

Метаболический синдром (гастроэнтерологические аспекты)

С.В. Ефремова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ,
ФГБУ «Объединенный санаторий «Подмосковье» УД Президента РФ

Метаболический синдром является одной из актуальных проблем современной медицины не только в связи с его растущей распространенностью в популяции как взрослого, так и подросткового населения, но и его значимостью как медико-социальной проблемы.

На современном этапе расширяется список составляющих метаболического синдрома. Проведение направленной и структурированной патогенетической терапии симптомокомплекса поможет снизить полипрагмазию и повысить комплаентность.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, висцеральная жировая ткань, лептин, неалкогольная жировая болезнь печени, метформин, антигипертензивная терапия.

Metabolic syndrome is one of the actual problems of modern medicine not only because of its growing extension in both adult and adolescent population but also because of its importance as a medico-social problem.

Nowadays the list of metabolic syndrome components is getting wider. Directed and structured pathogenic therapy of symptomocomplex can decrease polypramasia and increase compliance.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, visceral fatty tissue, leptin, nonalcoholic fatty disease of the liver, metphormin, antihypertensive therapy .

Метаболический синдром (МС) – это собирательное понятие, которое объединяет группу заболеваний или патологических состояний, имеющих в основе своего развития инсулинорезистентность (ИР). Он встречается почти у каждого пятого среди взрослого населения развитых стран [13]. При этом частота МС с незначительным отставанием параллельна распространенности ожирения в популяции. Еще в 90-е годы считалось, что МС является уделом людей преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако ряд недавних исследований свидетельствует о том, что за последние два десятилетия наблюдается устойчивый рост МС среди подростков и молодежи различных стран мира [4]. По последним сведениям, его распространенность у данной категории населения составляет около 10%, увеличиваясь при выраженном ожирении [13].

Большое внимание к МС объясняется его неблагоприятным влиянием на общий прогноз жизни. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с МС повышен в 3–4 раза [13]. Многие современные исследователи вообще рассматривают МС как прелюдию сахарного диабета [4]. Доказана взаимосвязь между ИР и заболеваниями органов пищеварения [3, 10, 11] и репродуктивной функцией [16].

Частота распространенности и высокий риск развития осложнений МС требуют проводить раннюю его диагностику, так как данный синдром является обратимым, и чем раньше начато лечение, тем лучше результат. На практике больные с МС обращаются к врачам различных специальностей, и они часто назначают фармакотерапию, направленную на отдельные компоненты МС, не акцентируя внимание на необходимость снижения массы тела и не воздействуя на ключевое звено патогенеза – ИР. Закономерным следствием многокомпонентности МС нередко является полипрагмазия, что также снижает эффективность фармакотерапии.

Первые сообщения о МС появились в 1922 г., когда Г.Ф. Ланг обратил внимание на наличие связи артериальной гипертензии (АГ) с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель отметили частое сочетание АГ с ожирением, гиперхолестеринемией и гиперурикемией [15]. В дальнейшем упоминание МС известно под названиями:

1. Метаболический трисиндром [Camus J., 1966].
2. Полиметаболический синдром [Avogaro P., 1965].
3. Синдром избытка [Mehnert A., 1968].
4. Синдром X [Reaven G., 1988].
5. Смертельный квартет [Kaplan J., 1989].
6. Метаболический синдром [Hanefeld M., 1991].
7. Гормональный метаболический синдром [Bjorntorp P., 1991].
8. Синдром инсулинорезистентности [Haffner S., 1992].
9. Смертельный секстет [Enzi G., 1994].
10. Метаболический сосудистый синдром [Hanefeld M., 1997].
11. Синдром Z (синдром обструктивного ночного апноэ) [10].

Согласно сведениям литературы, метаболический синдром включает в себя следующие симптомы и проявления:

- абдоминально-висцеральное ожирение,
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемию,
- дислипидемию,
- артериальную гипертензию (артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст.),
- нарушение толерантности к глюкозе или ранее диагностированный сахарный диабет 2-го типа (СД 2),
- ранний атеросклероз/ИБС,
- нарушение гемостаза,
- гиперурикемию и подагру,
- микроальбуминурию,

Таблица

**Определение метаболического синдрома у лиц белой расы
Международной федерацией диабета (2005)**

Компоненты МС	Показатели
Общее ожирение	Индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$
Абдоминальное ожирение	Окружность талии $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин, $\geq 80 \text{ см}$ у женщин
Дислипидемия	Триглицериды $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ и /или липопротеиды высокой плотности $< 1,29 \text{ ммоль/л}$ или специфическое лечение данного нарушения
Артериальная гипертензия	$\geq 130/85 \text{ мм рт.ст.}$ и выше или антигипертензивная терапия
Нарушение углеводного обмена	Глюкоза в плазме натощак $\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$ или сахарный диабет 2-го типа

- гиперандрогению.

В последние годы предполагается включать в качестве составляющих синдрома также синдром обструктивного апноэ сна, поликистоз яичников, неалкогольную жировую болезнь печени [4, 10, 12, 14].

В 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому представлены новые критерии МС (см. таблицу).

Абдоминальное ожирение — основной критерий диагностики в сочетании с 2 из 3 следующих факторов: дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена.

Патофизиологическим звеном, объединяющим комплекс различных нарушений, развивающийся на фоне МС, является резистентность к инсулину [1, 7, 8, 12, 13, 21]. ИР развивается в результате дефекта рецепторов к инсулину в инсулинозависимых тканях (скелетная мускулатура, жировая ткань, печень), нарушения транспорта глюкозы в клетку на пострецепторном уровне и изменения внутриклеточного метаболизма глюкозы [5, 15, 18].

Резистентность к инсулину приводит к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных или неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани в портальную вену, что в сочетании с повышенным содержанием глюкозы в крови дает дополнительное количество субстрата для синтеза триглицеридов в печени.

ИР и ожирение имеют тесную взаимосвязь [15]. Установлено, что гиперинсулинемия (ГИ), ИР и другие метаболические нарушения, связанные с ожирением, наблюдаются при определенном характере распределения жира в организме. Именно центральный, или абдоминальный, тип ожирения, при котором “бурый” жир преимущественно аккумулируется в брыжейке и сальнике, является предиктором развития СД 2-го типа и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости в отличие от ожирения другой локализации с отложением “белого” жира [13].

ГИ, имеющая место при ИР, приводит к нарушению фибринолитической активности крови, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИАП-1). Данные изменения могут предрасполагать к развитию и прогрессированию атеросклероза [15].

В развитии и прогрессировании ожирения и распределения жировой ткани принимает участие целый ряд гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, периферических эндокринных желез. Вовлечение в патогенез ожирения этих гормонов возможно как первично, так и вторично.

При ИР инсулин проникает в область гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ). КТРГ запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. При этом усиливается секреция аденокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина в гипофизе и снижается секреция гормона роста (ГР) и тиреотропного гормона. Под воздействием повышенной стимуляции АКТГ усиливается продукция кортизола надпочечниками.

Перераспределение жира с преимущественным отложением в абдоминальной области, возможно, определяется изменением метаболизма глюкокортикоидов в жировой ткани. Кортизол, по-видимому, оказывает только местное действие на жировую ткань, при этом не увеличивается его концентрация в крови. Он стимулирует дифференцировку стромальных клеток в адипоциты и накопление липидов внутри клетки, а также вызывает перераспределение жировой ткани в брюшной полости и верхней половине туловища по андройдному типу [15].

Повышение секреции КТРГ может приводить к нарушению секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышает уровень первого в преовуляторный период и снижает секрецию последнего, что вызывает нарушение менструального цикла и развитие гирсутизма. При снижении массы тела наблюдается нормализация менструальной функции [15, 16]. Изменения менструального цикла при ожирении наступают вследствие изменения функции гипоталамо-гипофизарной системы и не связаны с первичной патологией яичников. У больных ожирением также повышается уровень свободных андрогенов, что влияет на обмен эстрогенов. Повышение уровня активных эстрогенов может приводить к увеличению частоты развития рака эндометрия, наблюдаемого при ожирении [15].

Снижение ГР при ожирении, по-видимому, обусловлено гиперинсулинемией и нарушением норадренергической, дофаминергической и серотонинергической регуляции. ГР обладает мощным липолитическим действием, при снижении его уровня происходит перераспределение жира с преимущественным накоплением его в абдоминальной области. ГР обладает выраженным жиромобилизующим действием. Введение животным соматостатина, подавляющего секрецию ГР в гипофизе, приводит к снижению секреции инсулина в поджелудочной железе. При снижении массы тела функция ГР восстанавливается.

Висцеральная жировая ткань расценивается многими учеными как самостоятельный эндокринный орган в связи с тем, что в адипоцитах синтезируется большое количество гормонально-активных веществ. К ним относятся лептин, резистин, СЖК, фактор некроза опухоли α , инсулиноподобный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены [15].

Лептин – гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани [4, 10, 15], он регулирует чувство насыщения, передавая в мозг информацию об энергетических запасах, и активизирует гипоталамические центры, регулирующие аппетит. Лептин снижает уровень гипоталамического гормона нейрпептида Y, который повышает аппетит и способствует увеличению массы висцерального жира. В эксперименте *in vitro* показано, что лептин снижает содержание в клетке жирных кислот и триглицеридов, таким образом оказывая благоприятное влияние на ИР и гемостаз глюкозы. Ряд исследований показал, что лептин обладает способностью тормозить действие инсулина на глюконеогенез в печени путем влияния на активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза [18]. В других работах [20] было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина – субстрата инсулинового рецептора в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы. При ожирении выявляется повышение секреции лептина, однако утрачивается его способность к регуляции аппетита. Вероятно, при ожирении снижается чувствительность гипоталамических центров к лептину и развивается лептинорезистентность. Лептин, помимо регуляции аппетита, оказывает значительное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось с вовлечением периферических эндокринных желез – коры надпочечников и щитовидной железы [15].

ФНО- α рассматривается также как регулятор жирового обмена [1, 10, 15]. ФНО- α был открыт в 1985 г. как вещество, вызывающее геморрагический некроз опухоли. Дальнейшие исследования ФНО- α показали его способность участвовать в регуляции метаболических процессов: так, он способствует снижению активности липопротеинкиназы жировой ткани, что приводит к снижению количества жира, а также участвует в передаче информации в гипоталамус о состоянии жировых запасов [15].

Таким образом, ожирение может быть первопричиной МС и приводить к ИР или, наоборот, развиваться вследствие уже существующей ИР. В развитие и прогрессирование ожирения вносят определенный вклад состояние ЦНС, активность некоторых нейрогормональных систем в гипоталамо-гипофизарной оси, деятельность периферических желез внутренней секреции, гормоны висцеральной жировой ткани. Степень выраженности ожирения и клиническая картина заболевания определяются также генетическими и внешнесредовыми факторами.

Известен ген инсулиновых рецепторов, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена. Описаны редкие моногенные синдромы, сопровождающиеся ИР, которые ассоциируются с мутациями гена рецепторов к инсулину. Тип А ИР характеризуется триадой симптомов: ИР, *acanthosis nigrica* (папиллярно-пигментная липодистрофия кожи) и гиперандрогения. При этом типе ИР также часто встречается поликистоз яичников. Этот синдром чаще наблюдается у высоких молодых женщин со склонностью к гирсутизму и нарушению репродуктивной функции. При нем снижено абсолютное число рецепторов к инсулину.

ИР типа В обусловлена наличием антител, блокирующих инсулиновые рецепторы. Клиническая картина проявляется артралгией, алопецией, увеличением слюнных желез, протеинурией и наличием антител к ДНК и клеточным ядрам. Этот тип ИР чаще встречается у пожилых женщин с иммунной патологией.

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, являются избыточное употребление пищи, содержащей жиры [15], и низкая физическая активность [1, 15].

Большинство людей отдают предпочтение жирной пище, что обусловлено ее лучшими вкусовыми качествами по сравнению с белковыми и углеводистыми продуктами [10, 15]. В основе накопления жира в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы (1 г жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы – по 4 ккал), поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

Снижение физической активности – второй по значимости после переизбытка фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР [1, 15].

Существуют прямые и не прямые методы, позволяющие определить ИР. Наиболее информативным является зугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (ЭГК) [5, 15]. Однако его использование проблематично из-за инвазивности и высокой стоимости. В связи с этим определение ИР проводится путем расчетных математических моделей: «минимальная модель» НОМА (Homeostasis Model Assessment) – математическое моделирование гомеостаза глюкозы; индекс CARO (оценка отношения концентрации глюкозы в плазме венозной крови к уровню иммунореактивного инсулина натощак) [5, 6, 12, 16].

В течение последнего десятилетия в связи с большой распространенностью особое внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Ведущую роль в патогенезе развития НЖБП играет инсулинорезистентность. Международная классификация болезней (МКБ-10) не содержит соответствующего раздела. НЖБП как самостоятельная нозологическая единица подразделяется на следующие стадии:

- стеатоз печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- фиброз;
- цирроз печени;
- возможное развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени [11].

При ожирении заболевание встречается в 55–74% случаев, при морбидных формах частота его возрастает до 70–93%. Стеатоз печени и НАСГ развиваются соот-

ветственно у 95 и 36% больных с ИМТ более 35 кг/м². В последние годы наблюдается тревожная тенденция к увеличению частоты НЖБП среди детей. НЖБП встречается примерно у 2–3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением [3].

Современная модель патогенеза НЖБП представлена теорией «двух ударов», обуславливающих развитие гепатостеатоза («первый удар») и последующее формирование под влиянием патологических факторов неалкогольного стеатогепатита («второй удар») [3, 7, 10]. Начальный этап развития заболевания – «первый удар» – накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов связан в первую очередь с ИР печени, характеризующейся гиперинсулинемией (ГИ) в крови воротной вены. ГИ вызывает повышенный липолиз, неконтролируемый глюконеогенез, влияет на функцию митохондрий.

Интенсивный липолиз, особенно в условиях избыточного отложения висцерального жира, приводит к повышенной продукции свободных жирных кислот (СЖК), которые вследствие анатомо-топографических особенностей поступают через систему воротной вены в печень. Повышению образования СЖК способствует их неадекватная эстерификация, а также снижение активного захвата и последующая задержка СЖК в адипоцитах, что приводит к отложению в печени избытка триглицеридов. О жировой дистрофии печени говорят, когда количество липидов превышает 5% от ее массы, при НЖБП содержание жира может достигать 40% от массы печени.

Последствия избыточной продукции СЖК сводятся к нарушению компенсаторного окисления их с образованием метаболитов, оказывающих липотоксическое действие на печень. Показано, что избыточное накопление висцерального жира положительно коррелирует с содержанием триглицеридов в печени и снижением чувствительности гепатоцитов к инсулину. Увеличение доставки СЖК усугубляет гепатическую ИР и способствует синтезу и секреции печенью ЛПОНП.

Гиперинсулинемия стимулирует избыточный липогенез *de novo*, так как инсулин может стимулировать ферменты липогенеза через фактор транскрипции, регуляторно связывающий стерол протеин-1с (SREBP-1с) даже в условиях ИР. Активация SREBP-1с, индуцированная ГИ, увеличивает активность малонил-КоА, тормозящего окисление СЖК, таким образом способствуя накоплению триглицеридов в печени.

При стеатозе печени снижается устойчивость гепатоцитов к действию повреждающих факторов. Факторами, вызывающими воспалительный процесс, считают нарушение метаболизма и окисления липидов в клетках, токсическое действие избытка СЖК, а непосредственными причинами гибели гепатоцитов и активизации фиброза – перекисное окисление липидов (ПОЛ), оксидативный стресс, цитокиновый ответ и индукцию Fas-лигандов.

Появляется все больше научных данных, свидетельствующих о ведущей роли в этом процессе повреждения и дисфункции митохондрий, приводящих к повышению продукции реактивных форм кислорода (РФК), которые участвуют в реализации механизмов оксидативного стресса. РФК вызывают активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда, прямое цитотоксическое действие на гепатоциты, активируют их апоптоз.

ПОЛ индуцирует образование ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , тканевый активатор роста b, интерликин-8, и приводит к некрозу клеток и формированию гигантских митохондрий. Альдегиды – продукты ПОЛ (4-гидроксинафенал и малондиальдегид) – способны активизировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов.

Не совсем ясным остается понимание взаимосвязи развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР. В начале жир накапливается в цитоплазме гепатоцитов, оттесняя ядро к периферии клетки. Это является причиной миграции лейкоцитов: сначала нейтрофилов и макрофагов, а затем и лимфоцитов – запускается хроническое воспаление, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования жировой дистрофии до стеатогепатита и фиброза печени [7].

Диагноз НЖБП устанавливается после исключения злоупотребления алкоголем в анамнезе. В настоящее время существует ряд маркеров чрезмерного употребления алкоголя [3, 11]. Два из них – наличие трансферрина, частично лишённого сиаловых кислот, и митохондриального изофермента АСТ – оказались более чувствительными и специфичными, чем обычно используемые маркеры, например, γ -глутамилтрансфераза (ГГТП), средний эритроцитарный объем, активность АсАТ и АлАТ. Необходимо исключить также вирусные гепатиты, нарушения обмена меди и железа, лекарственные поражения печени [11].

Жировой фиброз печени является понятием морфологическим, поэтому логичным критерием его постановки являлась бы биопсия печени с исследованием морфологии биоптата. Однако использование морфологических критериев диагностики жировой дистрофии печени остается вопросом дискуссионным и клиническая диагностика на сегодняшний день базируется на характерных УЗ-признаках:

- повышение эхогенности паренхимы печени;
- диффузная неоднородность паренхимы печени;
- стертость (нечеткость) сосудистого рисунка;
- затухание УЗ-луча;
- незначительная или умеренная гепатомегалия.

Повышение уровня сывороточных трансаминаз не более 3–5 норм расценивается как стеатогепатит. Более характерно преобладание АлАТ над АсАТ. Если же соотношение АсАТ/АлАТ более 2, это рассматривается как неблагоприятный прогностический признак с возможностью трансформации стеатогепатита в фиброз и цирроз печени.

Повышение ГГТП может быть как изолированным, так и сочетающимся с повышением щелочной фосфатазы (ЩФ). Обычно это рассматривается как холестаза. Уровень трансаминаз не превышает 2 норм. Гипербилирубинемия за счет прямой фракции отмечается менее чем у 1/4 больных и не превышает 2 норм [11].

Ведущую роль в лечении пациентов с метаболическим синдромом играет изменение стиля жизни – характера питания и оптимальной физической активности, умеренное, постепенное снижение массы тела (на 0,5–1 кг в неделю) на фоне гипокалорийной диеты, снижение потребления жира. Резкое похудение может привести к

ухудшению течения заболевания вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [3].

В настоящее время препараты, устраняющие инсулинорезистентность, представлены двумя группами: бигуаниды и тиазолидиндионы (глитазоны). Механизм действия бигуанидов обусловлен торможением повышенной продукции глюкозы печенью вследствие подавления процессов глюконеогенеза, а также увеличением на 20–40% чувствительности к инсулину периферических тканей за счет активизации переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4), благодаря чему глюкоза легче транспортируется в мышечную и жировую ткань. Наконец, бигуаниды в определенной степени снижают всасывание углеводов в тонкой кишке, обладают анорексигенным свойством [5, 6, 10]. Среди бигуанидов единственным, самым безопасным с точки зрения развития лактат-ацидоза является метформин. Метформин не стимулирует секреции инсулина β -клетками, а поэтому не вызывает гипогликемий и прибавки массы тела [6]. Кроме того, метформин оказывает кардиопротективное действие, которое связано с позитивным влиянием препарата на липидный обмен, функцию эндотелия, сосудистую реактивность, систему гемостаза и реологию крови [15, 16, 17]. Есть сведения, что он снижает риск развития колоректального рака, рака печени, поджелудочной железы [2].

Препараты группы тиазолидиндионов (ТД) повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках [5, 6, 15]. Серьезными побочными действиями ТД являются задержка жидкости, прибавка массы тела и прогрессирование сердечной недостаточности любого функционального класса [6]. Это ограничивает их назначение.

Наиболее важной в лечении метаболического синдрома является антигипертензивная терапия, так как артериальная гипертензия является одним из важнейших звеньев МС [15]. Оценкой эффективности антигипертензивной терапии в плане снижения сердечно-сосудистых осложнений может быть только достаточно низкий уровень целевого АД. Согласно Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии, разработанным экспертами ВНОК (2004 г.), целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт.ст., при наличии СД – не выше 130/80 мм рт.ст.

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемиа, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные препараты являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся в лечении артериальной гипертензии при МС [15].

Механизм антигипертензивного действия данного класса препаратов до сих пор остается не вполне понятным. Различают “ранние” и “поздние” гипотензивные эффекты диуретиков. Сразу после назначения лекарства из-за уменьшения реабсорбции натрия и воды АД снижается из-за уменьшения объема внеклеточной жидкости, приводящего к падению венозного возврата и уменьшению сердечного выброса. В то же время отмечается незначительный рост ОПСС, активация ренин-

ангиотензиновой системы [15]. По данным Российской многоцентровой программы МИНОТАВР, эффективная концентрация индапамида ретард 1,5 мг в сутки. Рекомендуемая доза гидрохлортиазида (ГХТ) 12,5 мг в сутки. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении ГХТ в дозе 25 мг в сутки. Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) могут вызвать НТГ, глюкозурию и развитие некетонемической комы. Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен недостаточно изучено, и к настоящему времени нет убедительных сведений об их неблагоприятном метаболическом действии.

Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы диктует необходимость применения β -блокаторов. Тем более что у больных с МС, как это было показано рядом исследований, гораздо раньше формируется ГЛЖ, которая является важным фактором риска внезапной смерти вследствие развития тяжелых нарушений ритма сердца. В таких случаях β -блокаторы могут служить средством не только антиаритмической терапии, но и профилактики развития нарушений ритма сердца.

Высокоселективные β_1 -блокаторы доказали не только метаболически нейтральное, но и достоверное позитивное действие на липидный и углеводный обмен в виде достоверного снижения уровня МГ и тенденции к улучшению показателей ГТТ, снижению ИР у больных с МС и СД 2-го типа.

Таковыми препаратами в настоящее время являются бисопролол, небиволол, метопролол и некоторые другие.

Бисопролол относится к липофильным (амфифильным) β -блокаторам, т.е. растворяется как в жирах, так и в воде. Липофильность бисопролола определяет его кардиопротективное действие, а учитывая пролонгированное действие бисопролола, его можно назначать 1 раз в день, что значительно повышает комплаентность больных.

Блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция, являются гетерогенной группой препаратов с достаточно широким спектром влияния на сердечную мышцу, функцию синусового узла, атриовентрикулярную проводимость, тонус периферических сосудов и коронарное кровоснабжение.

В качестве гипотензивных средств используются фенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и дигидропиридины (нифедипин, фелодипин, исрадипин, лаципин, амлодипин и др.). Последние характеризуются наиболее выраженной вазолатирующей активностью и минимальным влиянием на проводящую систему сердца и функцию синусового узла, и из всех кальциевых антагонистов именно они наиболее широко используются в качестве антигипертензивных препаратов [15].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) обладают целым рядом преимуществ, позволяющих говорить о них как о наиболее приемлемых лекарственных средствах для лечения АГ у больных СД 2-го типа и МС.

В основе гипотензивного действия ингибиторов АПФ лежит блокада РААС, активация которой у больных СД 2-го типа является одним из основных звеньев патогенеза АГ. Кроме того, известно, что ангиотензин II

влияет самым непосредственным образом на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота. При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Применение ингибиторов АПФ может разорвать этот порочный круг и, таким образом, улучшить функцию эндотелия. Ингибиторы АПФ оказывают выраженное нефропротективное действие.

Высокая эффективность и безопасность ингибиторов АПФ у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа была подтверждена многочисленными крупномасштабными исследованиями. Например, исследование CAPPP, целью которого было сравнение эффективности терапии диуретиками с β -блокаторами и ингибитора АПФ каптоприла у пациентов с артериальной гипертензией. У 717 пациентов, включенных в исследование CAPPP, имелся сахарный диабет, из них 337 пациентов получали каптоприл в дозе 50–100 мг 1–2 раза в сутки, 380 – терапию диуретиками и /или β -блокаторами. На фоне назначения каптоприла отмечено снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности на 41%, инфаркта миокарда на 66% и других сердечно-сосудистых осложнений на 33% по сравнению с аналогичными показателями при терапии диуретиками и β -блокаторами. Кроме того, при назначении каптоприла частота возникновения сахарного диабета была на 21% меньше, чем в группе альтернативной терапии. В исследовании HOPE на фоне добавления рамиприла в дозе 10 мг в сутки к уже подобранной терапии у больных с сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений было отмечено снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности на 24%, инфаркта миокарда на 22%, нефропатии на 24%, мозгового инсульта на 33%.

Одним из наиболее используемых ингибиторов АПФ является периндоприл. Периндоприл относится к липофильным препаратам и проходит биотрансформацию в печени до активного соединения периндоприлата. Этот механизм позволяет обеспечить мягкий и плавный гипотензивный эффект. Важным отличием препарата является то, что он не снижает АД у лиц с его нормальным уровнем. Он обеспечивает равномерный гипотензивный эффект на протяжении суток, не изменяя естественного ритма колебаний АД, не вызывает постуральной гипотонии и компенсаторного увеличения частоты сердечных сокращений. В ходе российской многоцентровой программы ПРИЗ была подтверждена хорошая гипотензивная эффективность и переносимость периндоприла, в частности, у больных с ожирением и сахарным диабетом [15].

Следующей группой препаратов являются антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА). Механизм антигипертензивного действия АРА заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Считается, что именно такое воздействие на РААС позволяет достигнуть наиболее специфичной и поэтому полной ее блокады. Не так давно было обнаружено, что образование ангиотензина II может осуществляться, помимо основного пути, в котором ключевую роль играет АПФ, и другими способами, в которых участвуют химаза, хи-

мотрипсинчувствительный ангиотензин II – продуцирующий энзим, катепсин G, тканевый активатор плазминогена, тонин. Поэтому ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде РААС, в то время как воздействие на рецепторы, через которые осуществляется действие ангиотензина II, позволяет практически полностью блокировать действие этого гормона.

Кроме того, при селективной блокаде рецепторов ангиотензина II 1-го типа, активация которых вызывает такие “вредные” эффекты, как вазоконстрикция, задержка жидкости и воды, повышение симпатической активности и усиление клеточного роста, циркулирующий ангиотензин II, продуцируемый в повышенной концентрации, взаимодействует с рецепторами ангиотензина II 2-го типа, стимуляция которых, как было недавно установлено, приводит к активации антипролиферативных процессов и ингибированию клеточного роста, апоптоза, дифференциации и вазодилатации, что может еще более усиливать гипотензивный эффект данного класса препаратов.

Еще одно отличие АРА от ингибиторов АПФ – они не влияют на брадикининую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина [15]. На основании результатов проведенного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования SCORE (Study on Congnition and Prognosis in the Elderly) с применением кандесартана в дозе 16 мг в сутки определено не только снижение артериального давления и повреждения органов-мишеней, но и уменьшение риска всех инсультов на 24%, смертельных инсультов на 28%, риска значимых сердечно-сосудистых осложнений на 32,1%, общей смертности на 27% [15].

Из группы агонистов имидазолиновых рецепторов наиболее популярным препаратом является представитель 3-го поколения симпатолитиков – моксонидин [1,15]. Моксонидин относится к агонистам имидазолиновых рецепторов I типа. Имидазолиновые рецепторы I типа были идентифицированы в вентролатеральной зоне продолговатого мозга, которая является ключевым центром регуляции потока симпатических импульсов из ЦНС и тем самым центром поддержания АД [15].

Препарат можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, включая сердечные гликозиды, другие антигипертензивные средства, например, диуретики, СПП, принимаемые перорально. В исследовании, проводившемся с использованием препаратов, представляющих каждую из указанных выше групп (дигоксин, гидрохлортиазид, глибенкламид), не выявлено значительного фармакокинетического взаимодействия. В то же время моксонидин может усиливать действие седативных и снотворных препаратов. Седативное действие бензодиазепинов при одновременном приеме моксонидина слегка усиливается. Ввиду отсутствия достаточного клинического опыта следует избегать приема моксонидина вместе с алкоголем и трициклическими антидепрессантами.

Важной особенностью действия моксонидина, помимо его основного антигипертензивного эффекта, является снижение ИР. Последнее обусловлено тем, что данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров,

уменьшению содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных (тип II В) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ и повышению уровня ХС ЛПВП.

Следующей группой препаратов антигипертензивной терапии являются α -адреноблокаторы (α -АБ), способные снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмен. Однако применение α -АБ может вызвать постуральную гипотензию, в связи с чем целесообразно их комбинировать с приемом β -адреноблокаторов.

В настоящий момент наиболее рациональной формой лечения пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом является комбинированная антигипертензивная терапия, обладающая целым рядом преимуществ по сравнению с монотерапией:

- при назначении рациональных комбинаций происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия, что приводит к значительному усилению антигипертензивной активности (при использовании малых доз);

- на фоне применения рациональных комбинаций уменьшается число побочных эффектов и улучшается переносимость лечения как за счет того, что дозы препаратов в назначаемых комбинациях невелики, так и вследствие того, что при грамотном подборе комбинации одно из лекарств “противостоит” побочным эффектам другого, и наоборот;

- комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Назначая комбинированную терапию, следует иметь в виду, что ее преимущества, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. К ним относятся сочетания ингибиторов АПФ или АРА с антагонистами кальция; ингибитор АПФ с агонистами I₂-имидазолиновых рецепторов; диуретиков с ингибиторами АПФ или АРА; α - и β -блокаторов, β -блокаторов и антагонистов кальция (дигидропиридинового ряда).

К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней холестерина и триглицеридов, но и наличия или отсутствия ИБС и других основных факторов риска.

Существуют 6 основных групп гиполипидемических препаратов: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, пробукол, никотиновая кислота и её производные и ингибитор абсорбции холестерина – эзетимиб [15].

В настоящее время стандартизированного подхода к медикаментозному лечению НЖБП не существует [3, 11]. Так как в основе патогенеза НЖБП лежит ИР, то необходимо назначение бигуанидов или тиазолидиндионов. В литературе описано назначение при НЖБП гепатопротекторов [11], антиоксидантов [3], препаратов

урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов [10].

Я надеюсь, что настоящей обзор литературы, посвященный метаболическому синдрому, поможет лучше понять его, своевременно диагностировать и выбрать адекватную комбинацию фармакологических препаратов.

Литература

1. Адашева Т.В., Демичева О.Ю. // *Лечащий врач*. – 2003, № 10. – С. 12–14.
2. Берштейн Л.М. // *Сахарный диабет*. – 2010, № 3. – С. 4–5.
3. Бирюкова Е.В. // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. – 2010, № 3. – С. 34–39.
4. Бутрова С.А., Дзогоева Ф.Х. // *Ожирение и метаболизм*. – 2004, № 1. – С. 11–12.
5. Былова Н.А., Дзидзария М.И. // *Сердечная недостаточность*. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 178–181.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. Практическое руководство для врачей*. – г. Москва. «Дипак». – 2010. – С. 18–19.
7. Драпкина О.М. // *Справочник поликлинического врача*. – 2008, № 3. – С. 77–78.
8. Еришова Е.В., Колесникова Г.С., Бутрова С.А. // *Ожирение и метаболизм*. – 2004, № 1. – С. 34.
9. Кононенко И.В., Смирнова О.М. // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 18, № 14. – С. 894.
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения*. г.Москва. – 2009. – С. 3, 7–19, 22–33, 65–74, 90–94, 118–124.
11. Маев И.В., Дичева Д.Т. // *Гастроэнтерология (приложение к Consilium medicum)*. – 2007, №2. – С. 6–8.
12. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. // *Вестник репродуктивного здоровья*. – 2008, № 3–4. – С. 8–12.
13. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. *Гарбузова М.А.* // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 692–694, 697.
14. Ткаченко Е.И., Успенский Ю. П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2008, № 2, С. 92–93.
15. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*, Москва «Медиа-Медика». – 2008. – С. 7, 15–16, 63–67, 110–111, 135–138, 169–178, 183–185, 209–212, 225–228, 252–254, 262–264, 266–269.
16. Чеботникова Т.В., Холодова Ж.П. *Синдром поликистозных яичников*. Москва. – 2008. – С. 6, 12–13, 27–28, 42–43.
17. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б., Суницина Е.Н., Танаева Е.Г., Балтаева Р.У. // *Лечащий врач*. – 2009, № 2. – С. 2–4.
18. Grundy Scott M., Cleeman James I., Daniels Stephen R. *Circulation*. – 2005. – Vol. 3, № 112. – P. 2735–2745.
19. Miller G., Ertl J., Gerl M., Preibisch G. J. *Biol Chem*. – 1997. – Vol. 272. – P. 10585–10593.
20. Weigle DS et al. *Ann Endocrinol (Paris)*. – 1997. – Vol. 58. – P. 132–136.
21. Zimmet P., Alberti G., Kautman F., Tajima N. *Diabetes Voice*. – 2007. – Vol. 52, выпуск 4. – P. 1798–1800.