

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Канд. мед. наук А. С. ГЕРАСИМОВА,
проф. В. Э. ОЛЕЙНИКОВ, И. В. ЕЛИСЕЕВА

THE PECULIARITIES OF ARTERIAL HYPERTENSION COURSE AND INVOLVEMENT OF THE TARGET ORGANS IN METABOLIC SYNDROME

A. S. GERASIMOVA, V. E. OLEINIKOV, I. V. YELISEYEVA

*Медицинский институт Пензенского государственного университета,
Российская Федерация*

Представлен обзор литературы по проблеме артериальной гипертензии и ее связи с метаболическим синдромом. Рассмотрены механизмы, обуславливающие постоянное повышение АД, особенности гемодинамики и поражения органов-мишеней при изучаемой патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, поражение органов-мишеней.

The authors review the literature on the problem of arterial hypertension and its association with metabolic syndrome. The mechanisms responsible for constant increase of AP, peculiarities of hemodynamics and involvement of the target organs at the investigated pathology are featured.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, target organ involvement.

В XXI в. по-прежнему первое место среди основных причин смертности и потери трудоспособности занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт). Заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), осложнений артериальной гипертензии (АГ) связаны с наличием и уровнем факторов риска их развития [1], которых насчитывается более 200. Среди них наиболее значимыми считаются АГ, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет (СД) и гиперинсулинемия (ГИ), часто сочетающиеся, причем при сочетании двух и более факторов риска возрастает частота развития инфаркта миокарда и внезапной смерти [2].

Наличие связи между АГ, ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой было отмечено еще в начале прошлого века Г. Ф. Лангом [цит. по 3] и Е. Кулин [4], а в последующем А. Л. Мясниковым, Д. М. Гротелем и М. П. Кончаловским. В 1956 г. J. Vague отметил повышенную частоту возникновения ССЗ у больных с абдоминальным ожирением (АО) [5], а E. Gamus [6] назвал сочетание этих факторов «метаболическим трисиндромом». В 1989 г. N. M. Kaplan [7] назвал сочетание АО, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемии и гипертензии «смертельным квартетом», имея в виду чрезвычайную атерогенность этого сочетания.

В 1988 г. G. Reaven [8] на основании анализа литературных и собственных данных в знамени-

той бантингтонской лекции высказал предположение, что инсулинорезистентность (ИР) и ГИ являются решающими в патогенезе не только СД 2-го типа, но и АГ и ИБС. Он предложил термин «синдром X» для обозначения кластера метаболических факторов, аккумулирующихся у одного человека, — АГ, дислипидемии (повышения концентрации в крови триглицеридов — ТГ, сопряженного со снижением уровня липопротеинов высокой плотности, ЛПВП), ИР и СД 2-го типа. Позднее к этим факторам добавилось АО. В дальнейшем, систематизируя критерии метаболического синдрома (МС), G. Reaven назвал его открытой системой, при которой к основным метаболическим изменениям могут присоединяться другие нарушения [9]. С 1988 г. критерии МС подверглись существенным изменениям. Ряд исследователей дополнили понятие МС новыми характеристиками, такими как гиперурикемия, микроальбуминурия (МАУ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), гиперфибриногенемия, склероз яичников и др. [10].

В течение последних десятилетий МС стали называть «эпидемией высокоразвитых стран» из-за большой распространенности. В мире среди населения старше 30 лет частота его достигает 15–25% [11], в России среди больных АГ — 74%, при НТГ и СД — до 90% [12].

В классическом понимании, согласно Международной Федерации Диабета, МС подразумевает сочетание АО, ИР, гипергликемии, дислипидемии,

АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления, в основе которых лежат сложные нейрогуморальные и гормональные нарушения. De Fronzo [13] сравнил это состояние с айсбергом, на поверхности которого лежат клинические проявления — ИБС, АГ, ожирение, СД и др. Пусковым механизмом МС является ИР, индуцирующая развитие этих состояний [9]. Сочетание метаболических нарушений при ИР приводит к ускоренному развитию атеросклероза и общему суммарному риску развития ССЗ, который у лиц с МС в 3–4 раза выше [14].

Под ИР подразумевают нарушение инсулин-опосредованной утилизации глюкозы в органах (скелетные мышцы и миокард, жировая ткань и печень), когда патофизиологические изменения зависят от природы действия инсулина в конкретном случае [15]. При этом для поддержания концентрации глюкозы в крови на нормальном уровне возникает компенсаторная ГИ. В последующем развивается НТГ с формированием МС. Причина развития ИР остается до конца не выясненной. Даже у здоровых людей чувствительность к инсулину может колебаться в широких пределах, изменяясь в 3–4 раза. Причинами ИР могут быть мутация кодирующего гена (дорецепторный механизм), аутоиммунизация с выработкой антител к инсулину и инсулиновым рецепторам, изменение молекулы инсулина, уменьшение количества инсулиновых рецепторов, изменение их структуры и сродства к инсулину, а также механизмы постреспекторного действия инсулина (изменение структуры глюкозотранспортного белка GLUT 1) [16], гормональные и метаболические факторы.

Известно, что инсулин — это анаболический гормон, основной функцией которого является утилизация глюкозы и синтез гликогена. Однако его роль в регуляции обмена веществ выходит за рамки только регуляции уровня глюкозы в крови. Инсулиновые рецепторы находятся в разных тканях: скелетной мускулатуре и миокарде, где происходит утилизация глюкозы; адипоцитах жировой ткани, где под влиянием инсулина осуществляется торможение липолиза; гладкомышечных клетках сосудов, которые при ГИ подвергаются пролиферации; эндотелии сосудов, где инсулин влияет на синтез простагландинов, оксида азота, брадикинина (вазодилатирующий эффект); почках, в которых инсулин, воздействуя на почечные канальцы, усиливает реабсорбцию натрия и воды; клетках симпатической нервной системы (СНС) — инсулин стимулирует СНС, увеличивая сердечный выброс и спазм периферических сосудов.

Таким образом, в условиях хронической ГИ происходит активный липолиз в жировых депо и повышение концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови, увеличение толщины мышечного слоя сосудов и гипертрофия миокарда, стимуляция СНС, усиление реабсорбции и снижение экскреции натрия и воды [17], ослабление

вазодилатирующего свойства инсулина за счет дефицита выработки оксида азота [18]. Поэтому ИР во многом обуславливает риск развития ССЗ, связанных с атеросклерозом — АГ, ИБС, инсульта, что доказано в многочисленных исследованиях [14].

Артериальная гипертония как компонент метаболического синдрома, особенности ее развития и течения. АГ при МС тесно связана с другими его составляющими. В 1985 г. M. Modan et al. [19] выявили у больных АГ более высокий уровень инсулина в крови, нежели у лиц с нормотонией. Данная взаимосвязь не зависела от наличия ожирения и НТГ. Позднее то же самое с помощью «клэмп»-теста доказал E. Ferrannini [20]. Больные АГ в среднем утилизируют на 40 % меньше глюкозы, чем лица с нормальным АД [21]. Взаимосвязь АГ и ГИ независимо друг от друга подтвердили и другие исследователи [22].

По мнению E. Ferrannini, возможны три гипотезы, которые могут объяснить эту взаимосвязь. Предполагают, что ИР вызывает развитие АГ, АГ является причиной ИР, а также не исключено, что ИР и АГ являются параллельными следствиями общей причины. В исследовании ARIC установлено, что ГИ ассоциировалась с АГ и была ее предиктором при сочетании с метаболическими нарушениями [23]. Как показали другие экспериментальные исследования, постоянное повышение АД сопровождается снижением периферического кровотока и дисфункцией эндотелия, что может привести к уменьшению чувствительности скелетной мускулатуры к инсулину и развитию ИР [9]. Предположение, что ИР является результатом АГ, представляется маловероятным [24]. В частности, было показано, что симптоматическая гипертония не сопровождается ИР, а коррекция АД далеко не всегда приводит к снижению ИР [8]. В последние годы все больше сторонников приобретает гипотеза, по которой АГ и ИР являются параллельными следствиями одной общей причины — генетически обусловленного нарушения ионотранспортной функции мембран клеток [24].

Было также замечено, что АГ и ИР с наибольшим постоянством отмечались у лиц с АО. Еще в 1956 г. J. Vaque обратил внимание на связь избыточной массы тела и характера распределения жира с возможностью развития АГ, СД, атеросклероза и подагры [5]. Взаимосвязь между АГ и ожирением подтверждена многочисленными исследованиями. По данным Фрамингемского исследования впервые выявленная АГ в 70 % случаев сочетается с ожирением или избыточной массой тела [25]. Гетеборгское эпидемиологическое исследование не только подтвердило роль ожирения как фактора риска развития ССЗ, но и продемонстрировало зависимость их от типа ожирения [26]. По данным В. А. Алмазова [27], в группе больных с АО АГ и СД 2-го типа встречались чаще, чем в группе с глютеофеморальным типом ожирения. Наличие абдоминального типа

ожирения играет важную роль в ассоциации АГ и ИР. Этот факт можно объяснить высокой липолиптической активностью жировой ткани, локализованной в брыжейке и сальнике [28]. Активный липолиз в сальнике приводит к избыточному синтезу СЖК, поступлению их в кровь и через воротную вену в печень, что может быть пусковым механизмом развития ГИ.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого представления как об этиопатогенезе АГ, ассоциированной с МС, так и о причинно-следственных связях АГ и ИР. Но не вызывает сомнения тот факт, что в основе патогенеза АГ при МС лежит ИР и вызванная ею компенсаторная ГИ в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [29]. Хроническая ГИ воздействует на АД по следующим механизмам:

стимулирует активность симпатико-адреналовой системы (САС), что приводит к повышению сосудистого тонуса, в том числе к почечной гиперсимпатикотонии [30];

стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [31]; при сочетании АГ с ИР активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) достоверно выше, чем у больных с АГ без ИР [28];

блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na-K-АТФазы и Ca-Mg-АТФазы), повышая содержание внутриклеточного натрия и кальция и уменьшая содержание калия, что приводит к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям [24, 31, 32];

повышает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, способствуя задержке жидкости и развитию гиперволемии и повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов [33];

стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки за счет прямого и опосредованного митогенного действия, приводящую к сужению артериол и повышению ОПСС [31, 32].

В последнее время рассматриваются еще два механизма, имеющие большое значение в формировании АГ при МС. Это роль лептина — синтезируемого в адипоцитах жировой ткани гормона, который усиливает активность СНС [34]. Второй механизм — влияние гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в почечной ткани в условиях ИР, что приводит к усилению почечной гиперсимпатикотонии. В норме инсулин подавляет стимулирующее влияние гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции ангиотензиногена. При ИР подавление инсулином глюкозостимулируемой экспрессии гена ангиотензиногена в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается и секреция ангиотензиногена усиливается [35]. Видимо, именно этот механизм лежит в основе увеличения

продукции ангиотензина II (АТ II) в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии. Воздействие АТ II на АТ1-рецепторы ведет к нарастанию ренальной гиперсимпатикотонии [29].

Под воздействием перечисленных выше механизмов постоянное повышение АД сопровождается снижением периферического кровотока и дисфункцией эндотелия по принципу обратной связи, что усиливает явления ИР. Образовавшийся замкнутый круг приводит к нарушению гемодинамики и структурно-функциональных параметров органов-мишеней [36].

Особенности гемодинамики и поражения «органов-мишеней» при АГ ассоциированной с МС. Перечисленные выше особенности механизмов формирования АГ при МС определяют и особенности ее клинического течения. По литературным данным, АГ при МС характеризуется более выраженными нарушениями суточного профиля АД за счет недостаточного снижения САД и ДАД в ночное время (в большей степени ДАД), более высокими показателями нагрузки давлением в ночные часы и повышенной вариабельностью АД по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений [28]. Известно, что «среднестатистический» больной МС относится к категории «нон-диппер» (СИ = 0–10%), а больной с неосложненной АГ — к категории «диппер» (СИ = 10–20%) [28, 37]. В многочисленных исследованиях было установлено, что нарушенный суточный ритм АД в виде недостаточного ночного снижения ассоциируется с увеличением массы миокарда и ремоделированием сердца, нарушением диастолической функции левого желудочка, структурными изменениями резистивных сосудов, большей частотой атеросклеротического поражения сонных артерий и выраженностью МАУ — наиболее раннего маркера поражения почек [38]. У «нон-дипперов» частота сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений выше, чем у «дипперов». У больных МС были выявлены более выраженные изменения суточного профиля АД, свидетельствующие о более тяжелом, неблагоприятном течении АГ [36]. Это подтверждено положительной корреляцией между ИР и более высокими показателями дневного и ночного АД, индекса времени (ИВ) дневного и ночного АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [28]. Аналогичные данные получены и другими авторами [39].

При МС имеет место и другое нарушение суточного профиля АД — повышенный уровень пульсового АД (ПАД). Средний уровень ПАД у больных МС значительно превышает условную норму, предложенную P. Verdecchia для стратификации риска у больных АГ на основании СМАД, — 53 мм рт. ст. [40]. Об этом свидетельствует анализ данных исследования PUMA: у больных МС, в отличие от неосложненной АГ, практически отсутствовало ночное снижение ПАД, что повы-

шало риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 54% [41]. Известно, что ПАД является индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступает в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [37].

По мнению исследователей, гемодинамическое своеобразие МС состоит не только в нарушении профиля АД, но и в специфических поражениях органов-мишеней — сосудов, сердца, почек, которые в дальнейшем самостоятельно выступают в качестве независимых факторов риска [37]. Как было сказано выше, в поражении органов-мишеней важную роль играют большая вариабельность АД, нарушение циркадного ритма и высокое ПАД. Центральным патогенетическим механизмом является активация тканевого звена РААС и ИР, а при ожирении еще и гормон жировой ткани — лептин [42]. Все это в большей степени выражено при АГ, ассоциированной с МС. Страдают в первую очередь так называемые инсулинопотребные ткани — мышечная (в том числе миокард), сосуды.

Сосуды — один из главных органов-мишеней, который поражается при разных заболеваниях. Свойства артерий нарушаются при АГ, МС, СД, атеросклерозе и др. АГ сопровождается специфическим поражением сосудов, что может служить терапевтической мишенью. Известно, что при АГ повышается ригидность и жесткость, снижается эластичность стенки крупных артерий как следствие повышения САД и ПАД, которые ускоряют повреждение артерий. Ригидность сосудистой стенки повышается в результате быстрой пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, эластических волокон и накопления межклеточного матрикса. Это приводит к увеличению толщины слоя интима-медия и уменьшению просвета сосуда, к сосудистому ремоделированию. В процессе ремоделирования принимает участие и комплекс нейрогуморальных факторов (РААС, СНС, сосудистый эндотелий). Таким образом, ремоделирование сосудов — это адаптивный процесс. Однако при дальнейшем течении АГ оно приобретает патологический характер. В процесс ремоделирования вовлекается микроциркуляторное русло, что приводит к повышению ОПСС [43]. При МС процесс ремоделирования сосудистой стенки, помимо гемодинамических и нейрогуморальных факторов, усугубляется ГИ и ИР [31, 32].

Одной из значимых характеристик сосудов эластического типа является жесткость. Жесткость артерий — это интегральный показатель, определяющий сердечно-сосудистые риски. Известно, что увеличение жесткости артерий прямо коррелирует с возрастом [44], повышением АД, уровнем инсулина и глюкозы в плазме крови [45], с выраженностью АО [44, 46], повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением ЛПВП. Маркером жесткости, ригидности артериальной стенки является ПАД [47], но более

надежный показатель — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Величина этого показателя зависит от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу и ее эластичности. Следовательно, СРПВ — это параметр, интегрирующий в себе геометрию артерий и их функциональные свойства. Он прямо связан с жесткостью артерий и имеет обратную зависимость от их эластичности [48]. Чем ригиднее, толще сосуд и меньше его радиус, тем выше СРПВ. Она увеличивается с возрастом, при повышении АД. Некоторые исследователи отмечают более высокие показатели СРПВ у больных с АО [44]. Возможно, связь между АО и СРПВ опосредована через ИР. Инсулин стимулирует СНС, что приводит к учащению ЧСС и повышению АД, способствующих изменению артериальной стенки. В работе А. В. Стародубовой и соавт. [44] высказано предположение, что АГ и ожирение, независимо друг от друга, оказывают сопоставимое влияние на СРПВ. Исходя из выше изложенного, можно сделать вывод, что при МС из-за сочетания нарушений различных видов обмена ригидность артерий увеличивается и сердечно-сосудистые риски возрастают.

Повышение жесткости артерий, приводя к росту САД, ПАД и ОПСС, увеличивает нагрузку на левый желудочек. Гемодинамическая нагрузка в сочетании со специфическим влиянием ГИ и ИР на кардиомиоциты приводят к ГЛЖ, которая представляет собой одно из важных проявлений АГ и является результатом адаптации сердца к увеличению постнагрузки. Имеющая в начале болезни компенсаторный характер, в дальнейшем она приобретает патологическое значение и становится независимым фактором риска ИБС, сердечной недостаточности и внезапной смерти. В частности, утолщение стенки левого желудочка на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз [43]. В настоящее время установлено, что развитие ГЛЖ у больных АГ — результат воздействия различных факторов, среди которых выделяют фоновые (возраст, масса тела, генетическая предрасположенность), гемодинамические (уровень АД, объем циркулирующей крови, сосудистое сопротивление) и негемодинамические. При этом данные факторы оказывают синергический эффект в отношении активации процессов ремоделирования сердца. Среди негемодинамических факторов важнейшая роль отводится катехоламинам, АТ II, инсулину и инсулиноподобным факторам роста, которые вызывают репликацию ДНК и гиперплазию кардиомиоцитов [49]; большая роль принадлежит также альдостерону, повышение которого способствует развитию фиброза миокарда, увеличению его жесткости и ухудшению способности к релаксации [37].

Вопрос об ассоциации АГ и различных компонентов МС с ГЛЖ изучен недостаточно, а имеющиеся сведения о роли инсулина в развитии ГЛЖ противоречивы [50]. По мнению одних авторов, АГ и ожирение, как составляющие МС,

являются ведущими детерминантами ГЛЖ [49], что, по-видимому, обусловлено ГИ. В других работах в качестве доминирующего фактора рассматривается ожирение независимо от распределения жира [51]. Не исключается и предрасположенность к АГ, ожирению и ГЛЖ [49].

В ряде исследований было показано также, что АГ при МС сопровождается более выраженной ГЛЖ, нежели АГ, протекающая на фоне нормального инсулинового обмена [28, 49, 52]. По мнению российских и зарубежных ученых [28, 37], МС характеризуется признаками концентрической ГЛЖ, т. е. увеличением индекса массы миокарда (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок левого желудочка, которая является неблагоприятным видом ремоделирования. В исследованиях Ю. В. Зимина [52] выявлена корреляционная связь ММЛЖ с АД и уровнем инсулина. Автор характеризует изменения миокарда при МС как «концентрическую гипертрофию с увеличением массы левого желудочка, нормальным минутным выбросом и увеличением ОПСС». Синергический эффект повышенного АД, ожирения и ИР в отношении ремоделирования и гипертрофии миокарда показан в работах М. Н. Мамедова [28, 37].

Почки — один из наиболее ранимых органов, страдающих как первично, так и вторично. АГ служит одной из главных причин терминальной хронической почечной недостаточности у 10–30% больных [53]. Повреждения почек при АГ многообразны. Повышение системного АД сопровождается возрастанием давления в капиллярах клубочков, что обуславливает усиление фильтрации белка через базальную мембрану; повреждению эндотелия, выбросу цитокинов и других медиаторов, приводя в итоге к замещению нормальной почечной ткани фиброзной.

При МС поражение почек, как и других органов-мишеней, связано прежде всего с действием обменных нарушений — ИР, АО, гиперлипидемией, а также АГ. Начальные изменения в почках имеют бессимптомный характер. Наиболее ранним маркером повреждения почек (на стадии функциональных нарушений) и неблагоприятным прогностическим признаком является МАУ (экскреция альбумина с мочой от 20–30 до 300 мг/сут). Она является фактором, отражающим дисфункцию эндотелия и поражения сосудистой системы в целом [54]. Некоторые исследователи считают факт появления МАУ событием критического значения, свидетельствующим о генерализованном поражении сосудистой системы и прогрессировании почечной недостаточности [55].

Существует и семейная предрасположенность к развитию МАУ, которая, возможно, сочетается с предрасположенностью к метаболическим нарушениям. Тесная связь между МАУ и МС выявлена в обширных популяционных исследованиях NHANES III и GEMINI, что дало основание рассматривать МАУ как важный симптом МС [56].

Доказано, что ожирение и гипергликемия способствуют развитию МАУ [57].

Зависимость МАУ от уровня АД подтверждена как при «офисном» измерении, так и при СМАД [56]. Частота МАУ значительно выше при «пограничном» (130–139/80–89 мм рт. ст.), чем при нормальном уровне АД, а при тяжелой АГ этот показатель достигает 35–40% [58]. У больных АГ МАУ встречается в 16 раз, а при СД в 21 раз чаще, чем у здоровых людей [59]. МАУ чаще встречается у пациентов с преимущественным повышением ДАД, отсутствием адекватного снижения АД ночью, повышенным ПАД и индексом массы тела [58, 59], ГЛЖ и биохимическими признаками МС.

Важными метаболическими факторами повреждения почек являются ГИ и ИР, которые реализуются через специфические механизмы [58, 59]: неферментативное гликирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию; прямое глютокотоксическое воздействие через активацию протеинкиназы С, регулирующей сосудистую проницаемость, сократимость, процессы пролиферации клеток и активность тканевых факторов роста; активацию образования свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое действие; нарушение синтеза гепарансульфата, снижение содержания которого приводит к потере базальной мембраной важнейшей функции — зарядселективности, что сопровождается появлением МАУ, а в дальнейшем при прогрессировании процесса и протеинурии. Определенную роль играет внутриклеточная гипергликемия.

Другой мощный нефротоксический фактор — гиперлипидемия, которая способствует развитию нефросклероза аналогично механизму формирования атеросклероза сосудов (структурное сходство мезангиальных и гладкомышечных клеток артерий, богатый рецепторный аппарат ЛПНП, окисленных ЛПНП в том и другом случае). К развитию МАУ предрасполагает и избыточная масса тела, а именно АО. В популяционном исследовании MONICA установлено, что АО является независимым, в том числе и от других компонентов МС, предиктором МАУ [60]. Считается, что при ожирении МАУ связана преимущественно с гиперфильтрацией. Определенную роль играет и повышенная эндокринная активность жировой ткани. Продуцируемый адипоцитами лептин участвует в повреждении структур почечной ткани путем индукции фиброгенеза за счет увеличения экспрессии мезангиоцитами рецепторов к трансформирующему фактору роста-β, продукции ими коллагена I типа, их пролиферации и пролиферации гладкомышечных клеток внутрипочечных сосудов. Кроме того, под действием лептина значительно усиливается повреждение почечных эндотелиоцитов перекисями и свободными кислородными радикалами, увеличивается экспрессия эндотелина-1. Все указанные изменения приводят к нарушению внутрипочечной гемодинамики

и связанных с ним расстройств фильтрационной функции почек, появлению МАУ.

В то же время МАУ оказывает локальный токсический эффект, приводящий к развитию асептического воспаления. В ходе его развития происходит стимуляция локального синтеза АТ II, избыток которого обуславливает еще больший спазм уносящей артерии, еще большую ишемию почечного фильтра и, как следствие, еще большую

потерю белка через почечный фильтр.

Таким образом, лежащие в основе развития МС многочисленные, но единые механизмы, приводят к более тяжелому течению АГ и поражению органов-мишеней. Учитывая эту тесную связь, следует считать, что ранняя диагностика такой сочетанной патологии позволит выделять в общей популяции больных с неблагоприятным прогнозом для дифференцированного подхода к лечению.

Л и т е р а т у р а

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention // Eur. Heart J.— 1998.— № 19.— P. 1434–1503.
2. Assman G. The Prospective Cardiovascular munster Study: prevalence and prognostic significance of hyperlipidemia in men with systemic hypertension // Am. J. Cardiol.— 1987.— Vol. 59.— P. 96–176.
3. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Е. Ф. Дороднева и др. // Тер. архив.— 2002.— № 10.— С. 7–12.
4. Kylin E. Studien uber das hypertonie, hyperglykamie, hyperurikamie Syndrom // Z. Inn. Med.— 1923.— № 7.— P. 105–112.
5. Vague T. The degree of masculine differentiation of obesity. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, goiti and nephric calculus disease // Am. J. Clin. Nutr.— 1956.— № 4.— P. 20–34.
6. Gamus J. P. Goutte, Diabete, hyperlipemie un trisyndrom metabolique // Rev. Rum.— 1966.— № 33.— 10 p.
7. Kaplan N. M. The deadly quartet: Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension // Arch. Intern. Med.— 1989.— № 149.— P. 1514–1520.
8. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease // Diabet.— 1988.— P. 1595–1607.
9. Reaven G. M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrin. Metab.— 2003.— № 88.— P. 2399–2403.
10. Haffner P. A., Valder R. A., Hazuda H. P. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes.— 1992.— № 41.— P. 715–722.
11. Американская диабетологическая ассоциация. Консенсус конференции по инсулинорезистентности 5–6 ноября 1997 г. // Междунар. мед. журн.— 1999.— № 1.— С. 66–70.
12. Мамедов М. Н. Алгоритмы диагностики и лечения метаболического синдрома в клинико-амбулаторных условиях // Кардиология.— 2005.— № 5.— С. 92–100.
13. De Fronso R. A., Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabet. Care.— 1991.— № 14.— P. 173–194.
14. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / М. Н. Мамедов, А. М. Ольферев, А. Н. Бритов, Р. Г. Оганов // Рос. кардиол. журн.— 2000.— № 1.— С. 44–47.
15. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome // European Heart Journal.— 2005.— № 7.— P. 10–13.
16. Pontiroli A. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to the type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different population // Acta. Diabetol.— 1996.— № 33.— P. 193–197.
17. Ольбинская Л., Боченков Ю., Железных Е. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями: подходы к фармакотерапии // Врач.— 2004.— № 7.— С. 4–8.
18. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Смагина Л. В. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2004.— № 3 (5)— С. 81–87.
19. Modan M., Halkin H., Almog S. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance // J. Clin. Invest.— 1985.— № 75.— P. 809–817.
20. Ferrannini E., Buzzigal Y., Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— № 6.— P. 350–357.
21. Мамедов М. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология.— 2000.— № 2.— С. 83–89.
22. Bakris G. L. Optimal management of hypertension and obesity in the metabolic syndrome.— Illinois: A monograph for contin. med. educ. credit, 2001.— 267 p.
23. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators / A. D. Lise, E. J. Mayer-Davis, L. E. Chambless et al. // J. Hypertens.— 1999.— Vol. 17.— № 8.— P. 1169–1177.
24. Диденко В. А. Особенности патогенеза, клинического течения и терапии артериальной гипертензии, ассоциированной с метаболическим синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2001.— 26 с.
25. Kannel W., Brand N., Skinner J. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study // An. Intern. Med.— 1967.— № 67.— P. 48–59.
26. Rosengren A., Wedel H., Wielhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality // Eur. Heart J.— 1999.— № 20.— P. 269–277.
27. Алмазов В. А., Блазосклонная А. В., Красильникова Е. И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе

- синдрома инсулинорезистентности // Тер. архив.— 1999.— № 10.— С. 18–22.
28. Мамедов М. Н. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции // Кардиология.— 2004.— № 4.— С. 95–100.
29. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X / А. М. Шилов, М. В. Чубаров, М. В. Мельник, Т. Е. Рыбкина // Русск. мед. журн.— 2002.— Т. 11, № 21 (1).— С. 1145–1149.
30. Оганов Р. Г., Александров А. А. Инсулин и артериальная гипертония: роль гиперсимпатикотонии // Тер. архив.— 2002.— № 12.— С. 5–7.
31. Джанашия П. Х., Диденко В. А. Роль состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании артериальной гипертонии у лиц с синдромом инсулинорезистентности // Рос. кардиол. журн.— 1999.— № 4.— С. 16–19.
32. Функциональное состояние клеточных мембран у больных гипертонической болезнью с гипер- и нормоинсулинемией / Р. И. Стрюк, Ю. К. Токмачев, И. Г. Длусская, З. И. Левитская // Кардиология.— 1997.— № 10.— С. 34–37.
33. Di Bona G. F. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2002.— № 11.— P. 197–200.
34. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией / А. Н. Бритов, О. В. Молчанова, М. М. Быстрова и др. // Кардиоваск. терапия и профилактика.— 2004.— № 3 (2).— С. 27–30.
35. Zang S. L., Chen X., Hsien T. J. Hyperglycemia induced insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells // J. Endocrinol.— 2002.— № 172.— P. 333–344.
36. Мамедов М. Н., Горбунов В. М., Джахангиров Т. Ш. Суточный профиль артериального давления при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии // Рац. фармакотерап. в кардиологии.— 2006.— № 1.— С. 11–17.
37. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертонии в формирование суммарного коронарного риска / М. Н. Мамедов, В. М. Горбунов, Н. В. Киселева, Р. Г. Оганов // Кардиология.— 2005.— № 11.— С. 11–16.
38. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни / П. А. Зелвян, Е. В. Ощепкова, М. С. Буниатян и др. // Тер. архив.— 2001.— № 2.— С. 33–38.
39. Fagard R., Van Den Enden M., Leeman M. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization / International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium // J. Hypertens.— 2002.— Vol. 20, № 7.— P. 1297–1302.
40. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications // Hypertension.— 2000.— № 35.— P. 844–851.
41. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. Circadian rhythm of pulse pressure in hypertension: prognostic implications // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21, № 4.— P. 220 p.
42. Gunter W., Sheldon C., Han D. Leptin and renal disease // Am. J. Kidney Dis.— 2002.— № 39.— P. 1–11.
43. Маколкин В. И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертонии // Кардиология.— 2006.— № 2.— С. 83–85.
44. Влияние ожирения на скорость распространения пульсовой волны у женщин в постменопаузе / А. В. Стародубова, О. А. Кисляк, Г. И. Сторожаков и др. // Рос. кардиол. журн.— 2004.— № 5 (49).— С. 34–38.
45. Filipovsky J., Ticha M., Cufkova R. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of population-based study // Blood press.— 2005.— Vol. 14, № 1.— P. 45–52.
46. Sutton-Tyrrel K., Newman A., Simonsick E. M. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults // Hypertension.— 2001.— № 38.— P. 429 p.
47. Asmar R., Rudnichi A., Blacher J. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers cardiovascular risk in hypertensive populations // Am. J. Hypertens.— 2001.— Vol. 14 (2).— P. 91–97.
48. Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце.— 2005.— № 2 (5).— С. 65–69.
49. De Simone G., Paganisi S., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy // Hypertension.— 2001.— № 38.— P. 13–18.
50. Аничков Д. А., Шостак Н. А. Гипертрофия левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом: взаимосвязь с показателями суточного мониторирования артериального давления и уровнем инсулинемии // Кардиология.— 2004.— № 6.— С. 49–50.
51. Александров А. А., Поддубская Е. А. Геометрия левого желудочка, артериальная гипертония и ожирение: поиск новых путей профилактики // Проф. заболеваний и укреп. здоровья.— 2003.— № 5.— С. 6–11.
52. Структурно-функциональные изменения миокарда, систолическая и диастолическая функция левого желудочка сердца у больных с метаболическим вариантом гипертонической болезни / Ю. В. Зимин, Л. И. Козлова, Т. В. Родоманченко, Л. В. Кольцова // Кремл. медицина.— 1999.— № 2.— С. 28–31.
53. Селективная микропротеинурия как маркер начального поражения почек у больных с артериальной гипертонией / Ю. Н. Еремина, М. В. Леонова, Ю. Б. Белоусов, А. В. Тарасов // Кардиология.— 2004.— № 10.— С. 71–77.
54. Микроальбуминурия: клиническое и прогностическое значение при артериальной гипертонии / А. А. Аракелянц, Н. В. Жукова, А. С. Рязанов, А. П. Юренев //

- Тер. архив.— 2003.— № 12.— С. 81–83.
55. *Шестакова М. В.* Поражение почек при сахарном диабете: диагностика, профилактика, лечение // Русск. мед. жур.— 1998.— № 6 (12).— С. 38–46.
56. *Palaniappan L., Carnethon M., Forman S.* Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III // Am. J. Hypertens.— 2003.— Vol. 16, № 11.— P. 952–958.
57. Формирование поражения почек у больных ожирением / Е. А. Сагинова, Е. Ю. Федорова, В. В. Фомин и др. // Тер. архив.— 2002.— № 5.— С. 36–41.
58. *Хирманов В. Н.* Факторы риска: микроальбуминурия // Тер. архив.— 2004.— № 9.— С. 78–84.
59. *Арутюнов Г. П., Чернявская Т. К.* Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики // Медицина.— 2005.— С. 2–7.
60. *Liese A. D., Hense H. W., Brown A. A.* Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the nondiabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95 // J. Hum. Hypertens.— 2001.— Vol. 15, № 11.— P. 799–804.

Поступила 20.08.2008