

УДК 616.12-008331.1+616-008.9

## Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом - нозология или симптом?

Н.С. Кузнецов, А.А. Сюрин, Е.Н. Кириленко

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь.***Ключевые слова:** метаболический синдром, эссенциальная гипертония, симптоматическая артериальная гипертензия

**А**ртериальная гипертензия (АГ) клинически весьма неоднородна и проявляется у большинства больных лишь жалобами на нездоровье без специфической симптоматики [2]. До сих пор точно не определено, как классифицировать синдром артериальной гипертонии (АГ). Только по инициативе Joint National Committee (США) - общепризнанного разработчика программы борьбы с АГ - классификации ГБ за последние годы пересматривались семь раз. Тем не менее остаются нерешенными многие вопросы и в том числе - является ли уровень артериального давления (АД) маркером конкретной нозологии или только указателем выраженности степени риска поражения органов-мишеней на фоне сосудистой патологии в виде быстро развивающейся ишемии [2]. Считается, что появление у большинства больных ГБ выраженной клинической симптоматики на фоне неспецифических жалоб на нездоровье объясняется наличием у них иной патологии, чаще всего обусловленной поражением артериальных сосудов атеросклерозом [2]. Вместе с тем, мы являемся свидетелями того, что данные об этиологии и патогенезе большинства неинфекционных заболеваний постоянно пополняются новыми фактами, на основе которых строятся и дополняются различной степени универсальности гипотезы и теории. В этой связи активно обсуждается концепция синдрома полиморбидности, т.е. концепция, объясняющая сочетание этиопатогенеза нескольких заболеваний, объединенных общими механизмами [11,18].

Этим взглядам соответствует концепция метаболического синдрома (МС), проявляющегося комплексом клинико-биохимических и генетических нарушений и разрешающегося такими заболеваниями как АГ, ИБС, инсулинозависимый сахарный диабет (ИНСД) [11,16,19,22,29]. Интерес к МС объясняется его способностью провоцировать прогресс атеросклеротических болезней и многократное повышение кардио-церебральной смертности. Известно также, что МС не только часто выявляется среди взрослого населения (в США - у 24%, в Западной Европе - у 20%), но и имеет очевидную тенденцию к росту.

По современному представлению МС - это комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов регуляции артериального давления (АД) и функции эндотелия, в основе которых лежит первичная иммунорезистентность (ИР), т.е. нарушение эффективного захвата инсулина на уровне рецепторов, клеток-мишеней и внутриклеточных механизмов, снижение чувствительности тканей к инсулину [3,5,6,10,13,18,29]. В формировании ИР прослеживаются два компонента генетический и приобретенный [1,19,22]. Основопологающим является признание того факта, что в основе формирования ИР лежит полиморфизм генетических нарушений, который и определяет клиническое разнообразие проявлений МС [1,6,18,19,20,27]. Наследуемый измененный набор генов, определяющих РИР [6,18,19], может реализоваться под действием неблагоприятных факторов окружающей среды и разрешиться клиникой МС [1,6,18,19,20,27]. Конкретный фенотип, которым проявится МС, определяется результатом экспрессии определенных генов при взаимодействии индивидуума с факторами внешней среды [1,3,4,6,13,15,16,17,21]. А вот постоянным связующим звеном в реализации

этого взаимодействия как раз и является ИР [1,6,16,19,20,27]. Вероятно, кластер факторов риска (ФР), связанных с РИР, начинает формироваться еще в детском и юношеском возрасте [6] и на определенном этапе манифестация синдрома ИР может отступать на второй план, проявляясь под влиянием неблагоприятных условий чаще всего только к 40-50 годам различной комбинацией метаболических расстройств и клинических симптомов [11,12,17,21,29].

Наиболее ранним и частым из клинических проявлений МС является АГ [15,22]. Такая АГ отличается рядом особенностей. Часто она проявляется в виде перестройки суточного ритма АД по типу *pop-dipper*, высоким уровнем пульсового АД, тахикардией в покое, повышением ОПСС [5,11,23]. По нашим данным, кроме того, выявляется превалирование *night-peaker* вариант суточного ритма АД, снижение суммарной вариабельности сердечного ритма с угнетением парасимпатических модуляций [9,23]. При этом авторы сходятся в одном - нарушении регуляции АД при МС существенно усугубляет течение АГ и является дополнительным ФР сердечно-сосудистых осложнений [11,12,19]. Результаты показали, что РИР является важнейшим компонентом регуляции АД [11,14,15,20,29]. Генетические факторы обуславливают предрасположенность или устойчивость конкретного индивидуума к развитию и прогрессированию АГ [6,18,19,20,25,27]. Особенно интенсивно изучается полиморфизм генов, кодирующих продукцию, и активность инсулина в регуляции АД [10,19,20,29]. Выявлено наличие общих генетических детерминант РИР и АГ [20,25,27]. Стало известно, что фермент ангиотензин 2 (АТ2) не только играет

ключевую роль в регуляции АД но и принимает активное участие в регуляции транспорта глюкозы в клетку. Это делает АТ2 одним из главных в развитии МС [19,28]. Установлены также локусы, ответственные за возникновение АГ при наличии ИР. Эти локусы участвуют в контроле липидного и углеводного метаболизма, определяют развитие АГ [21].

В патогенезе АГ при РІР большая роль отводится инсулину. Многие авторы подчеркивают, что РІР и гиперинсулинемия (ГРІ) вносят существенный вклад в поддержании высокого АД [6,11,14,20,27,29]. Однако, является ли патофизиологическая взаимосвязь инсулина и АГ прямой - до сих пор не ясно. Не ясна также и патофизиологическая взаимосвязь между инсулином и развивающейся АГ и что следует рассматривать как первичное звено [6,14]. Однако при этом подчеркивается, что взаимосвязи ИР и АГ настолько прочны, что при выявлении ГИ считается возможным прогнозировать возникновение АГ в ближайшее время [21].

В процессе филогенеза ИР возникла и была генетически закреплена вследствие компенсаторной ГИ при избыточном потреблении пищи и гиперпродукции инсулина в условиях борьбы за выживание [6,20]. Перебои в обеспечении пищей и в продукции инсулина привели к формированию полигенной перестройки в форме экономного генотипа [6,20] с закреплением на геномном уровне нарушений чувствительности периферических тканей к инсулину. Таким образом, инсулин является ключевым звеном во взаимосвязях между потреблением пищи и тратой энергии. В свою очередь подобная хроническая стимуляция продукции инсулина приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину, т.е. к инсулинорезистентному уровню обмена веществ по типу быстрого инсулинового триггера, обеспечивающего в одних случаях накопление жира, нарушения липидного обмена с развитием андронидного типа ожирения, а в других - его рациональное использование во время голодания. В условиях ИР ослабевают или полностью исчезают такие положительные влияния инсулина как вазодилатация, но усиливается стимулирующее влияние симпатической нервной системы (СНС) на сердце, нарушается функция эндотелия, нарастает реабсорбция натрия и воды в почках, стимулируется нерениновый путь синтеза АТ2 в тканях, гипертрофируется медиа резистивных артерий, что в итоге приводит к нарастанию АД [1,6,15].

Современный человек остается генетически запрограммированным на старые условия борьбы за существование, однако при постоянном избыточном потреблении калорий, соли, жиров и углеводов древний механизм становится не только не нужным, но и вредным. В течение многих лет генетически детерминированная ИР обычно протекает без гиперглике-

мии за счет компенсаторной гиперинсулинемии. В настоящее время, когда человек ведет малоподвижный образ жизни, злоупотребляет жирами и углеводами, подвергается стрессам, - генетически обусловленная ИР на фоне снижающейся секреции инсулина манифестирует и приобретает декомпенсированное течение в виде симптоматики МС, одним из проявлений которого является АГ [6,10,12,14,19,20,22,29].

Следует отметить, что АГ не всегда является обязательным компонентом МС на старте заболевания. Результаты длительных наблюдений за лицами с гиперхолестеринемией, но с нормальным АД показали, что и у них в последующем развивается АГ. По-видимому кластер генетических нарушений и совокупность

факторов риска на фоне ИР на определенном этапе может отступать на второй план [6,10] и проявляться лишь в других условиях. При этом сама АГ при отсутствии ИР не отражается на риске развития сосудистых осложнений, а резко возрастает только в сочетании с дислипидемией и гипергликемией [11,12,16]. В то же время риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ в сочетании с МС увеличивается в 5 раз [11,12].

Роль инсулина в генезе АГ в условиях ИР подтверждается и при лечении больных инсулиннезависимым сахарным диабетом высокими дозами инсулина, в результате чего частота АГ возрастает в 6 раз [1]. В то же время, при нефармакологических воздействиях, уменьшающих проявления ИР (низкий калораж, снижение массы тела, физические упражнения), выявляется параллелизм снижения концентрации инсулина и уровня АД [14,15]. Подтверждением роли РІР в патогенезе АГ при ИНСД служат и результаты снижения АД при назначении метформина и акарбозы, которые повышают тканевую чувствительность к инсулину [6,13,14,30], а также результаты исследований у больных ИНСД у которых удавалось снизить АД до нормы после отмены инсулина в течение 2-3 дней. Подтверждение роли инсулина в регуляции АД при отсутствии синдрома ИР приводят авторы, изучавшие данную проблему у больных с инсулиномами и вторичными АГ [6]. В тоже время ИР, обусловленная генетическими факторами, может наблюдаться задолго до выявления АГ у нормотоников, родители которых страдают ГБ [8]. О ключевой роли ИР в развитии АГ свидетельствуют и исследования, проведенные у аборигенов. Смена у них традиционного образа жизни на «западный» быстро приводила к нарушению толерантности к глюкозе, ожирению, дислипидемии и АГ [6,12]. Подтверждающие данные были получены на европейцах - добровольцах с ожирением, когда сочетание физической нагрузки с гипокалорийной диетой способствовало повышению у них чувствительности тканей к инсулину

на 50% [3]. Эти исследования показывают, что нарушение функции инсулина с его хронической недостаточностью на клеточном уровне является ключевым моментом ИР и составляет патогенетическую основу цепи метаболических нарушений [12,29].

Однако было бы ошибочным считать, что различные сочетания метаболических нарушений, в том числе АГ без наличия ИР, следует расценивать как проявление МС. Даже сложные дислипидемии, нередко наблюдаемые у больных ГБ, но с нормальной тканевой чувствительностью к инсулину, не могут свидетельствовать о МС как таковом. В таких случаях логичнее говорить о ГБ с метаболическими нарушениями без указания на формирование на этой основе тканевой ИР и МС [6]. Если у больных с АГ отсутствует ИР, говорить можно только об АГ с множественными ФР, но не об ассоциации с МС. По-видимому, у больных без синдрома ИР возникновение АГ обусловлено другими причинами и при этом, как правило, не обнаруживается полиморфизмических нарушений, свойственных МС, а выявляются обычно нарушения в форме трансмембранного обмена натрия и водорода [6]. Ряд авторов считает, что АГ без ИР (и без заболеваний, которые образуют вторичную АГ, например без ренальной патологии) - это та гипертензия, которая сформировалась в результате «западного» образа жизни [4], под влиянием экспрессии соответствующих генов с ранним развитием АГ, но без полиморфизма генетических нарушений такого уровня, которого они достигают при ИР (1,4). Такие предпосылки дают основание полагать, что эта АГ в своей патофизиологической основе более молода, чем АГ, связанная с ИР. По-видимому, это и есть та АГ, которая называется первичной, эссенциальной АГ или ГБ [10].

В практическом плане известные трудности представляет диагностика МС. Определение таких основных показателей как ИР, ГИ не приемлемо для массовых и многократных исследований из-за сложности методов. Задачи оперативной диагностики МС были решены путем выделения общепринятого ограниченного количества доступных клинических признаков и лабораторных показателей, с высокой степенью достоверности коррелирующих с многими другими показателями МС, полученных в специальных программных исследованиях. По рекомендации Национальной образовательной программы США (АТР Ш) к критериям диагностики МС относят: 1) абдоминальное ожирение (окружность талии > 88 см у женщин и > 102 см у мужчин); 2) АГ (АД > 130/85 мм рт.ст.); 3) гипергликемию (глюкоза > 6,1 ммоль/л); 4) дислипидемию - повышение ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение холестерина

ЛПВП < 1,3 ммоль/л у женщин и < 1,0 ммоль/л у мужчин. Диагноз МС выстав-

ляется при наличии трех и более / признаков [13]. В процессе наблюдения за больными могут быть использованы и дополнительные диагностические критерии такие как анамнестические данные об АГ в семье, индекс массы тела (Кетле) и др.

Таким образом, из приведенных данных видно, что спектр АГ представляется весьма неоднородным и в её структуре, с учетом существующей классификации АГ, можно выделить два варианта. Первый из них - это АГ у больных без признаков МС. Эта АГ может быть первичной (эссенциальной, гипертензивной болезнью) или вторичной, симптоматической (при наличии заболеваний, протекающих с АГ-болезнью почек, эндокринная патология и др.). Второй вариант - это АГ у больных с МС. Такую АГ следует считать всегда вторичной, ассоциированной с МС, патогенетически связанной с полиморфизмом генов и развитием ИР. В многообразии клинических проявлений МС повышение артериального давления является одним из его компонентов, т.е. является симптоматическим. Формулировку диагноза целесообразно представить в виде «АГ, ассоциированная с МС», хотя при этом возникает вопрос - не следует ли полиморбидному метаболическому синдрому присвоить статус нозологии? Диагноз «ГБ, ассоциированная с МС» можно признать правомочным в случаях, когда мотивированная диагностика ГБ хронологически предшествовала проявлению МС.

На наш взгляд эта концепция заслуживает внимания, поскольку решение затронутых вопросов может внести коррективы не только в классификацию и диагностику АГ, но и в тактику ведения больных АГ, ассоциированной с МС [5,6,10,11,13,14,16,17,23]. Важность решения данной проблемы с точки зрения этиопатогенетической сущности подтверждается и тем фактом, что ни одна из групп препаратов, в том числе антигипертензивных, противосклеротических и антидиабетических или их комбинаций, не в состоянии эффективно устранить комплекс клинико-биохимических прояв-

лений МС и разорвать метаболическую цепь таких сердечно-сосудистых заболеваний как ГБ, ИБС и ИНСД на пути развития фатальных осложнений [11,13,14].

### Литература

1. Я.В. Благосклонная, Е.В. Шлясто, Е.П. Крайслышкова. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // <http://www.raij.ru/injit/9/n2/67.htm>
2. П.Н. Бокарев. Артериальная гипертензия - болезнь или фактор риска? // *Клин.мед.*-2004.-№9.-С.69.
3. В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талава. Метаболический синдром: природа и механизмы развития (обзор литературы) // *Журнал АМН Украины.*-2004.-№4.-С646-670.
4. В.А. Диденко. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // <http://www/ramld.ru/labmed/abm2/metabolism.html>
5. Е.Ф. Дороднева, Т.А. Пугачева, П.В. Пугачева, П.В. Медведева. Метаболический синдром // *Тер. архив.*-2002.-№10.-С.7-12.
6. Ю.В. Зимин. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // *Кардиология.*-1998.-№6.-С.71-81.
7. Ю.В. Зимин, Т.В. Ромоданченко. Влияет ли длительное антигипертензивное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на концентрацию инсулина в фазе и другие составляющие метаболического синдрома при гипертензивной болезни? // *Кардиология.*-№9.-С.33-37.
8. Ю.В. Зимин. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // *Кардиология.*-1999.-№8.-С.37-41.
9. Н.С. Кузнецов, Е.А. Соколова. Показатели точного мониторинга артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных гипертензивной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом // *Мат. научно-практ.конфер. "Від фундаментальних досліджень - до прогресу в медицині".-Харків.*-2005.-С.100.
10. В.И. Макалкин, В.П. Подзолков, А.А. Напалков. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, медикаментозные и немедикаментозные методы лечения // *Кардиология.*-2002.-№12.-С.91-97.
11. В.И. Макалкин. Применение современных бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом.
12. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // *Кардиология.*-2004.-№9.-С.4-8.
13. Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому: акарбоза признана препаратом выбора для профилактики сахарного диабета и инфаркта миокарда // [www.consilium-medicum/media/-gyper/05\\_03/173/shtml](http://www.consilium-medicum/media/-gyper/05_03/173/shtml)
14. Мычка В.Б., Чазова П.Е. Возможности применения метморфина у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом
15. Оганов Р.Г., Александров А.А. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатотонии // *Тер. архив.*-2002.-№12.-С.5-7.
16. Перова В.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи, направления коррекции // *Кардиология.*-2001.-№3.-С.4-9.
17. Патоморфные маркеры генов OMB3 (C825T), AСTK1 (A1166C) и ACE (A2350C и 1/1) у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2
18. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Кошелевская О.А. и др. // *Тер. Архив.*-2004.-№6.-С.30-35.
19. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) // *Клиническая медицина.*-2003.-№1.-С.12-18.
20. Ротберг Г.Е., Тихонравов А.В., Дорош Ж.В. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии метаболического синдрома // *Тер. архив.*-2003.-№12.-С.72-77.
21. Рунхисин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога // *Кардиология.*-2005.-№10.-С.85-90.
22. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома // *Тер. архив.*-2003.-№3.-С.86-88.
23. Соколов Е.П., Симоненко В.Б., Зыкова А.А. Средняков А.В. Клиническое значение выявления инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом // *Кардиология.*-2006.-№4.-С.24-29.
24. Соколова Е.Н. Особенности показателей точного мониторинга артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных гипертензивной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. Автореферат канд.мед.наук. -Симферополь.-2004.-20С.
25. Хитров Н.К., Салтыков А.Б. Болезни цивилизации и нозологический принцип медицины с позиций общей патологии // *Клиническая медицина.*-2003.-№1.-С.5-11.
26. Egan BJV, Green L, Goodfriend T.D. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14:1165-1255.
27. Gerdes N., Suckova G., Libby P. Expression of IL-18 and functional IL-18 receptor of human vascular endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages; implication for atherogenesis // *J. Exp. Med.*-2002.-195.-P.245-257.
28. Leboritz H.E. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabet.*-2001; 104: S.135-148
29. VcFarlane S.I., Banerji M., Sowers I.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2001;86:713-718.
30. Rivan G.M. Diet and Syndrome X. *Cur Altheroscler Rep* 2000;2:6:503-507
31. Tuomilehto J., Lindstrom J., Ericson J. Prevention of type-2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.

## Гипертензивная болезнь, ассоциированная с метаболическим синдромом - нозология или симптом?

Н.С. Кузнецов, АА. Сюрин, Е.Н. Кириленко.

В статье освещены современные научные представления об этиологии, патогенезе и клинике артериальной гипертензии (АГ), ассоциированной с метаболическим синдромом (МС), и ее отличия от эссенциальной гипертензии (ЭГ). На основе анализа генетических, патогенетических и клинических данных авторы приходят к выводу, что АГ, ассоциированная с МС, в отличие от ЭГ, может рассматриваться как один из компонентов МС, а не как самостоятельная нозологическая единица

Ключевые слова: метаболический синдром, эссенциальная гипертензия, симптоматическая артериальная гипертензия.

Hypertensive disease associated with metabolic syndrome-nosology or symptom?

*N.S. Kuznetsov, AA. Syurin, E.N. Kirilenko.*

The article throws light upon a modern scientific conception about aetiology, pathogenesis and clinic of the arterial hypertension associated with the metabolic syndrome and how it differs from the essential hypertension. Based upon the analysis of the genetic, pathogenesis and clinical facts and data the author arrives at the conclusion that the arterial hypertension associated with the metabolic syndrome in contrast to the essential hypertension may be considered as one of the components of the metabolic syndrome and be attributed to the symptomatic arterial hypertension.

Key words: metabolic syndrome, essential hypertension, symptomatic arterial hypertension.