHS (Women's health study) серед 27 939 здорових жінок, які протягом 8 років страждали від різних кардіоваскулярних подій, доведено, що підвищення концентрації CRP та підвищення ризику смертності від кардіоваскулярних подій у чоловіків середнього віку є багатоцентрове епідеміологічне дослідження MRFIT (Multiple risk factor Intervention trial). Також у дослідженні WHS (Women's health study) серед 27 939 здорових жінок, які протягом 8 років страждали від різних кардіоваскулярних подій, доведено, що підвищення концентрації CRP та підвищення ризику смертності від кардіоваскулярних подій у чоловіків середнього віку є багатоцентрове епідеміологічне дослідження MRFIT (Multiple risk factor Intervention trial). Також у дослідженні WHS (Women's health study) серед 27 939 здорових жінок, які протягом 8 років страждали від різних кардіоваскулярних подій, доведено, що підвищення концентрації CRP та підвищення ризику смертності від кардіоваскулярних подій у чоловіків середнього віку є багатоцентрове епідеміологічне дослідження MRFIT (Multiple risk factor Intervention trial).

У багатоцентровому, проспективному Менделєєвському мета-аналізі серед 124 931 учасника та 10 981 випадків коронарної недостатності підтверджується, що підвищення концентрації CRP у плазмі крові беззаперечно пов'язано із майбутнім

ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Проте у процесі цього дослідження стало також відомо, що генетичне підвищення рівня CRP не має ніякого відношення до класичних факторів ризику та ризику розвитку ІХС [17].

Популяційна стратегія профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті, яка відповідає концепції «від факторів ризику до клінічних проявів атеросклерозу та його ускладнень» була розроблена ВООЗ у 1982 році і здійснюється шляхом корекції відомих факторів ризику. Розвиток найбільш поширених ССЗ, в основі яких лежить прогресування атеросклерозу з подальшими його ускладненнями, в останнє десятиріччя розглядається з позиції «серцево-судинного континууму», яка була розроблена у 1991 р. V. Dzau та E. Braunwald. Першочерговим етапом цього континууму вважається ендотеліальна дисфункція.

Отже, серцево-судинний континуум – це патологічний процес, кожний попередній етап якого є чинником ризику для формування наступного. Саме дисфункція клітин ендотелію може бути самостійною причиною формування захворювань з ішемічними симптомами, такими, як інфаркт міокарда (ІМ), порушення мозкового та периферійного кровообігу. В їхній основі лежить дисбаланс тону судин та розлади ендотеліальної регуляції гомеостазу, що зумовлює активацію тромбоутворення, виникнення коагулопатій, або в інших випадках – інтенсивне виділення факторів росту та хронічні дегенеративно-дистрофічні процеси у структурних елементах стінки судин у відповідь на пошкодження, участь у реакціях запалення, які, як правило, мають прокоагулянтну спрямованість [3–5, 8].

Останнім часом усе більшу увагу приділяють не тільки проблемі клінічно-маніфестного атеросклерозу, але й більш ранній стадії атеросклеротичного процесу – субклінічній. У нових рекомендаціях Європейського об'єднання гіпертензії та Європейського об'єднання кардіології (ESH/ESC) з профілактики ССЗ (2012) (клас рекомендацій ІІА, рівень В) до критеріїв субклінічного ураження судин відносять: ультрасонографічно підтверджені ознаки потовщення стінок сонних артерій (за показником товщини комплексу інтима–медіа – ТКІМ) або наявність атеросклеротичних бляшок і збільшення артеріальної жорсткості (внаслідок зміни швидкості поширення пульсової хвилі), а також зниження голілково-плечового індексу (ГПІ) [9, 14].

Також, згідно з останніми дослідженнями Американської асоціації кардіологів, спеціальної комісії щодо превентивних методів до основних факторів ризику кардіоваскулярних подій Фремінгемської шкали оцінки ризику (SCORE) слід додати чотири нові маркери: КТ-ознаки кальцинування коронарних судин, визначення рівня високочутливого С-реактивного білка (СРБ), визначення голілково-плечового індексу та ТКІМ сонних артерій [11].

На сьогоднішній день доведеними факторами ризику, що використовуються в сучасних моделях оцінювання ризику виникнення ССЗ є стать, вік, статус тютюнопаління, наявність ожиріння центрального типу (ОТ >94 см – у чоловіків і >80 см – у жінок), рівень артеріального тиску – АТ (рівень систолічного – САТ >130 мм рт.ст. або рівень діастолічного – ДАТ >85 мм рт.ст. або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої артеріальної гіпертензії) та прояви дисліпідемії

(підвищений рівень ТГ >1,7 ммоль/л, знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) <1,03 ммоль/л – у чоловіків, <1,29 ммоль/л – у жінок), наявність цукрового діабету – ЦД II типу [10, 14].

Згідно з сучасними уявленнями потовщення КІМ загальної сонної артерії (ЗСА) розглядається як незалежний фактор ризику ІМ, інсульту, раптової коронарної смерті як у хворих з клінічними ознаками атеросклерозу, так і у здорових людей, у тому числі із низьким ризиком розвитку ССЗ. Саме ультразвукова візуалізація сонних артерій є основним, відносно недорогим і безпечним неінвазивним методом виявлення доклінічної стадії атеросклерозу шляхом визначення товщини шарів інтима–меді сонної артерії. Даний метод на відміну від КТ-сканування коронарних судин для виявлення кальцинозу не спричинює у обстежуваного ризику, зумовленого іонізуювальною радіацією. Згідно з науковими дослідженнями середнє значення ТКІМ повинно становити від 0,4 мм у новонароджених і до 0,8 мм у здорових пацієнтів віком до 80 років. Зі збільшенням факторів ризику ССЗ у пацієнта зростає і показник КІМ [13, 24]. Результати досліджень японських учених продемонстрували прямий зв'язок між змінами ліпідного профілю, збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) та потовщенням КІМ [21, 26]. Patricia H. Davis та співавтори [24] у своєму дослідженні серед 313 чоловіків та 322 жінок, середній вік яких становив 20,4 року, також підтвердили збільшення товщини КІМ із віком незалежно від наявності інших факторів ризику.

Ще одним важливим предиктором атеросклерозу як основного фактора підвищення серцево-судинного ризику є абдомінальне ожиріння, про що свідчать результати багаточисельних міжнародних досліджень [5, 9]. Поширеність ожиріння збільшилася в усіх країнах з високим рівнем економічного розвитку, і охоплює, за даними ВООЗ, 1/4–1/5 населення земної кулі. Так, надмірна маса тіла спостерігається у 1 мільярда дорослого населення світу. З урахуванням тенденції до збільшення поширеності ожиріння серед осіб молодого віку та дітей ця проблема набуває не тільки медичного, а й соціального значення. За даними наукових досліджень останнього десятиріччя, значно зросла кількість дітей з проявами метаболічного синдрому та з ожирінням. У ході дослідження некротичного матеріалу тіл американських солдатів, які загинули на війні у В'єтнамі, доведено наявність розвитку процесу атеросклерозу судин у молодих людей. Такі дані наштовхнули американських учених на думку про можливість прогресування атеросклерозу ще з дитинства, і в процесі тривалого дослідження серед 12 000 дітей та дорослих підтверджено наявність атеросклеротичного ураження судин у дитячому віці, але даний процес може бути варіабельним [10, 15, 17].

Водночас у своїй праці «Метаболічески здоровые лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит» [6] Л.М. Берштейн та І.Г. Коваленко висувують гіпотезу, що навіть у пацієнтів з нормальною масою тіла можуть бути виявлені ознаки метаболічного синдрому, які можуть виступати незалежними прогностичними факторами розвитку ССЗ.

На основі багатьох клінічних та експериментальних досліджень встановлено, що жирова тканина виконує ендокринні функції та продукує низку біологічно активних речовин, до яких відносять, зокрема, лептин та адипонектин. Відомо, що

лептин є незалежним фактором ризику ІХС та виникнення порушень коронарного та мозкового кровообігу, і концентрація його збільшується із зростанням ІМТ. Адипонектин в свою чергу є антиатерогенним гормоном і кількість його обернено корелює зі збільшенням жирової клітковини в організмі.

Цікаві результати щодо гормональної активності жирової тканини одержано вітчизняними дослідниками [7]: було проведено дослідження визначення ендокринної активності жирової тканини з визначенням індексу лептин/адипонектин (Л/А) як додаткового сурогатного маркера атеросклеротичного ураження у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ). За результатами дослідження визначено, що індекс Л/А може слугувати додатковим сурогатним маркером атеросклерозу, збільшення якого реєструють навіть за нормальної маси тіла, у пацієнтів з атеросклерозом коронарних судин.

Науковцями також встановлено, що власне розподіл жиру в організмі за абдомінальним типом чинить значний вплив на рівень сечової кислоти у плазмі крові [23]. Даний процес пов'язують з розвитком інсулінорезистентності (ІР), що пояснюється морфологічними та функціональними особливостями інтраабдомінальної жирової тканини. Адипоцити із абдомінальної жирової тканини мають велику щільність бета-адренорецепторів, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів і відносно меншу щільність альфа-2-рецепторів та рецепторів до інсуліну. Це визначає високу чутливість вісцєральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку чутливість до антиліполітичної дії інсуліну. Щодо взаємозв'язку між гіперурикемією (ГУ) та абдомінальним ожирінням, даний механізм можна пояснити декількома шляхами. По-перше, ІР та гіперінсулінемія призводять до зменшення екскреції уратів шляхом збільшення їх ниркової реабсорбції. По-друге, посилений ліпогенез при ІР сприяє утворенню рибозофосфату у пентозофосфатному циклі та стимулює синтез пуринів *de novo*. По-третє, при ожирінні реальна реабсорбція сечової кислоти (СК) посилює підвищений рівень лактату, який впливає на урат-транспортер 1 (URAT 1). Критеріями оцінювання рівнів урикемії та екскреції (СК) слугують прийняті норми для чоловіків та жінок. Так, нормоурикемія у чоловіків визначається при рівні СК від 260 до 450 мкмоль/л, у жінок межі норми становлять 137 до 393 мкмоль/л [27]. Також у своєму мета-аналізі Р.С. Grayson та інші [18] дослідили, що збільшення рівня СК у плазмі крові спричиняє розвиток артеріальної гіпертензії шляхом генерації каскаду запальних змін, які супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції, проліферацією гладком'язових тканин та атеросклерозом аферентних ниркових судин.

Дані доказової медицини підтверджують висновок про те, що наявність субклінічного атеросклерозу незалежно від інших факторів асоціюється з підвищенням кардіоваскулярного ризику. Ураховуючи той факт, що в Україні досить невеликий відсоток наукових праць присвячений саме вивченню проблеми латентних факторів ризику ССЗ серед молодих людей, дане дослідження є актуальним і потребує більш широкого вивчення. Таким чином, власне виявлення маркерів субклінічного атеросклерозу, особливо у молодих людей, за рахунок як класичних клініко-інструментальних методів діагностики, так і нових сурогатних маркерів сприятиме оптимізації виявлення молодих пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком.

Маркеры субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста с ожирением

Л.В. Химцион, О.М. Рудь

В статье представлен обзор современных научных данных по вопросам взаимосвязи развития атеросклероза и кардиоваскулярных событий у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, субклинический атеросклероз, метаболический синдром.

The markers of subclinical atherosclerosis in young people with obesity

L.V. Himion, O.M. Rud

This article provides an overview of current scientific data on connection between atherosclerosis and cardiovascular events in young people.

Key words: atherosclerosis, cardio-vascular deceases, subclinical atherosclerosis, metabolic syndrome.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Рудь Оксана Михайловна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Гунченко О.О. Захворюваність та смертність населення України: динаміка та регіональний аспект. – Криворізький педагогічний інститут ДВНЗ «Криворізький національний університет».
- Європейська база медико-статистичної інформації [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/publications.html>
- Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза / К.Г. Кремец // *Практ. ангиология*. – 2009. – № 34. – С. 45–49.
- Кухарчук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания (часть I) / В.В. Кухарчук // *Consilium Medicum*. – 2010. – № 1. – С. 20–24.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2011, № 10 (6). – С. 164.
- Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит? // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – № 3. – С. 47–51.
- Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О.. Високий кардіоваскулярний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням // *ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско НАМН України», м. Київ*.
- Гавриленко Т.І., Корніліна О.М., Якушко Л.В., Бесера Є.М., Ткач Н.О. Інсулінорезистентність та імунне запалення у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю // *ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско НАМН України», м. Київ*.
- Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome / G. Alberti // *Eur. Heart J.* – 2005.
- Anabel N. Rodrigues et al. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue // *International journal of general medicine*. – 2013. – 6: 57–66. [dx.doi.org/10.2147/IJGM.S41480](https://doi.org/10.2147/IJGM.S41480)
- Bart S. Ferket et al. Predictive value of updating Framingham Risk Scores with novel risk markers in the U.S. general population // *PLoS ONE*. 2014. – 9 (2): e88312. [doi:10.1371/journal.pone.0088312](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088312)
- Cerezo C, Ruilope LM. Uric Acid and Cardiovascular Risk Considered: an Update // *European society of cardiology* – 2012; 21.
- De Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R. et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008; 5.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal*.
- Ele Ferranini, Anna Maria Sironi, Patricia Iozzo, Amalia Gastaldelli. Intra-abdominal adiposity, abdominal obesity, and cardiometabolic risk. *European Heart Journal*. – 2008.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / The Task Forces for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* – 2011. – 32.
- Wensley F., Gao P., Burgess S. et al. «Association between C-reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC)», *British Medical Journal*, vol. 15, article 342, 2011.
- Grayson P.C., Kim S.Y., Lavalley M, Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63.
- Halpern et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010, 2:55. www.dmsjournal.com/content/2/1/55
- John Edwin Feliciano-Alfonso, Carlos Olimpo Mendivil, Ivan Dario Sierra Ariza, Clara Eugenia Perez. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in a population of young students from the national university of Colombia // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2010; 56 (3): 293–8.
- Biasucci L.M., Koenig W., Mair J. et al. «How to use C-reactive protein in acute coronary care», *European Heart Journal*, – 2013, vol. 34, № 48.
- Nitin K. Gupta, James A. de Lemos et al. The relationship between C-reactive protein and atherosclerosis differs on the basis of body mass index. The Dallas heart study // *Journal of the American college of cardiology* – 2012. 13.
- Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Ryozyo Nagai, Minoru Yamakado. Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individuals // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. – 2005. – 25. – P. 1038–1044.
- Patricia H. Davis et al. Measurement of Aortic Intimal-Medial Thickness in Adolescents and Young Adults // *Ultrasound Med Biol.* – 2010. – 36 (4): 560–565. [doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.01.02](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.01.02)
- Predictive value of updating Framingham risk scores with novel risk markers in the U.S. General population / B.S. Ferket, B.J. van Kempen, M.G. Hunink [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88312.
- Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008; 21.
- Tiwari S., Riazi S., Ecelbarger C. A. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007.

Статья поступила в редакцию 16.03.2015