

Функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом

И.А. Булатова^{✉1}, Т.П. Шевлюкова², И.Л. Гуляева¹, А.А. Соболев^{1,3}, В.В. Хасанова²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

³ООО «Клиника женского здоровья», Пермь, Россия

Аннотация

Цель. Оценить функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) в зависимости от степени ожирения. **Материалы и методы.** Обследованы 70 пациенток с ММС с ожирением разной степени среднего возраста 49,9±1,1 года и 30 практически здоровых женщин без ожирения и патологии печени среднего возраста 47,3±2,6 года (группа сравнения), находившихся в раннем периоде постменопаузы. Всем женщинам проводилось биометрическое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее оценку биометрических показателей, определение уровня эстрадиола в крови, биохимических маркеров цитолиза и холестаза, маркеров эндотелиальной дисфункции, оценку реакции микрососудистого тонуса с расчетом индекса тепловой вазодилатации (вазодилатации), ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и расчет индекса стеатоза Hepatic steatosis index (HSI).

Результаты. У всех пациенток с ММС имелись гиноидный тип ожирения и гипострогенения. Более значимо уровень эстрадиола снижался при переходе в 1-ю степень ожирения ($p=0,001$). По данным УЗИ и индекса HSI у всех пациенток с ММС найдены признаки стеатоза печени. Функциональные печеночные тесты у пациенток с ММС находились в пределах референсных значений, у 13% отмечалось повышение уровня щелочной фосфатазы, более значимое в группе с 3-й степенью ожирения ($p=0,034$). Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции оказались достоверно выше у пациенток с ММС, чем в группе сравнения. Мышечный и нейрогенный индекс тепловой вазодилатации значимо снижались у женщин с 1-й степенью ожирения в сравнении с группой с избыточной массой тела ($p=0,041$ и $0,047$). Наиболее низкая реакция эндотелия наблюдалась при переходе в 1-ю степень ожирения в сравнении с женщинами с избытком массы тела.

Заключение. Пациенткам с ММС для оценки состояния печени рекомендуется проведение комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего УЗИ печени, биохимические показатели и расчет индекса стеатоза.

Ключевые слова: менопауза, метаболический синдром, ожирение, стеатоз печени, эндотелиальная дисфункция, микрососудистый тонус, индекс тепловой вазодилатации
Для цитирования: Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Хасанова В.В. Функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом. Гинекология. 2024;26(2):185–190. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202757

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome

Irina A. Bulatova^{✉1}, Tatyana P. Shevlyukova², Inna L. Gulyaeva¹, Alexander A. Sobol^{1,3}, Valentina V. Khasanova²

¹Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

³Women's Health Clinic, Perm, Russia

Abstract

Aim. To assess the functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome, depending on the degree of obesity.

Materials and methods. 70 patients with menopausal metabolic syndrome and obesity of varying degrees with an average age of 49.9±1.1 years and 30 practically healthy women without obesity and liver pathology with an average age of 47.3±2.6 years (comparison group) who were in the early postmenopausal period were examined. All women underwent biometric and laboratory-instrumental examination, including assessment of biometric indicators, determination of estradiol levels in the blood, biochemical markers of cytolysis and cholestasis, markers of endothelial dysfunction, assessment of microvascular tone reaction with calculation of the thermal vasodilation index, ultrasound examination of the liver and calculation of the Hepatic steatosis index (HSI).

Results. All patients with menopausal metabolic syndrome had a gynoïd type of obesity and hypoestrogenism. The level of estradiol decreased more significantly during the transition to the 1st degree of obesity ($p=0.001$). According to ultrasound and the HSI index, signs of liver steatosis were found in all patients with menopausal metabolic syndrome. Functional liver tests were within the reference values, 13% had an increase in the level of alkaline phosphatase, more significant in the group with grade 3 obesity ($p=0.034$). Laboratory markers of endothelial dysfunction were significantly higher in patients with menopausal metabolic syndrome than in the comparison group. The muscular and neurogenic index of thermal vasodilation significantly decreased in women with grade 1 obesity compared to the group with "pre-obesity" ($p=0.041$ and 0.047). The lowest endothelial response was observed at the transition to the 1st degree of obesity in comparison with women with excess body weight.

Conclusion. For patients with menopausal metabolic syndrome to assess the condition of the liver, it is recommended to conduct a comprehensive instrumental laboratory examination, including ultrasound examination of the liver, biochemical parameters and calculation of the steatosis index.

Keywords: menopause, metabolic syndrome, obesity, liver steatosis, endothelial dysfunction, microvascular tone, thermal vasodilation index

For citation: Bulatova IA, Shevlyukova TP, Gulyaeva IL, Sobol AA, Khasanova VV. Functional state of the liver and endothelium in patients with menopausal metabolic syndrome. Gynecology. 2024;26(2):185–190. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202757

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Булатова Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера».
E-mail: bula.1977@mail.ru

[✉]Irina A. Bulatova – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University.
E-mail: bula.1977@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7802-4796

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) привлекает внимание в связи с увеличением числа женщин, достигших возраста менопаузы, которых в популяции сегодня около 10%. Концепция ММС впервые выдвинута С. Spencer в 1997 г. В его основе лежит снижение уровня эстрогенов, которое приводит к увеличению общего количества жира в организме и его перераспределению с формированием абдоминально-висцерального типа ожирения, характерного для менопаузы [1–4].

В периоде менопаузального перехода и ранней постменопаузе избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у 50% женщин [5]. Накопление абдоминальной жировой ткани приводит к развитию инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению синтеза липопротеидов очень низкой плотности в печени, повышению уровня триглицеридов и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышению артериального давления и формированию ММС.

Составной частью МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП возрастает до 95–100%. Ожирение является независимым фактором риска развития НАЖБП, увеличивая риск развития этого заболевания более чем в 3,5 раза. По некоторым данным, стеатоз печени диагностируется у 37–58% женщин с ММС [6]. Метаболические факторы риска и абдоминальное ожирение у женщин в период менопаузы могут способствовать более быстрому развитию воспалительного компонента и прогрессированию НАЖБП. Клиническая картина НАЖБП достаточно скудная, нередко течение стеатоза бессимптомное. Данные объективного исследования в 19–30% случаев не выявляют отклонений от нормы. Лабораторная диагностика не всегда позволяет дифференцировать форму НАЖБП. При исследовании биохимических показателей крови может обнаруживаться небольшое повышение трансаминаз [7, 8]. Есть данные, что увеличение выраженности ожирения и дисфункции висцерального жира у пациентов с НАЖБП сопровождается нарастанием структурно-функциональных нарушений со стороны печени [9].

Эстрогены воздействуют на имеющиеся в сосудистой стенке специфические рецепторы половых гормонов и оказывают антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудов, подавляя секрецию коллагена этими клетками. Эстрогенам также присущи сосудорасширяющие эффекты и улучшение функции эндотелия. Дефицит эстрогенов и состояние хронического воспаления при ожирении как общем, так и абдоминальном вызывают нарушение регуляции эндокринных и паракринных эффектов продуктов адипоцитов, которые приводят к дисбалансу сосудистого

гомеостаза и способствуют дисфункции эндотелиальной вазодилатации. А увеличение объема жировой ткани и, как следствие, возникающая гипоксия стимулируют стромальные клетки жировой ткани, активизируя неопластический и воспаление. Известно, что адипоцитокينات способствуют снижению выработки оксида азота эндотелием и усилению его деградации, активируя при этом синтез эндотелина-1 [10]. При изучении сосудистой реакции в ответ на проведение пробы реактивной гиперемии у пациентов с НАЖБП выявлена взаимосвязь жирового поражения печени с ЭД [11]. Таким образом, женщин с ММС можно отнести к группе риска по формированию НАЖБП.

Цель исследования – оценить функциональное состояние печени и эндотелия у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 100 женщин в раннем периоде постменопаузы (не позднее 5 лет от прекращения менструального цикла), из которых сформировано 2 группы: 1-я группа – 70 пациенток с ММС с избыточной массой тела и ожирением разной степени среднего возраста $49,9 \pm 1,1$ года с индексом массы тела (ИМТ) $33,5 \pm 1,3$ (группа ММС), 2-я группа – 30 практически здоровых женщин без ожирения и патологии печени средним возрастом $47,3 \pm 2,6$ года с ИМТ в среднем $21,0 \pm 0,9$ (группа сравнения). Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Проводились антропометрические измерения: оценка телосложения, измерение роста и массы тела пациентки, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ и расчет ИМТ. Уровень эстрадиола в крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Siemens (Германия) с использованием реактивов той же фирмы (значения для постменопаузы 5–46 пг/мл). Определяли лабораторные показатели функционального состояния печени: трансаминазу, щелочную фосфатазу (ЩФ) и общий билирубин реактивами фирмы Abbott (США) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США), γ -глутамил-трансаминазу (ГТТ) с помощью наборов АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Landwind LW C200i (Китай).

Для оценки наличия, выраженности и типа эндотелиальной дисфункции (ЭД) использованы комплекс лабораторных маркеров и инструментальный метод [12].

1. Маркер нарушений вазомоторной функции эндотелия – определение содержания в крови уровня эндотелина-1 (Et-1).
2. Маркер нарушений гемостатической функции эндотелия и его повреждения – антиген фактора Виллебранда (vWFAg).
3. Маркер нарушений ангиогенной функции эндотелия – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Шевлюкова Татьяна Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: tata21.01@mail.ru

Гуляева Инна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: pimenova774@yandex.ru

Соболь Александр Андреевич – лаборант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера», врач-гастроэнтеролог ООО «Клиника женского здоровья». E-mail: profdobro@gmail.com

Хасанова Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ». E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru

Tatyana P. Shevlyukova – D. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University. E-mail: tata21.01@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7019-6630

Inna L. Gulyaeva – D. Sci. (Med.), Vagner Perm State Medical University. E-mail: pimenova774@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7521-1732

Alexander A. Sobol – laboratory assistant, Vagner Perm State Medical University, gastroenterologist, Women's Health Clinic. E-mail: profdobro@gmail.com

Valentina V. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University. E-mail: malofeeva-vv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3764-5086

Таблица 1. Антропометрическая характеристика пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения

Table 1. Anthropometric characteristics of patients with MMC depending on the degree of obesity

Показатели	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
Масса тела, кг	74,5±2,2	85,0±3,3	96,0±5,4	119,6±2,7	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
ИМТ	28,2±0,5	32,4±0,7	37,2±0,8	45,4±0,7	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$
ОТ, см	89 (88,3–94)	99,0 (99,0–106,5)	110,0 (105,0–114,0)	117,0 (116,0–118,0)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,004$ $p_{3-4}=0,021$
ОБ, см	103,5 (100,5–107,8)	107,5 (102,8–114,0)	113,5 (110,0–118,5)	118,5 (114–119,3)	$p_{1-2}=0,035$ $p_{2-3}=0,133$ $p_{3-4}=0,121$
ОТ/ОБ	0,4 (0,3–0,4)	0,3 (0,3–0,4)	0,4 (0,3–0,4)	0,9 (0,8–0,9)	$p_{1-2}=0,707$ $p_{2-3}=0,721$ $p_{3-4}=0,031$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: p – значимость различий при p<0,05.

Таблица 2. Функциональные печеночные показатели у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения

Table 2. Functional liver parameters in patients with MMC, depending on the degree of obesity

Показатели	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
АЛТ, Ед/л	20,0 (15,0–23,0)	21,0 (18,3–27,0)	20,9 (16,0–34,0)	21,0 (19,0–25,0)	$p_{1-2}=0,189$ $p_{2-3}=0,887$ $p_{3-4}=0,977$
АСТ, Ед/л	19,0 (17,6–21,0)	19,0 (15,0–22,5)	19,0 (19,0–24,0)	20,0 (19,0–23,0)	$p_{1-2}=0,850$ $p_{2-3}=0,590$ $p_{3-4}=0,662$
Общий билирубин, мкмоль/л	8,8 (7,7–9,8)	9,9 (6,9–10,0)	7,5 (5,1–8,9)	11,0 (10,9–11)	$p_{1-2}=0,705$ $p_{2-3}=0,182$ $p_{3-4}=0,053$
ГГТ, Ед/л	21,3 (19,7–22,8)	21 (17,1–22,0)	17,5 (14,6–26,8)	25,2 (18,9–23,5)	$p_{1-2}=0,564$ $p_{2-3}=0,762$ $p_{3-4}=0,617$
ЩФ, Ед/л	67,2 (45,6–106,3)	73,0 (61,5–88,5)	62,0 (53,0–85,0)	210,0 (93,0–234,0)	$p_{1-2}=0,648$ $p_{2-3}=0,587$ $p_{3-4}=0,034$

4. Маркер повреждения эндотелия – циркулирующие эндотелиальные клетки, десквамированные эндотелиоциты (ДЭЦ).

5. Инструментальный метод – оценка реакции микросудистого тонуса.

Концентрацию VEGF, Et-1 и vWFAg в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов: «VEGF-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск), Endotelin (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co RG, Австрия), Technozym WF:Ag ELISA (Technoclon GmbH, Австрия) и планшетного фотометра Stat-Fax 2100 (Awareness Technology, США). Для подсчета количества ДЭЦ в плазме крови обследуемых лиц применяли модифицированный метод Hladovec (1978 г.), основанный на выделении клеток эндотелия вместе с тромбоцитами, которые удаляли в результате осаждения с помощью аденозиндифосфата. Данный метод позволяет оценить зависимость количественного показателя ДЭЦ от других факторов (продукции вазоконстрикторов и цитокинов), что дает возможность расширить представление о механизмах повреждения сосудистого эндотелия [12].

Реакции микросудистого тонуса оценивали с помощью прибора «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора №ФСР 2012/14175), имеющего разрешение по температуре 0,001°C. Для оценки вклада различных механизмов регуляции сосудистого тонуса выбрано среднее квадратичное значение амплитуды колебаний кожной температуры в соответствующем частотном диапазоне. За индекс тепловой вазодилатации (ИТВ) принимали $k=(ST1-ST2)/ST2$, где ST1 – среднее квадратичное значение амплитуды нагрева, ST2 – амплитуда после локального нагрева.

Стеатоз печени определяли на основании ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием аппарата – стационарный ультразвуковой сканер Medison CO, LTD, датчики с частотой 5–7,5 МГц, по традиционной методике при наличии следующих признаков: диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, дистальное затухание эхосигнала, обеднение сосудистого рисунка [7, 8]. Рассчитыва-

ли индекс стеатоза (Hepatic steatosis index – HSI) по формуле: $HSI=8 \times (\text{аланинаминотрансфераза} - \text{АЛТ}/\text{аспартатаминотрансфераза} - \text{АСТ}) + \text{ИМТ}$ (+2, если женщина; +2, если диабет), где ИМТ=масса тела/рост². При $HSI < 30,0$ стеатоз печени исключается, при $HSI > 36,0$ – подтверждается. Чувствительность данного метода составляет 93,1%, специфичность – 92,4% [13].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel 2016 MSO (Microsoft, 2016) и пакета прикладных электронных таблиц Stat2015. Для анализа количественных признаков применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Различия между выборками признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

При опросе около 1/3 пациенток с ММС отмечали общую слабость, чувство тяжести в правом подреберье и предъявляли жалобы на диспепсию. Гипертоническая болезнь выявлена у 60% исследуемых женщин из группы ММС, сахарный диабет 2-го типа – у 24%. Все пациентки с ММС имели гипонидный тип ожирения, а их антропометрические характеристики значимо превышали показатели группы сравнения. Избыточная масса тела выявлена у 34% женщин с ММС, ожирение 1-й степени – у 29%, 2-й степени – у 23%, 3-й степени – у 14% пациенток. Параметр ОТ нарастал в группах в зависимости от степени ожирения, ОБ имел значимые различия только в группах с избыточной массой тела и 1-й степенью ожирения ($p=0,035$). При этом соотношение ОТ/ОБ значимо увеличивалось при переходе из 2 в 3-ю степень ожирения ($p=0,031$); табл. 1.

Уровень эстрадиола в группе пациенток с избыточной массой тела составил 24,9 (19,3–44,2) пг/мл, с ожирением 1-й степени – 14,2 (11,8–15,1) пг/мл, с ожирением 2–3-й степени – 22,9 (15,3–92,8) пг/мл. Более значимо уровень эстрадиола снижался при переходе в 1-ю степень ожирения ($p=0,001$).

Таблица 3. Показатели функционального состояния эндотелия у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения

Table 3. Indicators of the functional state of the endothelium in patients with MMS, depending on the degree of obesity

Показатели	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
ДЭЦ, $\times 10^4/\text{л}$	3,0 (2,6–4,0)	3,0 (2,5–3,0)	3,3 (2,6–3,9)	3,5 (3,5–3,6)	$p_{1-2}=0,496$ $p_{2-3}=0,645$ $p_{3-4}=0,803$
Et-1, фмоль/мл	0,5 (0,4–2,3)	0,5 (0,4–1,0)	0,5 (0,3–2,1)	0,4 (0,3–2,0)	$p_{1-2}=0,940$ $p_{2-3}=0,745$ $p_{3-4}=0,211$
VEGF, пг/мл	198,0 (107,0–301,0)	177,2 (122,3–478,8)	253,6 (120,2–442,0)	233,0 (110,2–452,5)	$p_{1-2}=0,627$ $p_{2-3}=0,044$ $p_{3-4}=0,513$
vWFAg, ME/мл	1,1 (0,8–1,4)	1,3 (1,0–1,5)	1,3 (0,7–1,4)	1,1 (1,0–1,1)	$p_{1-2}=0,576$ $p_{2-3}=0,810$ $p_{3-4}=0,908$

По данным УЗИ у всех пациенток с ММС найдены признаки стеатоза печени. Индекс HSI у женщин группы сравнения оказался менее 30 (в диапазоне от 23,1 до 29,9), что исключает стеатоз. В группе пациенток с ММС значения данного показателя превышали 30 (31,6–65,2), что подтверждает наличие стеатоза. Таким образом, по данным двух методов (инструментального и расчетного малоинвазивного метода) у всех женщин с ММС и ожирением разной степени имелись признаки стеатоза печени.

При анализе биохимических показателей у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения выявлено значимое увеличение уровня ЩФ в группе с 3-й степенью ожирения ($p=0,034$), что свидетельствует о развитии холестаза при выраженном ожирении (табл. 2).

Отсутствие синдрома цитолиза у пациенток с ММС исключает стеатогепатит и свидетельствует о наличии у них клинической формы стеатоза печени.

В результате исследования четырех маркеров ЭД показано, что все они достоверно выше у пациенток с ММС, чем в группе сравнения. Статистически значимо увеличено количество ДЭЦ ($p=0,004$) и vWFAg ($p=0,041$), что говорит о повреждении эндотелия и нарушении его гемостатической функции. Концентрация VEGF в сыворотке крови пациенток с ММС оказалась в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$), что свидетельствует о нарушении функциональной активности эндотелиоцитов и ангиогенной функции эндотелиальной выстилки синусоидов печени. В этих патологических процессах активно участвует Et-1, продукция которого у женщин с ММС также значимо повышена ($p=0,001$).

Анализ результатов маркеров ЭД у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения показал, что уровни vWFAg, ДЭЦ и Et-1 не имели значимых отличий, а медиана концентрации VEGF в сыворотке крови женщин с ожирением 2-й степени оказалась достоверно выше, чем в подгруппе с 1-й степенью ($p=0,044$); табл. 3.

Инструментальная оценка функционального состояния эндотелия проводилась с записью колебаний кожной температуры при локальном нагреве дистальной фаланги среднего пальца до 42°C в течение 10 мин и регистрацией теплового, нейрогенного и эндотелиального ИТВ. Локальное

Таблица 4. ИТВ у пациенток с ММС в зависимости от степени ожирения

Table 4. Index of thermal vasodilation in patients with MS, depending on the degree of obesity

ИТВ	Избыточная масса – 1-я группа (n=24)	Ожирение 1-й степени – 2-я группа (n=20)	Ожирение 2-й степени – 3-я группа (n=16)	Ожирение 3-й степени – 4-я группа (n=10)	p
Мышечный	1,4 (0,8–1,7)	0,3 (0,3–0,6)	1,2 (0,9–1,6)	1,2 (0,8–1,6)	$p_{1-2}=0,041$ $p_{2-3}=0,289$ $p_{3-4}=0,977$
Нейрогенный	2,3 (0,7–3,2)	1,0 (0,7–1,1)	1,4 (0,2–2,5)	1,5 (0,3–2,6)	$p_{1-2}=0,037$ $p_{2-3}=0,655$ $p_{3-4}=0,789$
Эндотелиальный	0,9 (0,3–1,0)	0,8 (0,8–0,9)	2,3 (0,7–4,2)	2,0 (0,8–3,2)	$p_{1-2}=0,843$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{3-4}=0,678$

нагревание является физиологическим фактором, который приводит к снижению тонуса сосудов, вазодилации и, следовательно, увеличивает ИТВ.

У пациенток с ММС отмечался недостаточный прирост амплитуд колебаний кожной температуры, что может свидетельствовать о нарушении вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов. Мышечный и нейрогенный ИТВ значимо снижались у женщин с 1-й степенью ожирения в сравнении с группой с избыточной массой тела ($p=0,041$ и 0,047). Наиболее низкая реакция эндотелия наблюдалась при переходе в 1-ю степень ожирения в сравнении с женщинами с избытком массы тела (табл. 4).

Полученные данные позволяют сделать заключение, что у пациенток с ММС и ожирением нарушается функционирование механизмов, регулирующих вазодилатацию, в первую очередь – эндотелиального компонента.

Обсуждение

Все пациентки с ММС в нашем исследовании имели гипноидный тип ожирения и снижение концентрации эстрадиола. По данным литературы, в периоде менопаузы избыточная масса тела и ожирение регистрируются более чем у 1/2 женщин [5]. Женские половые гормоны участвуют в регуляции сосудистого тонуса, и их дефицит может способствовать формированию артериальной гипертензии в периоде половой инволюции. В исследуемой нами группе 60% женщин с ММС имели гипертоническую болезнь.

По данным УЗИ и расчетного индекса HSI стеатоз печени регистрировался у 100% пациенток. НАЖБП является составной частью МС и чаще регистрируется у женщин в возрасте 40–50 лет с различными метаболическими нарушениями, особенно в периоде менопаузы, что позволяет отнести их в группу риска по данной нозологии [14]. По некоторым данным, стеатоз печени диагностируется у 37–58% женщин с ММС [6]. Женщины в постменопаузе имеют более выраженный фиброз печени и худший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период перименопаузы [15]. У больных с ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, а при морбидном ожирении – до 100% [16].

По некоторым исследованиям, расстройства функциональных показателей печени чаще обнаруживаются у женщин [17]. В исследуемой группе пациенток с ММС уровень трансаминаз оставался в пределах референсных значений, что исключает стеатогепатит. У 13% женщин со стеатозом повышен уровень ЩФ. В литературе есть данные, что увеличение выраженности ожирения и дисфункции висцерального жира у пациенток с НАЖБП сопровождается нарастанием структурно-функциональных нарушений со стороны печени [9].

В настоящее время ЭД рассматривается как универсальное неспецифическое звено в патогенезе многих заболеваний. Одной из наиболее ярких отличительных особенностей эндотелиальных клеток является их функциональная гетерогенность, что позволяет выделить несколько типовых форм дисфункции эндотелия (вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную) [12]. Все маркеры ЭД достоверно повышены у наших пациенток с ММС. Увеличение количества ДЭЦ и vWFAg говорит о повреждении эндотелия и нарушении его гемостатической функции. Et-1 является вазоконстриктором, отражает степень нарушений вазомоторной функции эндотелия, негативно влияет на гемодинамику печени, а также активирует звездчатые клетки, что способствует развитию фиброза. Увеличение медианы концентрации VEGF в крови исследуемых нами женщин с ожирением 2-й степени в сравнении с 1-й степенью может говорить о прогрессировании ангиогенной дисфункции по мере увеличения выраженности ожирения. Недостаточный прирост амплитуд колебаний кожной температуры при инструментальной оценке функционального состояния эндотелия может свидетельствовать о нарушении вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов.

Очевидно, что пол, наличие избыточной массы тела и ожирения, менопаузальный статус, дефицит эстрогенов и выраженность ЭД влияют на течение и исход НАЖБП и требуют стратификации, что может способствовать эффективному поиску подходов к диагностике и терапии в этой группе риска.

Заключение

Таким образом, ММС сопровождается формированием стеатоза печени и развитием ЭД с повреждением эндотелиоцитов и нарушением вазомоторной, гемостатической и ангиогенной функции эндотелия со снижением ИТВ, прогрессирующей по мере увеличения выраженности ожирения.

Пациенткам с ММС для оценки состояния печени рекомендуется проведение комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего УЗИ печени, определение биохимических показателей (маркеры цитолиза и холестаза) и расчет индекса HSI.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.А. Булатова – написание текста публикации; Т.П. Шевлюкова – разработка дизайна исследования, редактирование публикации; И.Л. Гуляева, А.А. Соболев – сбор данных, статистическая обработка материала; В.В. Хасанова – сбор данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.A. Bulatova – writing the article; T.P. Shevlyukova – research design development, article editing; I.L. Gulyaeva, A.A. Sobol –

data collection, statistical data processing; V.V. Khasanova – data collection.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» (протокол №5 от 24.05.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Vagner Perm State Medical University (protocol №5 dated 24.05.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

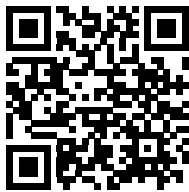
Литература/References

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Метаболический сердечно-сосудистый синдром в постменопаузе. *Обзоры клинической кардиологии.* 2005;1:2-11 [Baranova EI, Bol'shakova OO. Metabolic cardiovascular syndrome in postmenopause. *Reviews of the Clinical Kardiologii.* 2005;1:2-11 (in Russian)].
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004 [Serov VN, Prilepskaia VN, Ovsiannikova TV. *Gynekologicheskaja endokrinologija.* Moscow: MEDpress-inform, 2004 (in Russian)].
3. Giannini A, Caretto M, Genazzani AR, Simoncini T. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes and Obes J.* 2018;7(1):55704.
4. Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т., Пименова Л.И. Клинико-функциональное состояние печени при менопаузальном метаболическом синдроме. *Практическая медицина.* 2010;4(10). Режим доступа: <http://pmarchive.ru/kliniko-funkcionalnoe-sostoyanie-pecheni-pri-menopauzalnom-metabolicheskom-sindrome/> Ссылка активна на 15.02.2023 [Smetanin MJ, Pimenov LT, Pimenova LI. Clinical and functional state of the liver in menopausal metabolic syndrome. *Prakticheskaja Meditsina.* 2010;4(10). Available at: <http://pmarchive.ru/kliniko-funkcionalnoe-sostoyanie-pecheni-pri-menopauzalnom-metabolicheskom-sindrome/> Accessed: 15.02.2023 (in Russian)].
5. Сандакова, Е.А., Жуковская И.Г. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;1:16-22 [Sandakova EA, Zhukovskaya IG. Features of the course of the menopausal transition and early postmenopause in women with different types and degrees of obesity. *RMZh. Mat' i ditya.* 2019;1:16-22 (in Russian)].
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
7. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. National Consensus for physicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(2):216-53 (in Russian)].

8. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Опалинская И.В., и др. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;164(4):72-7 [Tarasova LV, Tsyganova YuV, Opalinskaya IV, et al. Review of laboratory diagnostic methods used in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ABP) at the present stage. *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Gastroenterologiya*. 2019;164(4):72-7 (in Russian)].
9. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у больных с метаболическим синдромом. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):30-4 [Smirnova EN, Shul'kina SG. The content of leptin, soluble leptin receptors and free leptin index in patients with metabolic syndrome. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2017;14(1):30-4 (in Russian)].
10. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(4):356-70 [Kovaleva YuV. Adipose tissue hormones and their role in the formation of hormonal status and pathogenesis of metabolic disorders in women. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2015;21(4):356-70 (in Russian)].
11. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., и др. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;7:45-53 [Tirikova OV, Kozlova NM, Eliseev SM, et al. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naiia i Klinicheskaia Gastroenterologiya*. 2022;7:45-53 (in Russian)].
12. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;1(61):4-15 [Petrishchev NN, Vasina LV, Vlasov TD. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regional'noe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulatsiia*. 2017;1(61):4-15 (in Russian)].
13. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Liver Dis*. 2010;42:503-8.
14. Florentino GSA, Cotrim HP, Vilar CP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):180-5.
15. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85-91.
16. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(5):936-44.
17. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Богорянова П.А. и др. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):45-51 [Krivosheev AB, Kuimov AD, Bogoryanova PA, et al. Clinical and metabolic features of non-alcoholic fatty liver disease in men and women. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):45-51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024



OMNIDOCOR.RU