

Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции

Кириченко Л. Л.¹, Овсянников К. В.^{1*}, Федосеев А. Н.², Шкляр А. М.¹, Королев А. П.²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет; ²Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства на базах ГКБ № 36, КБ № 85 ФМБА России. Москва, Россия

Метаболический синдром (МС) привлекает все больше внимания клиницистов благодаря росту распространенности, а также неблагоприятному прогнозу для пациентов. Среди разнообразных нарушений, входящих в состав МС, одно из центральных мест занимает эндотелиальная дисфункция. Ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при МС трудно переоценить. В связи с этим, эффективная терапия, направленная на восстановление функции

эндотелиальных клеток, является патогенетически обоснованным лечением пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия.

Поступила 23/11-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 85-89

Metabolic syndrome as a clinical manifestation of endothelial dysfunction

Kirichenko L. L.¹, Ovsyannikov K. V.^{1*}, Fedoseev A. N.², Shklyarov A. M.¹, Korolev A. P.²

¹Moscow State Medico-Stomatological University; ²Institute of Post-diploma Education, Russian Federal Medico-Biological Agency, City Clinical Hospital No. 36, Clinical Hospital No. 85. Moscow, Russia

Metabolic syndrome (MS) has recently gained more clinical attention due to its increasing prevalence and association with adverse prognosis. One of the main pathological features of MS is endothelial dysfunction. It plays a key role in the development of cardiovascular MS complications. Therefore, effective therapy aimed at the normalization of endothelial

function should be a part of pathogenetic management of MS patients.

Key words: Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, arterial hypertension.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 85-89

Уже почти 100 лет практические врачи отмечают тесную связь между нарушениями жирового, углеводного, пуринового обменов, артериальной гипертензией (АГ) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В отечественной литературе на взаимосвязь этих состояний в разные годы указывали Ланг Г.Ф., Мясников А.Л., Тареев Е.М. В 1981г Henefeld M. и Leonhardt W. предложили использовать термин “метаболический синдром” (МС), подчеркивая тем самым важность сочетания этих неблагоприятных факторов на прогноз для жизни больного. В 1988г Reaven G. описал этот симптомокомплекс под названием “синдром X”, включив в него гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ), понижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и АГ. В 1989г Kaplan N. усилил интерес медиков к этой проблеме красивым термином “смертельный квартет”, обратив внимание на один из важнейших клинических признаков — абдоминальное ожирение (АОж).

Взаимосвязь между нарушениями обмена, Ож и АГ широко освещена в различных современных литературных источниках. При этом общей точки зрения на первопричину развития МС нет, как нет и его однозначного определения. МС обычно определяется как сочетание ≥ 3 следующих признаков (Национальный институт здоровья США, 2001г.):

- большой окружности талии (ОТ) — у мужчин > 102 см, у женщин > 89 см;
 - высокого уровня ТГ ($> 1,69$ ммоль/л);
 - низкого содержания ХС ЛВП ($< 1,04$ ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин);
 - высокого уровня тощакковой глюкозы ($> 6,1$ ммоль/л);
 - повышенного артериального давления (АД) — систолическое АД (САД) > 135 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) > 85 мм рт.ст.
- Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) использует другое определение:
- обязательное наличие диабета (СД) или резистентности к инсулину (ИР);
 - высокое отношение ОТ и окружности бедер (ОБ);
 - высокие ТГ или низкий ХС ЛВП;
 - высокое АД;
 - высокая скорость экскреции альбумина с мочой.

Отсутствие однозначного определения МС, наличие многочисленных дополнительных критериев диагностики позволило многим авторам рассматривать это состояние как совокупность хорошо известных ранее групп риска ССЗ [2]. Однако следует заметить, что ни одно из предложенных определений не обходится без Ож и АГ.

Ож является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. [6]. По данным ВОЗ в мире насчитывается > 250 млн. человек, страдающих

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: kvovsn@gmail.com

Тел./факс: (495)324-45-86

[*Кириченко Л. Л. — заведующий кафедрой терапии № 2 ФПДО, ¹Овсянников К. В. — доцент кафедры терапии № 2 ФПДО, ²Федосеев А. Н. — профессор кафедры внутренних болезней, Шкляр А. М. — врач-терапевт ГКБ № 36, Королев А. П. — зав. отделением терапии КБ № 85 ФМБА России].

Ож. В США > 50 % населения имеют избыточную МТ (ИзМТ), из них явное Ож диагностируется у 35 % женщин и 31 % мужчин [3]. В Европе частота распространения Ож достигает: 20 % в Швейцарии, Болгарии, Италии, Франции, Испании; 30 % в Германии, Финляндии, Великобритании и 40 % в Румынии [4]. При этом отмечается неуклонный рост числа таких больных, что позволило ВОЗ в 1997г назвать Ож “новой неинфекционной эпидемией 21 века”. Несмотря на то, что не последнюю роль в развитии Ож играет наследственность и генотип, нарастающий рост количества людей с ИзМТ заставляет рассматривать в качестве первоисточника Ож факторы внешней среды [1]:

- низкую физическую активность (НФА), гиподинамию, характерную для людей развитых стран;
- избыточное потребление высококалорийной пищи, что не в последнюю очередь связано с продвижением определенных продуктов на рынке;
- нарушение режима питания, в основном за счет избыточного потребления пищи в вечернее и ночное время.

Диагностика Ож не так проста, как кажется сначала. Для установления факта Ож достаточно общего осмотра пациента, однако, для определения степени (ст.) Ож, оценки риска и определения тактики ведения необходимо определить индекс массы тела (ИМТ). В настоящее время используется индекс Кеттле, представляющий собой отношение веса пациента (в кг) к его росту (в метрах в квадрате). Указанное росто-весовое отношение помогает объективизировать ст. Ож и приблизительно оценить риск ССЗ (таблица 1).

В 1947г Vague J. выделил 2 типа Ож: андройдный и гиноидный. Первый тип характерен для мужчин, второй — для женщин. Андройдный тип Ож (АОж, висцеральное, яблоковидное) характеризуется неравномерным распределением жира с избыточным отложением его в области верхней половины туловища и на животе, в то время как гиноидный тип Ож (глутеофemorальное, ягодично-бедренное, грушевидное) характеризуется равномерным распределением жира с преобладанием жировых отложений в области ягодиц и бедер. Обнаружено, что при одинаковом показателе ИМТ АОж сопровождается более высоким риском развития сопутствующих заболеваний, чем ягодично-бедренное [7-9]. Такой тип Ож более характерен для мужчин, и этим, очевидно, объясняется более высокая частота осложнений Ож у них. Для определения типа Ож используется отношение ОТ/ОБ. Если ОТ/ОБ > 0,9 у мужчин и 0,8 у женщин, то можно говорить об АОж. В 1984г Larsson, et al показали, что данный показатель значительно больше коррелирует с неблагоприятным прогнозом для больного, чем ИМТ

или толщина кожной складки. Исследования некоторых авторов продемонстрировали хорошую корреляцию ОТ с результатами точного определения объема висцерального жира при компьютерной или магнитно-резонансной томографии [10].

Термином “артериальная гипертензия” принято называть синдром повышенного АД при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ. В 1948г Г.Ф.Ланг предложил использовать термин “гипертоническая болезнь” при этом синдроме, подчеркивая сложный многофакторный, во многом неясный характер развития заболевания, в отличие от симптоматических АГ, когда имеется патологический процесс, прямо влияющий на величину АД. В настоящее время, с накоплением научных данных, все чаще используют термин “артериальная гипертензия”. Согласно современной классификации АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH), принятой в Российской Федерации (РФ), АГ диагностируют при уровне САД и/или ДАД $\geq 140/90$ мм рт.ст., определенному по результатам ≥ 2 измерений в медицинском учреждении [17]. При использовании метода суточного мониторинга АД (СМАД) и при самостоятельном измерении АД пациентом на дому верхним пределом среднего нормального АД в период бодрствования считают уровень 135/85 мм рт.ст. [18]. Конечно, классификация АГ по ст. является условной, однако она существенно упрощает контроль за антигипертензивной терапией (таблица 2).

Зависимость между Ож и АГ была подтверждена Фремингемским исследованием, показавшим наличие четкой взаимосвязи между ИзМТ и АГ в различных возрастных и гендерных группах (гр.). При этом отмечено, что большинство впервые выявленных АГ связаны с недавней прибавкой в весе [11,12]. На каждые 4,5 кг МТ САД увеличивается на 4,5 мм рт.ст. Накопленный в настоящее время научный материал позволяет говорить о ведущей роли активации симпатической нервной системы (СНС) при АОж [17,18]. В исследовании NAS (Normotesive Aging Study) было обнаружено увеличение норадреналина в моче, пропорциональное ИМТ [19]. В настоящее время висцеральный жир рассматривают как активную гормон-продуцирующую ткань, выделяющую ферменты и цитокины, регулирующие обмен глюкозы и липидов, воспаление, реологические и коагуляционные свойства крови, а также пищевое поведение [5,13-15]. Выяснено, что при висцеральном Ож происходит гипертрофия и нарушение функции адипоцитов, выражающееся, прежде всего, в увеличении продукции цитокинов и компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14,16]. Особенно важная роль отводится лептину, который посредством активации СНС и прямого действия на почки

Таблица 1

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы МТ	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит МТ	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная МТ	18,5-24,9	Обычный
ИзМТ (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение		
I ст.	30,0-34,9	Высокий
II ст.	35,0-39,9	Очень высокий
III ст.	40 и более	Чрезвычайно высокий

Классификация уровней АД (мм рт.ст.)

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 — 129	и/или	80 — 84
Высокое нормальное	130 — 139	и/или	85 — 89
АГ 1 ст.	140 — 159	и/или	90 — 99
АГ 2 ст.	160 — 179	и/или	100 — 109
АГ 3 ст.	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ	≥ 140	и	< 90

(усиление реабсорбции натрия) способствует повышению АД. Кроме того, висцеральная жировая ткань способна активно продуцировать ангиотензин (АТ).

Можно предположить, что одним из ведущих патогенетических звеньев, объединяющих АГ и МС является патология сосудистой стенки. Выделение адипоцитами различных медиаторов воспаления, влияющих на функцию эндотелия и цитокинов, влияющих на углеводный обмен, наиболее вероятно, является тем связующим звеном, которое объединяет эти, на первый взгляд, независимые факторы риска (ФР) ССЗ. Многочисленные исследования показали тесную связь между ИР и снижением реактивности сосудистой стенки в ответ на вазодилатационное действие. Указанные изменения связаны со снижением активности оксида азота (NO), уменьшением образования простаглицлина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций. В настоящее время, однако, не совсем ясна причинно-следственная связь между дисфункцией эндотелия (ДЭ) и ИР. Полагая, что нарушение транспорта инсулина через измененную сосудистую стенку приводит к ИР, и стоит в основе МС, считаем необходимым разработку методов комплексной оценки состояния эндотелия для выявления ранних признаков ДЭ и предотвращению прогрессирования патологического процесса на возможно более раннем этапе.

ДЭ может быть определена как нарушение барьерной, гемостатической, вазотонической, и секреторной его функций. Современные исследования показали, что в основе развития ДЭ лежит множество причин. Среди прочих, к ним относят:

- механическое повреждение эндотелия протекающей кровью, вызывающее выделение NO в просвет сосуда, нарушение его регуляторного действия на сосудистый тонус и приводящее к избыточной вазоконстрикции;
- отложение на эндотелии ХС ЛНП с последующим их окислением и выделением кислородных радикалов — “окислительный стресс”;
- гиперактивация РААС и патологическое воздействие на эндотелий АГ II;
- повышение концентрации глюкозы крови, приводящее к усилению образования разнообразных вазоконстрикторных субстанций;

Нарушение функции эндотелия стоит в основе МС, приводит к развитию ремоделирования сосудов и сердца, АГ, нарушениям углеводного и жирового обмена, которые, в свою очередь, вновь негативно влияют на сосудистую стенку, замыкая порочный круг [26]. Таким образом, количественная оценка функции эндотелия, наряду с оценкой выраженности Ож, ст. АГ представляет чрезвычайно важную при назначении терапии и контроле ее эффективности.

Одним из важнейших маркеров состояния эндотелия является жесткость сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). В медицинской литературе накоплен обширный материал, убедительно показавший взаимосвязь СРПВ и показателей жесткости сосудистой стенки у больных с АОЖ, гиперхолестеринемией (ГХС) и АГ [24]. Полученные многими отечественными авторами данные подтверждают изменение при АГ реактивности и жесткостных свойств сосудистой стенки как органа-мишени, фактически доказано существование прямой связи между жесткостью сосудистой стенки, уровнем САД и показателями нагрузкой АД [25]. Однако необходимо отметить, что хотя повышение сосудистой жесткости способствует прогрессированию АГ, в то же время оно является интегральным “отражателем” сосудистого ремоделирования, чего может и не быть в начале заболевания.

В первую очередь, происходит нарушение секреторной (эндокринной) функции эндотелия, которое проявляется дисбалансом веществ, вырабатываемых им. К основным вазодилатирующим субстанциям, вырабатываемым в эндотелии, относят NO, простаглицлин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа. При снижении уровня NO именно эти субстанции являются регуляторами сосудистого тонуса. К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся эндотелины (ЭТ), простаглицлин H₂ и тромбоксан A₂ [21,22]. ЭТ, среди которых лучше других изучен ЭТ-1, являются диагностически значимыми маркерами ДЭ. По данным некоторых авторов, уровень ЭТ-1 прямо коррелирует со степенью поражения коронарного русла и тяжестью ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Кроме того, к медиаторам повреждения сосудистой стенки относят холестерин и провоспалительные цитокины: интерлейкин -1, фактор некроза опухоли.

Комплексная оценка уровня этих веществ является одним из важнейших компонентов при выявлении заболевания на раннем этапе, до развития основных симптомов МС, а при развитии последних — может быть важной при контроле за эффективностью проводимой терапии.

Гиперактивация РААС при ДЭ не случайна. По данным Dzau V. почти 90 % всего объема РААС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место. Учитывая данные современных исследований можно рассматривать эндотелий как самостоятельный эндокринный орган, морфологически и функционально ориентированный на физиологически оптимальное регулирование органно-тканевого кровотока. Нарушение эндотелиальной функции проявляется гиперсимпатикотонией вследствие активации СНС и угнетения парасимпатической.

Изучение variability сердечного ритма (ВСР) и АД является сильным неинвазивным методом

исследования состояния регуляторных систем организма при самых разных патологических состояниях. Анализ регулируемого вегетативной нервной системой (ВНС) сердечного ритма обеспечивает получение количественной информации о модулирующем влиянии на сердце парасимпатического и симпатического ее отделов. Исследования суточного профиля АД показали недостаточное снижение АД в ночные часы (профиль — non-dipper) у пациентов с МС, а также снижение ВСР, что сопряжено с большим риском ССО [20]. Оценка этих показателей крайне важна при назначении терапии у больных с МС — при улучшении показателей ВСР и профиля АД, а также благоприятных метаболических эффектах можно судить об эффективном лечении этого заболевания. Необходимо при этом подчеркнуть, что гиперсимпатикотония как ответ ВНС на ДЭ должна проявить себя на ранних этапах формирования МС, наиболее вероятно, до появления сосудистого ремоделирования и нарушения микроциркуляции, которое только потом станет ведущим фактором прогрессирующей АГ.

Заключение

Количество научных работ, посвященных лечению пациентов с МС, в последнее время показывает неугасающий интерес к этой проблеме. Несмотря на очевидные успехи в понимании природы этой группы заболеваний, появлению новых подходов в лечении, число больных остается крайне высоким и имеет тенденцию к росту

Литература

- Bubnova MG Obesity: the reasons and mechanisms of increase of weight of a body, approaches to correction. *Cons med* 2005; 7(5): 11-9. Russian (Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции. *Cons med* 2005; 7(5): 11-9.).
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289-304.
- Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization. 2002; International Obesity Task Force. <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
- Obesity in Europe. The case far action. 2002; www.iotf.org.
- Perova NV Hypolipidemichesky therapy at a metabolic syndrome. I international Scientific Forum "Cardiology-99" 1999; 39-48. Russian (Перова Н.В. Гиполипидемическая терапия при метаболическом синдроме. I Международный Научный Форум "Кардиология-99" 1999; 39-48.).
- Chazova IE, Mychka VB Obesity revealing. *Cons med* 2004; 04(1): 25-9. Russian (Чазова И.Е., Мычка В.Б. Выявление ожирения. *Cons med* 2004; 04(1): 25-9.).
- Bjorntorp P Visceral fat accumulation: the missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Intern Med* 1991; 230: 195-201.
- Kissebah AH, Evans DJ, Peiris A, Wilson CR Endocrine characteristics in regional obesity role of sex steroids. *Excerpta Medica. Amsterdam* 1985; 115-30.
- Kissebah AH, Krakower GR Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761-811.
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
- Sinicina EN, Markovskij VB, Galanova AS, et al. Obesity and arterial hypertension. *Att. Physician* 2008; 2: 21-3. Russian (Синицина Е.Н., Марковский В.Б., Галанова А.С. и др. Ожирение и артериальная гипертензия. *Леч врач* 2008; 2: 21-3.).
- Astashkin EI, Glezer MG Obesity and arterial hypertension. *Problems of female health* 2008; 3 (4): 12-5. Russian (Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. *Пробл жен здоровья* 2008; 3 (4): 12-5.).
- Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959-71.
- Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1200-5.
- Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis* 2001; 157: 495-503.
- Lu H, Boustany-Kari CM, Daugherty A, Cassis LA Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 1280-7.
- Mancia G., Backer de G., Dominiczak A., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
- Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J of Hypertens* 2000; 18: 493-506.
- Nevezorova VA, Pomogalova OG, Nastradin OV. Role endothelial dysfunctions in progressing of a metabolic syndrome from risk factors before vascular accidents. *Pacific medical mag* 2008; 3: 69-74. Russian (Невзорова В.А., Помоголова О.Г., Настрадаин О.В.. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф. *Тихоок мед ж* 2008; 3: 69-74.).
- Liao D, Sloan RP, Cascio WE, et al. Multiple Metabolic Syndrome Is Associated With Lower Heart Rate Variability. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116-22.
- Majanskaja SD, Kuimov AD Endotelial dysfunction and acute coronary syndrome. *RCJ* 2001; 2(28): 76-84. Russian (Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром. *Российский кардиологический журнал* 2001; 2(28): 76-84.).
- Storozhakov GI, Verewagina GS, Malysheva NV Endotelial dysfunction at an arterial hypertension at patients of advanced age. *Clin geront* 2003;

- 9(1): 23-8. Russian (Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста. *Клин геронт* 2003; 9(1): 23-8.).
23. Lutaj MI Atherosclerosis: a modern view on pathogenesis. *Ukr cardiolog* 2004; 1: 22-34. Russian (Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. *Укр кардіол ж* 2004; 1: 22-34.
24. Asmar J, Ruidavets JB, Charmontin B, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 381-7.
25. Kobalava ZhD, Kotovskaja JuV, Markova MA, Villeval'de SV High systolic pressure: accent on elastic properties of arteries. *Cardiovascul ther profil* 2006; 6(5): 10-6. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевалде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 6(5): 10-6.).
26. Vasjuk JuA, Sadulaeva IA, Juvuk EN, et al. Metabolic syndrome: new aspects of an old problem. *Arter hypert* 2007; 13(2): 34-6. Russian (Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы. *Артер гиперт* 2007; 13(2): 34-6.)