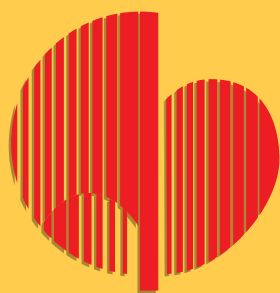


РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2014

Том IX (XXI)



ISSN 2077-6764

Кардиологический

Вестник

№1' 2014

Том XX (XXII)

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
КОМПЛЕКСА

Основан в 1985 г. как
БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук.
Представлен в Российском
индексе научного цитирования

Издатель ООО "ИнтерМедсервис"
e-mail: kardiovestnik@cardioweb.ru

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7 (495) 414-62-70
Факс: +7 (495) 414-62-14
e-mail: kardiovestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
dubrovo@list.ru

Отпечатано
«Комплект Сервис»

Подписано в печать 05.02.2014г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН и РАМН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.И. Мартынов (Москва, Россия) *Академик РАМН, профессор, д.м.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

DEPUTY EDITORS

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

A.I. Martynov (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН и РАМН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАМН, профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАМН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Член-корр. РАН и РАМН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАМН, профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАМН, член-корр. РАН, профессор, д.б.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик АМН РА, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Ф. Москаленко (Киев, Украина) *Академик НАМН Украины, профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАМН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Пархоменко (Киев, Украина) *Профессор, д.м.н.*

Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАМН, член-корр. РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

V.F. Moskalenko (Kiev, Ukraine)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.N. Parkhomenko (Kiev, Ukraine)

N.B. Perepetch (St. Petersburg, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
3. ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ	5
4. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	7
4.1. Эпидемиология и факторы риска артериальной гипертензии	7
4.2. Диагностика артериальной гипертензии	7
4.3. Тактика лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями	11
4.3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	12
4.3.2. Антагонисты рецепторов к ангиотензину II	13
4.3.3. Блокаторы кальциевых каналов	14
4.3.4. Диуретики	14
4.3.5. β-блокаторы	15
4.3.6. Агонисты имидазолиновых рецепторов	15
4.3.7. Прямые ингибиторы ренина	16
4.3.8. Альфа-адреноблокаторы	17
4.3.9. Комбинированная антигипертензивная терапия	17
5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	18
5.1. Ожирение	18
5.1.1. Эпидемиология и факторы риска ожирения	18
5.1.2. Диагностика ожирения	18
5.1.3. Современные принципы лечения ожирения	20
5.2. Нарушения углеводного обмена	24
5.2.1. Эпидемиология и факторы риска нарушений углеводного обмена	24
5.2.2. Диагностика нарушений углеводного обмена	25
5.2.3. Основные принципы лечения нарушений углеводного обмена	26
5.3. Гиперурикемия	28
5.3.1. Эпидемиология и факторы риска гиперурикемии	28
5.3.2. Диагностика гиперурикемии	29
5.3.3. Лечение гиперурикемии	30
5.4. Дислипидемии	31
5.4.1. Эпидемиология и факторы риска дислипидемий	31
5.4.2. Диагностика дислипидемий	31
5.4.3. Лечение дислипидемий	34
6. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	41
6.1. Эпидемиология и факторы риска метаболического синдрома	41
6.2. Диагностика метаболического синдрома	42
6.3. Принципы лечения метаболического синдрома	44
7. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА	50
7.1. Сахарный диабет 2 типа	50
7.1.1. Эпидемиология и факторы риска сахарного диабета 2 типа	50
7.1.2. Диагностика сахарного диабета 2 типа	51
7.1.3. Алгоритм лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа	52
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Е.В. Оскола, А.К. Тихазе, А.Т. Шубина, М.В. Андреевская, А.Р. Заирова, Р.М. Богиева, Г.Г. Коновалова, В.П. Масенко, А.Н. Рогоза, В.З. Ланкин, Ю.А. Карпов</i> Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа	58
<i>Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, М.В. Ежов, Н.В. Артемьева, Ю.Г. Матчин, С.М. Байда, И.Ю. Адамова, С.Н. Покровский</i> Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами	68
<i>В.Н. Титов</i> Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома – физиологического переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин	79
<i>Ф.Ф. Бязрова, В.В. Буза, В.В. Лопухова, К.А. Зыков, Ю.А. Карпов</i> Эозинофильный катионный белок и его значение у пациентов с ишемической болезнью сердца	94
ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ	101
КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ	102

GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC DISORDERS

1. INTRODUCTION	4
2. BASIC CONCEPTS AND DEFINITIONS	4
3. DIAGNOSTICS OF METABOLIC DISORDERS	5
4. ARTERIAL HYPERTENSION	7
4.1. Epidemiology and risk factors of arterial hypertension	7
4.2. Diagnostics of arterial hypertension	7
4.3. Treatment strategies for arterial hypertension in patients with metabolic disorders	11
4.3.1. Angiotensin-converting enzyme inhibitors	12
4.3.2. Angiotensin II receptor blockers	13
4.3.3. Calcium channel blockers	14
4.3.4. Diuretics	14
4.3.5. β-blockers	15
4.3.6. Imidazolin receptor agonists	15
4.3.7. Direct renin inhibitors	16
4.3.8. Alpha-adrenoblockers	17
4.3.9. Combination antihypertensive treatment	17
5. METABOLIC DISORDERS	18
5.1. Obesity	18
5.1.1. Epidemiology and risk factors of obesity	18
5.1.2. Diagnostics of obesity	18
5.1.3. Current concepts of obesity treatment	20
5.2. Disorders of carbohydrate metabolism	24
5.2.1. Epidemiology and risk factors of disorders of carbohydrate metabolism	24
5.2.2. Diagnostics of disorders of carbohydrate metabolism	25
5.2.3. Basic principles of treatment for disorders of carbohydrate metabolism	26
5.3. Hyperuricemia	28
5.3.1. Epidemiology and risk factors of hyperuricemia	28
5.3.2. Diagnostics of hyperuricemia	29
5.3.3. Treatment of hyperuricemia	30
5.4. Dyslipidemia	31
5.4.1. Epidemiology and risk factors of dyslipidemia	31
5.4.2. Diagnostics of dyslipidemia	31
5.4.3. Treatment of dyslipidemia	34
6. METABOLIC SYNDROME	41
6.1. Epidemiology and risk factors of metabolic syndrome	41
6.2. Diagnostics of metabolic syndrome	42
6.3. Principles of treatment of metabolic syndrome	44
7. TYPE 2 DIABETESMELLITUS	50
7.1. TYPE 2 DIABETESMELLITUS	50
7.1.1. Epidemiology and risk factors of type 2 diabetes mellitus	50
7.1.2. Diagnostics of type 2 diabetes mellitus	51
7.1.3. Treatment algorithm for patients with type 2 diabetes mellitus	52
8. CONCLUSION	57

ORIGINAL ARTICLES

<i>E.V. Oskola, A.K. Tikhaze, A.T. Shubina, M.V. Andreevskaya, A.R. Zairova, R.M. Bogieva, G.G. Konovalova, V.P. Masenko, A.N. Rogoza, Yu.A. Karpov, V.Z. Lankin</i> Oxidative stress causes an increase in arterial stiffness in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus	58
<i>E.A. Utkina, O.I. Afanasyeva, M.V. Yezhov, N.V. Artemieva, Yu.G. Matchin, S.M. Bayda, I.Yu. Adamova, S.N. Pokrovsky</i> Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy	68
<i>V.N. Titov</i> Biological function of trophology and the pathogenesis of metabolic syndrome – syndrome of overeating. Phylogenetically theory of general pathology, role of leptin and adiponectin	79
<i>F.F. Byazrova, V.V. Buza, V.V. Lopukhova, K.A. Zykov, Yu.A. Karpov</i> Eosinophilic cationic protein and its role in patients with coronary artery disease	94
ANNIVERSARIES	101
CALENDAR OF SCIENTIFIC EVENTS	102

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

СОСТАВ КОМИТЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО РАЗРАБОТКЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Председатель – член. корр. РАМН, д.м.н., проф.

И.Е. Чазова (г. Москва),

зам. председателя – д.м.н., проф. **С.В. Недогода**
(г. Волгоград),

секретарь – д.м.н. **Ю.В. Жернакова** (г. Москва)

д.м.н., проф. **А.В. Сусеков** (г. Москва),

член. корр. РАМН, д.м.н., проф. **И.В. Медведева**
(г. Москва),

д.м.н., проф. **М.В. Шестакова** (г. Москва)

Комитет экспертов:

к.м.н. **С.А. Бутрова** (г. Москва);

д.м.н., проф. **Л.А. Звенигородская** (г. Москва);

д.м.н., проф. **Ж.Д. Кобалава** (г. Москва);

д.м.н., проф. **О.А. Кошельская** (г. Томск);

д.м.н., проф. **О.А. Кисляк** (г. Москва);

член-корр. РАМН, проф. **В.В. Кухарчук** (г. Москва);

д.м.н., проф., **А.М. Мкртумян** (г. Москва);

д.м.н., проф. **Д.В. Небиеридзе** (г. Москва);

д.м.н., проф. **Е.В. Ощепкова** (г. Москва);

д.м.н., проф. **Н.Б. Перепеч** (г. Санкт-Петербург);

д.м.н., проф. **В.И. Подзолков** (г. Москва);

д.м.н. **Г.И. Симонова** (г. Новосибирск);

д.м.н., проф. **В.Н. Титов** (г. Москва);

д.м.н., проф. **Т.В. Тюрина** (г. Санкт-Петербург);

д.м.н., проф. **А.Н. Фурсов** (г. Москва);

д.м.н., проф. **В.Н. Хирманов** (г. Санкт-Петербург);

д.м.н., проф. **И.И. Чукаева** (г. Москва);

к.м.н. **А.Т. Шубина** (г. Москва)

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГИ	– гиперинсулинемия
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МС	– метаболический синдром
НТГ	– нарушенная толерантность к глюкозе
ОБ	– окружность бедер
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ	– окружность талии
ПН ЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ПОМ	– поражение органов-мишеней
САД	– систолическое артериальное давление
СКАД	– самоконтроль АД
СД	– сахарный диабет
СЖК	– свободные жирные кислоты
СМАД	– суточное мониторирование АД
СОАС	– синдром обструктивного апноэ во время сна
СНС	– симпатическая нервная система
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФР	– факторы риска
ХС	– холестерин
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦВБ	– церебро-васкулярная болезнь
NO	– оксид азота

Полное или частичное воспроизведение данных материалов допускается только с письменного разрешения Российского медицинского общества по артериальной гипертонии.

Все права защищены. 2013 г.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

1. ВВЕДЕНИЕ

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) в России одна из самых высоких в Европе и в настоящее время составляет более 35% среди мужского населения и более 40% среди женского.

Известно, что эффективность терапии и приверженность пациентов к лечению зависят от факторов риска, в том числе метаболических, сопутствующих течению АГ. Так наличие сахарного диабета (СД) снижает вероятность достижения эффективного контроля АД в 1,4, гиперхолестеринемии - в 1,5 и ожирения - в 1,7 раза. При наличии трех любых факторов риска эффективность лечения снижается в 2 раза. Кроме того, наличие метаболических нарушений у больных АГ способствует более тяжелому течению гипертонии. По данным работ, проведенных в отделе системных гипертензий института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, установлено, что тяжесть АГ (степень и наличие поражения органов-мишеней) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) напрямую зависит от количества его компонентов. У этих больных по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений вероятность поражения сердца и мозга увеличивается почти в 5, почек в 3 и сосудов в 2 раза.

МС был предложен с целью выделения лиц, имеющих несколько факторов риска ССЗ, преимущественно метаболических, объединенных одной патогенетической основой. Больные с МС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД 2 типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию метаболических нарушений. Тактика ведения этих пациентов должна приводить к устранению или, по крайней мере, уменьшению выраженности основных проявлений МС. Кроме того, использование концепции МС дает возможность оценивать уровень распространенности метаболических нарушений, в том числе при ССЗ среди населения и оценивать эффективность воздействия на них лечебно-профилактических вмешательств. Попытка объединения метаболических нарушений в МС представляется целесообразной, однако, сохраняется необходимость в создании рекомендаций по диагностике и коррекции отдельных факторов риска, имеющих большое клиническое значение, как в рамках МС, так и самостоятельно.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

К основным метаболическим нарушениям относят: ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемию, гиперурикемию, метаболический синдром.

Ожирение – хроническое заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жира в организме, приводящим к увеличению массы тела и сопровождающееся увеличением риска сердечно-сосудистой, общей заболеваемости и смертности.

Нарушения углеводного обмена (предиабет) по определению ВОЗ, подразумевает гипергликемию натощак и нарушение толерантности к глюкозе. При этом уровень глюкозы в крови выше нормального, но недостаточно высокий для того, чтобы поставить диагноз «сахарный диабет». Предиабет увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Дислипидемия (дислиппротеинемия) – нарушения метаболизма липидов и липопротеинов, при которых уровни липопротеинов повышены или липопротеины аномальны по каким-то другим параметрам, например, изменены по составу. Гиперлипидемии могут развиваться как первичные состояния или быть вторичными по отношению к другим заболеваниям. Первичные гиперлипидемии вызываются либо генетическими аномалиями, либо являются результатом взаимодействия факторов питания и генетических факторов. Вторичные гиперлипидемии связаны с нарушениями метаболизма липопротеинов, вызываемых другими состояниями. Термины «гиперлипидемия» и «гиперлипидемия» взаимозаменяемы.

Гиперурикемия – повышенное содержание мочевой кислоты в крови. Гиперурикемия повышает риск развития подагры – гетерогенного по происхождению заболевания, которое характеризуется отложением в различных тканях организма кри-

сталлов уратов в форме моноурата натрия или мочевой кислоты.

Метаболический синдром – характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и АГ.

Сахарный диабет 2 типа – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД диагностируется при уровне глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л.

3. ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Целенаправленное исключение метаболических нарушений при артериальной гипертензии необходимо проводить у пациентов, у которых вероятность их наличия существенно выше, чем в общей популяции:

- с избыточной массой тела и ожирением
- у женщин в перименопаузе
- у мужчин с эректильной дисфункцией
- с микроальбуминурией
- с гиперурикемией
- с атеросклерозом или ИБС (в том числе, если у близких родственников пациентов имелись ранние (у мужчин – до 55 лет, у женщин – до 65 лет) проявления атеросклероза)

- с нарушениями гемостаза (снижение фибринолитической активности крови)
- с синдромом апное сна (СОАС)
- с неалкогольной жировой болезнью печени
- с поликистозом яичников





Диагностика конкретных метаболических нарушений представлена ниже в соответствующих разделах.

Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ¹

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами¹**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ²**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа^{3*}**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо²**



Краткая инструкция по применению препарата Небилет®. МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO³

¹ инструкция по применению препарата (04.06.2012)

² ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehf151

³ Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru> Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012. Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. Nebilet_mod. утв. в печать 30.10.2013.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

4. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

4.1. Эпидемиология, факторы риска

Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ, проводимый в рамках целевой федеральной программы «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии в России», показал, что за последние 10–15 лет распространенность факторов риска ССЗ среди населения сохраняется высокой, одной из причин которой является недостаточная эффективность первичной профилактики. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что у большинства пациентов АГ помимо повышенного АД, имеются дополнительные факторы риска ССЗ. Более чем в 60% случаев ИБС у мужчин на фоне повышения АД имеется сочетание 2-х или более дополнительных факторов риска. В свою очередь, повышение АД является одним из наиболее частых состояний при ожирении и МС. У пациентов с ожирением АГ выявляется в два раза чаще, по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Имеются доказательства, что у пациентов высокого риска подходы к антигипертензивной терапии должны отличаться от таковых у пациентов, имеющих низкий риск развития ССЗ. Эти положения внесены в европейские и российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, при этом интенсивность профилактического и терапевтического вмешательства зависит от суммарного сердечно-сосудистого риска.

На сегодняшний день убедительно показана вероятность увеличения сердечно-сосудистого риска при наличии ассоциированных с АГ состояний, таких как, ожирение, МС и СД 2 типа, распространенность которых быстро увеличивается. Исследование Health Search Database показало, что 40 % больных АГ имеют три дополнительных фактора риска в сравнении с 29% больных АГ, обследованных тремя годами ранее.

Ведущим патогенетическим механизмом формирования АГ при ожирении и сопутствующих ему метаболических расстройствах является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатиче-

ской нервной систем на фоне инсулинорезистентности и рефрактерной гиперинсулинемии, которые имеют место более чем у 90% больных АГ с ожирением. В условиях ИР повышается синтез ангиотензина II, увеличивается реабсорбция натрия в почечных канальцах, что приводит к задержке жидкости и развитию гиперволемии, повышению содержания натрия и кальция в стенке сосудов, увеличивающих ее чувствительность к прессорным агентам. Существуют сообщения о способности НЭЖК, вырабатываемых адипоцитами висцеральной жировой ткани, вызывать гиперсимпатикотонию, повышать активность α -адренорецепторов сосудистой стенки, и, таким образом, способствовать повышению АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, гормонально активные вещества, секретлируемые адипоцитами висцерального жира также способны повышать АД. В частности, уровень лептина тесно коррелирует с ИМТ, уровнем АД, содержанием ангиотензина II и норадреналина.

4.2. Диагностика артериальной гипертонии

Клиническими особенностями течения АГ, протекающей с метаболическими нарушениями, являются: частое формирование рефрактерной АГ, раннее поражение органов-мишеней – развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), быстро приводящей к дисфункции миокарда, почечной гиперfiltrации и МАУ, снижение эластичности аорты и артерий. По данным СМАД у больных АГ с метаболическими нарушениями диагностируются выраженные нарушения суточного ритма АД, высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность АД.

АГ диагностируется при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. при 2-3-кратном измерении АД в разные дни по методу Короткова. Суточный профиль АД оценивается с помощью метода суточного мониторинга АД.

Измерение АД проводит врач или медицинская

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

сестра в амбулаторных условиях или стационаре (клиническое АД). Кроме того, пациент или его родственники могут измерять АД самостоятельно с помощью автоматических или полуавтоматических измерителей АД в домашних условиях. Данный метод, получивший большое распространение в последние годы, обозначается как метод самоконтроля АД (СКАД). Суточное мониторирование АД проводят медицинские работники амбулаторно или в условиях стационара. Клиническое измерение АД имеет наибольшую доказательную базу для постановки степени АГ, прогноза заболевания, оценки эффективности терапии. Точность измерения АД и, соответственно, гарантия правильной диагностики АГ, определение ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по его измерению.

- **Положение больного**

Сидя в удобной позе, рука располагается на столе на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

- **Условия измерения АД**

Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; не рекомендуется курить в течение 30 мин до измерения АД; отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли; АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15-30 мин.

- **Оснащение**

Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; измерения окружности руки в верхней трети плеча могут быть полезны при выборе соответствующего размера манжеты. Рекомендуются следующие размеры манжеты: для плеча окружностью в 27-34 см – манжета 13x30 см; для плеча окружностью в 35-44 см – манжета 16x38 см; для плеча окружностью в 45-52 см – манжета 20x42 см. Таким образом, для многих пациентов, страдающих ожирением, манжеты стандартного размера могут быть недостаточными для получения достоверных ре-

зультатов измерения АД. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

- **Кратность измерения**

Для определения уровня АД следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин на каждой руке; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производят дополнительное измерение; за конечное значение АД принимается среднее из 2-3 измерений. Для подтверждения АГ при выявлении АД в пределах 135-139/85-89 мм рт.ст. повторное измерение (2-3 раза) проводят через некоторый период времени, определяемый врачом в каждом конкретном случае. У таких лиц полезно рекомендовать измерение АД в домашних условиях и/или провести суточное мониторирование АД. При выявлении АГ у больного, наряду с проведением исследований по оценке поражения органов-мишеней и назначением лечения (немедикаментозного и медикаментозного при показаниях), повторные измерения АД проводятся в зависимости от клинической ситуации.

- **Техника измерения**

Быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, превышающего САД на 20 мм рт. ст. (оценивается по исчезновению пульса). АД измеряют с точностью до 2 мм рт. ст. Давление в манжете снижают медленно со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в 1 секунду. Уровень АД, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова), уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствует ДАД. У детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, иногда невозможно определить 5 фазу, в таких случаях следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабые, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить измерение, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

измерения проводят на той руке, на которой АД выше. Частота сердечных сокращений подсчитывается по пульсу на лучевой артерии (минимум за 30 секунд) после второго измерения АД в положении сидя.

У больных старше 65 лет, при наличии СД и у лиц, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), следует проводить измерение АД не только в положении сидя, но и в ортостазе через 2 мин пребывания в положении стоя.

Для выявления окклюзирующих поражений артерий, коарктации аорты целесообразно измерить АД на ногах. Измерение проводится с помощью широкой манжеты (той же, что и у лиц с ожирением); фонендоскоп располагается в подколенной ямке. Для оценки лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) измеряют САД с помощью манжеты, расположенной на лодыжке. ЛПИ рассчитывается как отношение САД, измеренного на лодыжке к величине САД на плече (САД лодыжка/САД плечо). Нормальный показатель ЛПИ соответствует 0,9-1,2. При значении ЛПИ <0,9 имеет место окклюзирующее поражение сосудов нижних конечностей. Оценка ЛПИ производится для каждой конечности.

• Измерение АД в домашних условиях

Показатели АД, полученные в домашних условиях, могут стать ценным дополнением к клиническому АД при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения, но предполагают применение других нормативов. Принято считать, что величина АД, равная 140/90 мм рт. ст., измеренная на приеме у врача, соответствует АД, равному 130-135/85 мм рт. ст. при измерении в домашних условиях. Для СКАД могут быть использованы традиционные тонометры со стрелочными манометрами, в последние годы предпочтение отдается удобным в применении автоматическим и полуавтоматическим приборам для домашнего применения, прошедшим строгие клинические испытания для подтверждения точности измерений. Для оценки уровня АД в неотложных ситуациях ухудшения самочувствия больного вне стационарных условиях (в поездках, на работе и др.) можно рекомендовать использование запястных автоматических измерителей АД, но с теми же правилами измерения АД (2-3 кратное измерение, расположение руки на уровне сердца и т.д.). Следует помнить, что АД, из-

меренное на запястье, может быть несколько ниже уровня АД на плече.

Многочисленные исследования по изучению показателей АД, полученных методом СКАД, показали, что эти величины тесно коррелируют с поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями и прогнозом заболевания. Последнее время уделяется большое значение в плане неблагоприятного течения АГ показателям variability (лабильности, нестабильности) АД, полученным методом СКАД в различные промежутки времени (недели, месяцы), в том числе и на фоне лечения гипертонии. Метод СКАД, а также метод суточного мониторирования АД (СМАД) используются в диагностике гипертонии «белого халата» и «маскированной» гипертонии, довольно распространенных форм среди лиц старших возрастных групп и больных с сахарным диабетом.

Гипертония «белого халата» (ГБХ) (синонимы: «кабинетная», «офисная», «скрытая» гипертония, white-coat hypertension) – форма (вариант) АГ, при которой повышение АД отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД в домашних условиях методом самоконтроля и при проведении СМАД показатели АД – в пределах нормальных значений. Кроме того, выделяется «эффект белого халата», являющегося дополнительным прессорным ответом (реакцией) у больного АГ на измерение АД (реакция тревоги), чаще наблюдаемая в условиях медицинской организации (4). «Эффект белого халат» чаще встречается у больных АГ пожилого возраста при изолированной систолической АГ (20).

«Маскированная» гипертония (МГ) (синонимы: «амбулаторная», «рабочая» гипертония) – форма гипертонии, особенностью которой являются нормальные показатели АД при его измерении медицинским персоналом и повышенное АД по данным СМАД и/или СКАД

Общепринятыми показаниями к проведению СКАД и СМАД являются следующие:

- дополнительная к клиническому АД оценка эффективности антигипертензивной терапии (АГТ);
- подозрение на гипертонию «белого халата»;
- подозрение на «маскированную» гипертонию;
- верификации реакции на «белый халат» у больных с АГ;
- повышенная variability (лабильность) АД

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

в разные визиты к врачу по данным клинического АД;

- постуральная, постпрандиальная и вегетативно-обусловленная гипотензия
- повышенное клиническое АД;
- подтверждение истинной или псевдогипертензии.

Доказано, что метод СКАД повышает приверженность пациентов к лечению. Ограничением применения метода СКАД являются те случаи, когда пациент склонен использовать полученные результаты для самостоятельной коррекции терапии.

Необходимо учитывать, что СКАД не может дать информацию об уровнях АД в течение «повседневной» дневной активности, особенно у работающей части населения, и в ночные часы.

• Суточное мониторирование АД

Клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд определенных достоинств:

- дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и ночные часы
- позволяет уточнить прогноз ССО
- более тесно связано с поражением органов-мишеней
- более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет выявить эффект «белого халата» и плацебо.

СМАД позволяет определить суточный ритм АД, ночную гипотензию или гипертензию, динамику АД в ранние утренние часы, равномерность и достаточность антигипертензивного эффекта препаратов.

Показания для проведения СМАД приведены выше совместно со СКАД.

Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие клинические испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерений. При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним значениям АД за день, ночь и сутки, суточному индексу, разнице между АД в дневные и ночные часы, величине АД в утренние часы и вариабельности АД, в дневные и ночные часы (std) и показателю нагрузки давлением (процент повышенных значений АД в дневные и ночные часы). После установления диагноза АГ проводится обследование пациентов на предмет выявления форм вторичных

АГ, определения состояния органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и оценки общего сердечно-сосудистого риска.

Методы обследования включают в себя:

- *Сбор анамнеза* о сопутствующих ФР, субклинических симптомах ПОМ, наличие в анамнезе АКС и вторичных форм АГ, предшествующем опыте антигипертензивной терапии.
- *Физикальное исследование* больного АГ, направлено на выявление ФР, признаков вторичного характера АГ и органных поражений. Измеряют рост, массу тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) в кг/м² и окружность талии (ОТ).
- *Лабораторные и инструментальные методы исследования* – необходимо идти от простых методов исследования к более сложным. На первом этапе выполняют рутинные исследования, обязательные у каждого больного для диагностики АГ. На втором этапе рекомендуются дополнительные исследования для уточнения формы вторичной АГ, оценки ПОМ и АКС. По показаниям проводят углубленное обследование пациента, когда требуется подтвердить или исключить вторичный характер АГ.
- *Исследование состояния органов-мишеней* чрезвычайно важно, так как позволяет определить степень риска развития ССО. По данным работ, проведенных в отделе системных гипертензий института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, у больных АГ с метаболическими нарушениями вероятность поражения сердца, мозга и почек выше в несколько раз. У больных АГ с МС достоверно чаще отмечается поражение хотя бы одного органа-мишени, по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений (шансы у больных АГ с МС иметь поражение хотя бы одного органа-мишени в 3 раза выше, чем у больных АГ без МС). В связи с этим, для выявления ПОМ необходимо использовать дополнительные методы исследования сердца (определение ИММЛЖ), почек (определение микро- и альбуминурии), сосудов (определение ТИМ общих сонных артерий, наличие атеросклеротических бляшек, жесткость артерий).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

4.3. Тактика лечения артериальной гипертонии у пациентов с метаболическими нарушениями

Основная цель лечения АГ заключается в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для достижения этой цели необходимо не только снижать АД до целевых значений, но и осуществлять коррекцию всех имеющихся модифицируемых факторов риска (см. ниже).

Перед назначением антигипертензивной терапии следует определить степень АГ и величину общего сердечно-сосудистого риска. Основным показанием к назначению антигипертензивной терапии служит степень сердечно-сосудистого риска (Таблица 1).

Согласно Российским и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертонии к **факторам риска** относятся:

- Величина пульсового АД (≥ 60 мм рт. ст. у пожилых)
- Возраст (мужчины > 55 лет; женщины > 65 лет)
- Курение
- Дислипидемия: ОХС $> 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ $> 1,7$

ммоль/л (150 мг/дл)

- Глюкоза плазмы натощак 5,6 - 6,9 ммоль/л (102-125 мг/дл)
- НТГ
- Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет; у женщин < 65 лет)
- ИМТ ≥ 30 кг/м²
- АО (ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин) при отсутствии МС

Поражение органов-мишеней включают в себя:

- **ГЛЖ** – ЭКГ: признак Соколова-Лайона > 35 мм; Корнельское произведение > 2440 ммхмс; ЭхоКГ: ИММЛЖ > 115 г/м² для мужчин и > 95 г/м² для женщин
- **Сосуды** – УЗ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ $> 0,9$ мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов; скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 10 м/с; лодыжечно-плечевой индекс $< 0,9$
- **Почки** – небольшое повышение сывороточного креатинина: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) для мужчин или 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) для женщин; низкая СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта); МАУ

ТАБЛИЦА 1

Стратификация риска у больных АГ*

ФР, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени $\geq 180/110$
Нет ФР	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск
1-2 ФР	Средний дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
> 3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий дополнительный риск	Высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск
АКС	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск

*Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики гипертрофии левого желудочка и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

30-300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче >22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и >31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин.

- **Ассоциированные клинические состояния включают:**

- ✓ **ЦВБ**

- ишемический МИ
- геморрагический МИ
- ТИА

- ✓ **Заболевания сердца**

- ИМ
- стенокардия
- коронарная реваскуляризация
- ХСН

- ✓ **Заболевания почек**

- ХБП: сывороточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин; СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (MDRD-формула); протеинурия > 300 мг/сут

- ✓ **Заболевания периферических артерий**

- расслаивающая аневризма аорты
- симптомное поражение периферических артерий

- ✓ **Гипертоническая ретинопатия**

- кровоизлияния или экссудаты
- отек соска зрительного нерва

Таким образом, больные АГ 1-2 степени с одним-двумя ФР относятся к категории пациентов умеренного дополнительного риска. Тактика ведения таких пациентов заключается в изменении образа жизни с целью коррекции всех имеющихся модифицируемых факторов риска в течение нескольких недель. При отсутствии достаточного контроля АД (целевые значения АД 140/90 мм рт.ст.) необходимо начать антигипертензивную терапию.

Пациенты с тремя и более ФР, а также больные АГ с МС и СД 2 типа, не зависимо от степени АГ, относятся к категории пациентов высокого и очень высокого дополнительного риска, у таких больных антигипертензивную терапию следует начать безотлагательно, наряду с немедикаментозными методами лечения, при этом АД необходимо снижать <140/90 мм рт.ст., однако, делать это следует постепенно, в несколько этапов, при условии хорошей переносимости антигипертензивной терапии. Необходимо учитывать, что именно у этой категории

пациентов достичь целевых значений АД бывает особенно трудно.

К **антигипертензивным препаратам**, применяемым для лечения больных с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Современные рекомендации по лечению АГ исходят из принципа равенства всех групп антигипертензивных препаратов при условии адекватного снижения АД, а выбор средства рекомендуют делать, исходя из дополнительных показаний к назначению конкретной группы препаратов. Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что достижение и поддержание целевых уровней АД сопровождается снижением риска развития инсульта на 42%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 21%, смертности от всех причин – на 14%.

4.3.1. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

В лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями одно из основных мест принадлежит ИАПФ ввиду их положительного влияния на ключевые звенья патогенеза заболевания. Представители данной группы лекарственных средств снижают активность РААС, как в плазме, так и в тканях, замедляют инактивацию брадикинина и уменьшают активность симпатической нервной системы.

Несомненное достоинство препаратов этой группы – отсутствие негативного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмены. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, указывающие на то, что ИАПФ (периндоприл) повышают чувствительность тканей к инсулину и улучшают углеводный обмен, оказывают положительное влияние на липидный обмен.

В крупных многоцентровых исследованиях SOLVD, HOPE выявлено значимое снижение числа новых случаев СД среди больных, длительно полу-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

чавших ИАПФ. Длительное применение ИАПФ сопровождается уменьшением частоты осложнений СД, а также может привести к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных – MICRO-HOPE, EUCLID, BRILLIANT. Однако исследование DREAM, в котором оценивали эффект ИАПФ (рамиприла) у 5269 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, выявило лишь тенденцию к меньшей частоте СД и замедлению по времени развития СД по сравнению с группой плацебо.

Указанные препараты обладают органопротективным эффектом: уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка, замедляют ремоделирование и фиброз миокарда, снижают МАУ, протеинурию, предотвращают нефроангиосклероз и ХПН. Высокая эффективность ИАПФ в замедлении прогрессирования заболевания почек и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений показана в исследованиях AIRE, REIN, PROGRESS. В исследовании ADVANCE терапия, основанная на комбинации ИАПФ и диуретика (периндоприл+индапамид), обеспечивала одновременное сокращение почечных событий, сердечно-сосудистой и общей смертности. Ангиопротективный эффект ИАПФ заключается в улучшении функции эндотелия сосудистой стенки, антипролиферативном и антиатерогенном действии. В крупных клинических исследованиях (PHYLLIS, SECURE) установлено, что терапия ИАПФ может уменьшить толщину комплекса интима-медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или манифестированным атеросклерозом.

Важное преимущество ИАПФ – способность предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с МС и СД 2 типа. В исследованиях SOLVD, EUROPA, PROGRESS, FACET, ADVANCE показано, что лечение ИАПФ снижает риск развития повторного инсульта, ишемических событий, госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и др. сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Среди побочных эффектов ИАПФ наиболее часто встречается сухой кашель, ангионевротический отек.

4.3.2. Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

также как ИАПФ являются препаратами первого

выбора у больных с метаболическими нарушениями. Эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) – сартанов также связан с подавлением активности РААС, но при этом они не влияют на систему брадикинина. По антигипертензивной эффективности ИАПФ и БРА равнозначны, но последние имеют лучший профиль переносимости, т.к. не вызывают кашель, ангионевротический отек. БРА обеспечивают более высокую приверженность к терапии среди больных с АГ из-за лучшего профиля переносимости.

БРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмены, за исключением лозартана, для которого доказана возможность снижения уровня мочевой кислоты, кроме того некоторые БРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPAR γ -рецепторами.

Результаты исследования NAVIGATOR свидетельствуют о том, что у больных с НТГ и ССЗ или факторами риска развития таких заболеваний прием валсартана (160 мг/сут в течение 5 лет) в сочетании с вмешательством по изменению образа жизни приводит к статистически значимому снижению относительного риска развития СД на 14% при отсутствии влияния на частоту развития осложнений ССЗ. Значимое снижение риска развития СД 2 типа при терапии сартанами установлено также в исследованиях LIFE, VALUE, CHARM.

БРА также, как и ИАПФ, обладают выраженным кардио- и нефропротективным действием: предотвращают ГЛЖ, увеличивают продолжительность периода удержания синусового ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий, уменьшают степень МАУ и протеинурии, замедляют прогрессирование сердечной и почечной недостаточности. При длительном приеме БРА (телмисартан) уменьшают толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и объем крупных атеросклеротических бляшек (MORE).

Длительное лечение сартанами (ирбесартан, телмисартан, кандесартан, валсартан) приводит к уменьшению риска развития неблагоприятных исходов, таких как терминальной почечной недостаточности, частоты госпитализаций по поводу ХСН, смерти (IRMA-7, IDNT-8, CHARM-9, VALUE, ONTARGET). Заре-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

гистрировано значимое снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при лечении БРА больных АГ с СД 2 типа (LIFE, IDNT, RENAAL). Проведенные исследования показали примерно равнозначную эффективность БРА и ИАПФ в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, но лучшую переносимость сартанов.

4.3.3. Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Антагонисты кальция (АК) обладают выраженным вазодилатирующим действием в результате инактивации потенциал-зависимых кальциевых каналов и блокирования поступления потоков кальция в гладко-мышечные клетки сосудов. В зависимости от химической структуры выделяют 3 группы антагонистов кальция: дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), фенилалкиламины (верапамил) и бензодиазепины (дилтиазем). Недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают отрицательным ино- и дромотропным действием. Дигидропиридиновые антагонисты кальция оказывают выраженное вазодилатирующее действие на периферические артерии, не влияют на проводящую систему сердца, практически не снижают сократительную способность миокарда.

Для лечения АГ у больных с МС, а также с СД 2 типа применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые АК пролонгированного действия. АК не оказывают отрицательного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмены. Снижение числа новых случаев СД 2 типа при длительной терапии АК в сочетании с ИАПФ установлено в исследованиях ASCOT (амлодипин + периндоприл), INVEST (верапамил и трандолаприл). В плане предупреждения развития новых случаев СД 2 типа АК занимают промежуточное положение между ИАПФ (БРА) и селективными β -блокаторами.

АК обладают антиангинальным действием: снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда (CAPE), а потому применяются у больных, имеющих сочетание АГ и ИБС.

Имеются данные, что АК II и III поколений препятствуют развитию атеросклероза, что доказано в одном из крупнейших исследований ELSA, а также в исследованиях INSIGHT, PREVENT, ELVERA и CAMELOT.

Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности при длительной терапии АК показано в исследованиях INVEST, INSIGHT, HOT, STOP-2, NORDIL.

4.3.4. Диуретики

Диуретики воздействуют на основные механизмы повышения АД у больных с МС – задержку натрия и жидкости, поэтому терапию диуретиками у этой категории больных считают патогенетически обоснованной. В настоящее время использование тиазидных диуретиков в режиме монотерапии при АГ с метаболическими нарушениями считается не целесообразным, поскольку они оказывают целый ряд неблагоприятных воздействий: гипокалиемию, гипергликемию, при длительном применении в больших дозах могут индуцировать СД, негативно влияют на липидный и пуриновый обмены. Длительная терапия гидрохлортиазидом сопровождается повышением содержания в крови атерогенных фракций липидов и мочевой кислоты. На степень выраженности нарушений углеводного и липидного обменов при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их применения и возраст больных.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы.

Для лечения АГ у больных с МС предпочтение отдается метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику – индапамиду. Клинические исследования применения этого препарата у больных АГ с МС в основном посвящены его пролонгированной форме индапамиду-ретард. Особенности индапамид-ретард заключаются в том, что этот препарат обладает двойным действием. С одной стороны он обеспечивает некоторое увеличение диуреза, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке, с другой стороны, у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов. Исследование МИНОТАВР продемонстрировало, что индапамид-ретард не только эффективно снижает АД, не вызывая гипокалиемию, но и оказывает положительное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмены, при-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

чем метаболическая нейтральность препарата сохраняется после 12 месяцев лечения.

Исследования LIVE и NESTOR, показали, что индапамид обладает кардио- и нефропротективными свойствами: уменьшает массу миокарда левого желудочка и снижает МАУ.

Исследования, проведенные в последнее время, свидетельствуют об эффективности калийсберегающих диуретиков (спиронолактона и эплеренона) в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями, особенно при развитии рефрактерной АГ. В двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients with resistant arterial hypertension) 25 мг спиронолактона добавляли к трехкомпонентной антигипертензивной терапии, включающей диуретик (в среднем больные получали 4,5 препарата). Исследование было досрочно остановлено после оценки предварительных результатов 8-недельной терапии, так как в группе спиронолактона наблюдалось значительное достоверное снижение систолического АД, по сравнению с плацебо. На диастолическое АД спиронолактон влиял не значительно. Добавление спиронолактона к терапии сопровождалось небольшим, но достоверным увеличением калия и креатинина сыворотки крови без неблагоприятных клинических последствий, при хорошей переносимости, число побочных эффектов было сопоставимо с плацебо. Примечательно, что чем больше была выраженность абдоминального ожирения (окружность талии), тем лучше был ответ на терапию, включающую спиронолактон. Эти результаты указывают на особую роль альдостерона в генезе АГ у больных с ожирением и МС. Однако известны неблагоприятные побочные эффекты, связанные с блокадой спиронолактоном андрогенных рецепторов, и другие. Появившиеся в последнее время новые селективные антагонисты альдостерона, в частности эплеренон, лишены таких побочных эффектов, но вместе с этим уступают спиронолактону по антигипертензивной эффективности и длительности действия.

4.3.5. β-блокаторы

Применение β-блокаторов для лечения АГ у больных с МС патогенетически обосновано, т.к.

эти препараты ингибируют повышенную активность СНС и уменьшают тахикардию, которая имеется у трети пациентов. β-блокаторы урежают ЧСС, уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, обладают антиаритмическим действием. Препараты этой группы не влияют на электролитный состав крови. По предотвращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений β-блокаторы не уступают ИАПФ и АК (Stop-Hypertension-2; UKPDS; MAPHY).

Современные высокоселективные β₁-адреноблокаторы – небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат и др. в отличие от неселективных представителей этой группы не оказывают выраженного негативного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, не вызывают прибавку веса и не усиливают инсулинорезистентность. β-блокаторы со свойствами вазодилататоров (карведилол, небиволол) способны снижать содержание в крови глюкозы и атерогенных фракций липидов, повышать чувствительность тканей к инсулину. Как показано в исследовании SENIOR, длительное лечение небивололом приводит к значимому уменьшению числа новых случаев СД 2 типа.

Установлена высокая эффективность и безопасность высокоселективных β-блокаторов в лечение АГ у больных с СД 2 типа (UKPDS, VIP). Применение этих препаратов сопровождалось значимым снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности, при отсутствии неблагоприятного влияния на метаболизм глюкозы и липидов.

4.3.6. Агонисты имидазолиновых рецепторов

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга.

Моксонидин уменьшает активность СНС и тем самым приводит к снижению АД. Монотерапия моксонидином в дозе 0,2-0,4 мг в сутки позволяет достичь целевых значений АД у 52% больных. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ с метаболическим синдромом или СД 2 типа показана в исследовании CAMUS.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Важным достоинством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень ХС ЛПВП. У пациентов с избыточной массой тела прием моксонидина приводит к снижению веса (MERSY). Согласно данным US Physicians Health Study, терапия моксонидином больных АГ с избыточным весом или СД 2 типа позволяет снизить индекс массы тела на 1 ед., что уменьшает относительный риск развития инсульта на 6%.

В исследовании АЛМАЗ проведено сопоставление эффектов моксонидина и гипогликемического препарата метформина. По ряду характеристик (контролю АД, снижению уровня инсулина) моксонидин оказался более эффективным, чем метформин. Зарегистрировано примерно равнозначное снижение массы тела в группах больных, получавших моксонидин и метформин.

Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает МАУ.

Моксонидин целесообразно широко использовать для лечения АГ у больных с МС или с СД 2 типа. Препарат можно применять в виде монотерапии, а также в составе комбинированного лечения в сочетании с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция, диуретиками.

4.3.7. Прямые ингибиторы ренина

В клинической практике применяется лишь один препарат из этой группы – алискирен. Алискирен снижает активность ренина плазмы, которая повышена у значительного числа больных АГ: при ожирении, МС, СД 2 типа, ХПН, у женщин в постменопаузе. К повышению активности ренина плазмы предрасполагает терапия ИАПФ и диуретиками. Алискирен ингибирует также тканевые рецепторы ренина в почках, эндотелии, ренальных и коронарных артериях. Ингибирование плазменной активности ренина и рецепторов ренина в тканях у больных АГ представляется важным, т.к. в много-

центровых исследованиях были получены данные о негативном влиянии увеличенной активности ренина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений: ИМ, сердечной смерти, прогрессирования ХСН (SAVE, Val-HeFT, ACC, ESC).

Антигипертензивный эффект алискирена сопоставим с эффектами ИАПФ и БРА. Препарат оказывает органопротективное действие: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка (ALLAY), уменьшает МАУ и предотвращает снижение скорости клубочковой фильтрации. В исследовании AVOID длительная терапия алискиреном больных АГ с СД 2 типа, осложненным протеинурией, приводила к существенной регрессии альбуминурии и замедлению снижения скорости клубочковой фильтрации, причем эффект препарата не зависел от уровня АД.

Алискирен снижает инсулинорезистентность, с чем, вероятно, связана его высокая эффективность у больных АГ с ожирением. У пациентов с ожирением III ст. целевой уровень АД достигается при применении алискирена в сочетании с гидрохлортиазидом гораздо чаще, чем при использовании ирбесартана с гидрохлортиазидом, либо амлодипина с гидрохлортиазидом.

Однако в исследовании ALTITUDE не получено данных о снижении числа сердечно-сосудистых и почечных осложнений при длительной терапии алискиреном в сочетании с ИАПФ или БРА у больных АГ с СД 2 типа. Кроме того, у больных очень высокого риска с АГ в сочетании с СД 2 типа и почечной недостаточностью, включенных в данное исследование, добавление к стандартной терапии (ИАПФ, БРА) алискирена, через 18-24 месяца привело к повышению случаев нефатального инсульта, гиперкалиемии и гипотонии, в связи с чем, исследование было приостановлено.

Препарат противопоказан при тяжелой печеночной и почечной недостаточности, реноваскулярной гипертензии. При совместном применении алискирена с ингибиторами циклооксигеназы-2 возможно ухудшение функции почек.

Однако, не смотря на полученные данные по безопасности алискирена, большинством исследований показано, что данный препарат способен эффективно снижать АД, предотвращать поражение органов-мишеней и может применяться у больных

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

АГ и ожирением, при избегании его комбинации с ИАПФ и БРА.

4.3.8. Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ у больных с МС, как правило, в составе комбинированной терапии третьим или четвертым препаратом. Альфа-адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией.

4.3.9. Комбинированная антигипертензивная терапия

Течение АГ у больных с метаболическими нарушениями, а также с СД 2 типа отличается рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому достичь целевых значений АД у этих пациентов при монотерапии часто не представляется возможным. Кроме того, преобладающее число больных АГ, имеющих МС или СД 2 типа, относятся к группе лиц с очень высоким дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи у этих пациентов целесообразно начинать лечение с комбинированной терапии. Комбинированная терапия воздействует на разные звенья патогенеза АГ и потому более эффективна, позволяет использовать меньшие дозы лекарственных средств для достижения целевого АД, уменьшает побочные эффекты некоторых препаратов.

К рациональным комбинациям препаратов у больных АГ с метаболическими нарушениями или с СД 2 типа относят: комбинации ИАПФ или АРА с АК, ИАПФ или АРА с диуретиком, ИАПФ или АРА с агонистом I₂-имидазолиновых рецепторов, ИАПФ или АРА с селективным β-блокатором. Следует отметить, что у данных пациентов из всех вышеперечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ингибиторов АПФ или АРА с антагонистами кальция т.к. они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обменов у данной категории больных. Однако многие пациенты требуют комбинации из 3 и более препаратов. В первую

очередь к комбинации ИАПФ или АРА с АК необходимо добавление диуретического препарата, возможно антагониста альдостерона, а в последующем β-адреноблокатора, агониста I₂-имидазолиновых рецепторов или α-адреноблокатора.

Следует избегать комбинации неселективных представителей группы β-блокаторов с тиазидными диуретиками при лечении больных с МС или с СД 2 типа, т.к. оба препарата при длительном применении оказывают неблагоприятное влияние на углеводный и липидный обмены.

5. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

5.1. Ожирение

5.1.1. Эпидемиология и факторы риска

В настоящее время проблема ожирения становится все более актуальной, в связи с увеличением числа лиц с избыточной массой тела. Результаты эпидемиологических исследований NHANES I-III и EUROASPIRE III свидетельствуют, что ежегодно количество лиц, страдающих ожирением, увеличивается в популяции как минимум на 1%. В экономически развитых странах, включая Россию, в среднем, каждый третий житель имеет массу тела, превосходящую максимально допустимую. Однако точных эпидемиологических оценок распространенности ожирения в Российской Федерации не проводилось с 1985 года.

Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков. Последнее важно еще и потому, что ожирение в этой возрастной группе является значимым предиктором ожирения у взрослых. С возрастом рост заболеваемости ожирением, как у мужчин, так и у женщин увеличивается и достигает пика к 45-55 годам. В пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается. Данное явление, по мнению большинства ученых, является мнимым и связано отнюдь не с обратным развитием жировых накоплений, а с изменением состава тела (уменьшением мышечной массы при сохранении жировой) с одной стороны и с более ранней гибелью лиц, страдающих ожирением, от сопутствующих заболеваний с другой.

Установлено, что ожирение чаще встречается у жителей крупных городов, чем в сельской местности. Полагают, что данная зависимость обусловлена условиями трудовой деятельности. Есть и прямые исследования, свидетельствующие, что у занимающихся физическим трудом, ожирение встречается реже, чем у работников умственного труда. Вместе с тем, рядом исследований показано, что вероятность ожирения тем выше, чем ниже уровень образования.

Эпидемиологические исследования отчетливо выявляют семейный характер заболеваемости

ожирением. По данным M. Guillaume и соавторов, степень выраженности ожирения у детей довольно четко коррелирует с ожирением у их родителей. Причем, как отметили авторы, эта связь выражена сильнее, чем связь ожирения у детей с потреблением ими энергии или двигательным режимом. По данным K. J. Greenlund, более тесно ожирение у детей связано с ожирением у матери, чем с ожирением у отца. Высокая вероятность развития ожирения у детей в семьях родителей, страдающих ожирением, связана с наследственными механизмами, а так же с закреплением семейных навыков питания и образа жизни при преобладающем влиянии последнего.

Известно, что ожирение, наряду с сопутствующими ему метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия и гипергликемия относятся к основным факторам повышенного риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний. Около 70% новых случаев СД 2 типа связано с избыточным весом.

Вторичный характер ожирения, связанный с некоторыми эндокринными болезнями, поражением центральной нервной системы и др. по разным данным может быть диагностирован лишь в 3-10% случаев, в большинстве случаев ожирение носит алиментарный (первичный) характер и чаще всего связано с избыточным потреблением пищи, наряду с низким расходом энергии.

5.1.2. Диагностика ожирения

Под ожирением следует понимать хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения.

Наиболее часто используемой является **классификация ожирения по степени его выраженности** (Таблица 2). Чаще всего для этого используют индекс массы тела (ИМТ) или индекс

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 2

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

Кеттеле. Он определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат, который достаточно надежно характеризует избыток массы тела у взрослых мужчин и женщин, имеющих рост в пределах средних значений (150-185 см).

Кроме того, существует классификация ожирения по характеру распределения жира – абдоминальное (висцеральное), когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (мужской или андронидный тип ожирения) и глутеофemorальное с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах (женский или гинеонидный тип ожирения). Такое разделение обусловлено тем, что при абдоминальном (висцеральном) ожирении значительно чаще, чем при глутеофemorальном наблюдаются осложнения. В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study, висцеральное ожирение было тесно связано с наличием АГ, при этом ассоциация была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме. В исследовании Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study были получены аналогичные данные. У мужчин, систолическое артериальное давление увеличивалось на 3,3 мм рт.ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани и на 2,3 мм рт. ст. для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки.

Наиболее простой и достаточно надежный критерий деления ожирения по признаку распределения жира – это отношение размеров талии и бедер. При преимущественном глутеофemorальном рас-

пределении жира у женщин это отношение меньше 0,8, при абдоминальном – больше 0,81. У мужчин граница деления на абдоминальное и глутеофemorальное ожирение составляет 1,0. Довольно точно ситуацию с абдоминальным накоплением жира характеризует размер окружности талии (ОТ). При ОТ >94см у мужчин и >80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения.

Диагностика ожирения довольно проста и заключается в измерении массы тела путем взвешивания (проводится на стандартизованных весах без тяжелой одежды и обуви), роста пациента на медицинском ростомере (без обуви) и определении ОТ, которую измеряют в положении стоя (на пациентах должно быть только нижнее белье, точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, мерную ленту следует держать горизонтально).

Более точное определение массы абдоминального жира возможно при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Для исключения возможных вторичных причин избыточного веса применяются различные методы исследования гормонов (определение суточного ритма секреции АКТГ и кортизола в плазме крови, определение уровня пролактина, тестостерона и тиреотропного гормона в крови, определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой). Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать визуализирующие методы – компьютерная и магниторезонансная томография.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

5.1.3. Современные принципы лечения ожирения у больных АГ с метаболическими нарушениями

Наблюдаемый в последние десятилетия рост распространенности ожирения нельзя объяснить исключительно генетическими дефектами в развитии ожирения, данный факт свидетельствует скорее о важной роли образа жизни, в первую очередь, высококалорийного питания и низкой физической активности в его генезе. Несмотря на большое число исследований, посвященных проблеме лечения ожирения, множеству способов снижения избыточного веса задача эта остается крайне трудной и требует больших усилий, как со стороны врача, так и стороны больного. На настоящий момент установлено – единственное, что действительно приводит к уменьшению массы жира – это энергетический дефицит, то есть преобладание расхода энергии над ее поступлением. В этом случае жир, как форма отложенной энергии, начинает расходоваться для покрытия создавшегося дефицита. Поэтому немедикаментозные мероприятия, направленные на создание этого дефицита имеют приоритетную важность в лечении ожирения. Пациенты должны знать, что в настоящее время не существует лекарственного препарата, который мог бы полностью устранить связанный с ожирением риск для здоровья, в то же время изменение образа жизни способно предотвратить прогрессирование метаболических нарушений и серьезно уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа.

Лечение ожирения, как и лечение любого хронического заболевания должно быть **непрерывным**. После достижения снижения массы тела, усилия врача и пациента должны быть направлены на поддержание эффекта и предотвращение рецидивов заболевания. Мероприятия, направленные на снижение веса и поддержание достигнутого результата должны включать в себя:

- рациональное питание
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек
- ведение дневника питания
- физические упражнения.

Формирование навыков рационального питания

Наиболее простой, понятный, а главное, воспроизводимый способ создания энергетического дефицита – это гипокалорийная диета. Вместе с тем, считается установленным фактом, что в ходе соблюдения гипокалорийной диеты наблюдается уменьшение всех видов расхода энергии, в том числе и основного обмена (по данным ряда авторов, на 14-25% от исходного), что является мерой адаптации организма к гипокалорийной диете и снижает ее эффективность. В качестве одного из способов восстановления энергозатрат можно рассматривать физические нагрузки. Как было показано в ряде исследований, назначение аэробных физических нагрузок способно предотвратить или, во всяком случае, уменьшить степень снижения расхода энергии.

Снижение массы тела на 5-10% в течение 6-12 месяцев (оптимальным снижением считается 2-4 кг, но не более 5 кг в месяц) сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и реально осуществимо для большинства больных. Особенно важно не форсировать события у пациентов с СД 2 типа, так как резкие диетические ограничения могут повлечь за собой стресс и, как следствие, обострение течения заболевания. Необходимо выбирать более мягкие и продолжительные режимы снижения массы тела, несмотря на желание больных похудеть быстро и любой ценой. У таких больных следует с большей осторожностью подходить и к назначению индивидуальных двигательных режимов. Известно, что на фоне интенсивных тренировок уровень сахара крови может понижаться, что в условиях применения инсулина или сахароснижающих средств резко повышает риск развития гипогликемических состояний.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день (снижение калорийности рациона следует достигать преимущественно за счет жиров и частично за счет углеводов). Эффективность, так называемых односторонних диет, с ограничением преимущественно углеводов или жиров не подтверждена широкой доказательной базой, а в ряде случаев, особенно при резком ограничении углеводов такие диеты могут

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

быть просто опасными. Требуется дальнейшего изучения и режим назначения диетических ограничений. По сведениям ряда авторов, возможность чередования двух режимов питания – разгрузочного (со сниженным потреблением калорий, преимущественно за счет жиров и частично за счет углеводов) и неразгрузочного (изокалорийного, но со снижением употребления жиров) может иметь свои преимущества. Во-первых, это позволяет пациентам «отдохнуть» от ограничений, свойственных разгрузочному режиму. Во-вторых, при возвращении к обычному (маложирному) питанию организм может восстанавливать обычный расход энергии. При таком комбинированном режиме диетотерапии, в связи с более легкой его переносимостью наблюдается гораздо меньшее число отказов от лечения при сохранении его эффективности.

Расчет суточной калорийности рациона

Расчет суточной калорийности выполняется индивидуально для каждого пациента и включает несколько этапов.

1. Определяется величина основного обмена с учетом возраста, пола, роста и массы тела:

для женщин

18-30 лет $(0,0621 \times \text{масса в кг} + 2,0357) \times 240$

31-60 лет $(0,0342 \times \text{масса в кг} + 3,5377) \times 240$

старше 60 лет $(0,0377 \times \text{масса в кг} + 2,7545) \times 240$

для мужчин

18-30 лет $(0,0630 \times \text{масса в кг} + 2,8957) \times 240$

31-60 лет $(0,0484 \times \text{масса в кг} + 3,6534) \times 240$

старше 60 лет $(0,0491 \times \text{масса в кг} + 2,4587) \times 240$

2. Полученный результат увеличивается на величину суточного расхода энергии в зависимости от уровня физической нагрузки: при минимальной физической нагрузке полученный результат остается без изменения, при среднем уровне физической активности – умножается на коэффициент 1,3; при высоком уровне – на 1,5.

3. Далее надо уменьшить рассчитанную суточную калорийность на 500 ккал (ИМТ 27-35) и 600-1000 ккал (ИМТ более 35). Для женщин она должна в итоге составить не менее 1200 ккал/сут, для мужчин – 1500 ккал/сут.

Основной источник калорий – жиры, причем, растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее вредны. На долю жиров долж-

но приходится не более **30%** от общего числа калорий в суточном рационе, насыщенных жиров – не более 7-10%.

Углеводы – основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным СД 2 типа, вместо столового сахара возможно употребление некалорийных сахарозаменителей, использование фруктозы не рекомендуется. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять **50%**.

Белки – это главный «строительный материал» для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет **15 – 20%** (при отсутствии нефропатии) суточного рациона.

Общие принципы построения рационального питания:

- частота приемов пищи – не менее трех раз в день (у пациентов с СД 2 типа до 6 раз);
- желательно, чтобы бы основная часть потребляемых жиров приходилась на растительные и рыбные жиры;
- в белковом компоненте питания желательно преобладание нежирных сортов рыбы, молока, кисломолочных продуктов и творога над мясом;
- желательно преобладание сложных углеводов, с низким гликемическим индексом над простыми (сахара), у пациентов с СД 2 типа обязательно;
- желательно потребление клетчатки не менее чем 40 граммов в день за счет более широкого включения в диету, отрубных и зерновых сортов хлеба, а так же овощей и фруктов, у пациентов с СД 2 типа обязательно;
- учитывая наличие АГ, желательно снижение потребления натрия до 2-2,5 г в сутки (в одной чайной ложке содержится 2-2,4 г натрия);
- желателен прием 30 мл жидкости (чистой не газированной воды) на каждый килограмм массы тела, при отсутствии противопоказаний.

Необходимо помнить, что ожирение – хроническое, склонное к рецидивированию заболевание. Исходя из этого, необходимо ориентировать пациентов одновременно и на посильное снижение веса, и на поддержание достигнутого, на данный момент, результата. Вместе с тем врач, принимаясь за лечение больного с ожирением и назначая ему диетотерапию, должен так же учитывать, что при ошибках

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

в тактике лечения могут появляться нежелательные побочные эффекты, связанные с недостатком тех или иных компонентов пищи, и, в частности, белка, минералов, витаминов, ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон. Это те факторы пищи, которые мы называем незаменимыми. Понятно, что диета, направленная на лечение ожирения, должна содержать физиологическую норму данных веществ.

Вообще в практике диетотерапии ожирения, особенно осложненного АГ, СД 2 типа и т.д. необходимо учитывать, что **переносимость лечения и его безопасность – параметры не менее важные, чем эффективность, и в конечном итоге, способствующие её повышению.**

Снижение массы тела, как правило, продолжается в течение 6 месяцев, с наиболее интенсивной потерей веса в первые 3 месяца лечения, и сменяется периодом стабилизации веса (6-12 месяцев). Этот период важен для получения устойчивых положительных результатов лечения. После этапа стабилизации массы тела в каждом отдельном случае решается вопрос о необходимости дальнейшего её снижения либо удержания достигнутого веса.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съеданной пищи, что позволяет корректировать диету.

До начала работы над изменением своего питания и в процессе приобретения навыков рационального питания пациент должен, по крайней мере, 1 раз в неделю описать каждый свой прием пищи за весь день – время приема, количество порций и наименование продуктов. Затем самому, а лучше с помощью врача проанализировать свои записи. Ведение дневника питания помогает понять больному ошибки в выборе продуктов и их количестве.

При разработке оптимального состава рациона для больных с ожирением и метаболическими нарушениями принципиальный момент заключается в том, что в «фокусе» диетического вмешательства должна находиться профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа.

Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют создать отрицательный энергетический баланс. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень ТГ и возрастает ХС ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. На этапе поддержания результатов физическая активность приобретает еще большее значение, являясь одним из главных прогностических факторов сохранения желаемого веса.

Перед началом занятий необходимо оценить толерантность пациента к физической нагрузке с помощью велоэргометрии или тредмил-теста. Особенно важно проведение нагрузочного теста при наличии ИБС, у всех больных после 40 лет, а также в возрасте после 30 лет при наличии таких факторов риска, как ИБС, АГ, СД, курение и дислипидемия.

Для снижения массы тела (максимального расходования энергии) показаны аэробные упражнения, которые представляют собой непрерывную ритмическую тренировку с вовлечением больших групп мышц на протяжении достаточно продолжительного времени, благодаря чему учащается сердечный ритм. Самые распространенные разновидности аэробных нагрузок, это так называемые, циклические виды спорта: ходьба, плавание, бег, коньки, лыжи, велосипед, теннис, баскетбол, танцы и фитнес. Интенсивность аэробной нагрузки контролируется путем подсчета частоты сердечных сокращений, достигнутой в ходе выполнения упражнений, по отношению к максимальной частоте сердечных сокращений (МЧСС), рекомендуемой для данного возраста, по формуле: $MЧСС = 220 - (\text{возраст пациента})$. В зависимости от этого показателя интенсивность нагрузка может быть низкой (30-50% МЧСС), умеренной (50-70% МЧСС), интенсивной (>70% МЧСС). Если скорость упражнений позволяет участникам комфортно беседовать, нагрузка является умеренной.

Чтобы избежать нежелательных реакций, больным, которые вели неактивный образ жизни, а также больным с СД 2 типа следует начинать с не-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

продолжительной (10-15 минут) нагрузки низкой интенсивности (например, ходьба) с постепенным увеличением ее интенсивности и продолжительности до 40-60 минут в день. Предпочтительны ежедневные, но не менее 3 раз в неделю физические нагрузки, общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю.

Временным противопоказанием к нагрузкам у больных СД 2 типа является гипергликемия более 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или более 16 ммоль/л, даже без кетонурии, поскольку в условиях дефицита инсулина нагрузка может способствовать повышению уровня гликемии.

Обязательным является обучение пациентов правильному поведению во время гипогликемии, а также мерам по ее профилактике (уменьшение перед нагрузкой дозы инсулина короткого действия или дополнительный прием углеводов).

Необходимо помнить, что пациентам с АГ противопоказаны статические силовые нагрузки, увеличивающие риск развития осложнений.

Медикаментозное лечение ожирения должно проводиться на фоне всего комплекса мероприятий по немедикаментозному снижению веса. Медикаментозное лечение ожирения показано если ИМТ >30 кг/м² или ИМТ >27 кг/м² в сочетании с сопутствующими заболеваниями (АГ, СД 2 типа, дислипидемия).

В настоящее время единственным разрешенным препаратом для снижения веса у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является орлистат, который тормозит всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте через ингибирование желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Орлистат на 30% увеличивает выведение ТГ через желудочно-кишечный тракт, что позволяет уменьшить потребление калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. При этом орлистат не влияет на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов, а после его отмены активность липаз быстро восстанавливается. В мета-анализе, основанном на объединенных данных пяти плацебо-контролируемых исследований, было показано, что применение орлистата сопровождается снижением массы тела в среднем на 3 кг по сравнению с плацебо. В одном

из исследований сравнивали орлистат и плацебо в сочетании с низкокалорийной диетой у пациентов с ожирением и недостаточно контролируемой АГ. По сравнению с плацебо, орлистат индуцировал потерю дополнительных 2,7 кг веса вместе с 2,2 мм рт.ст. диастолического АД.

Помимо снижения веса орлистат снижает САД и ДАД соответственно на 10,9 мм рт.ст. и 7,9 мм рт.ст., ЛПНП – на 10% и ТГ – на 31%. Препарат также уменьшает ГЛЖ и инсулинорезистентность.

Из нежелательных побочных эффектов у пациентов наиболее часто отмечается послабление стула и стеаторея, которая возникает лишь при повышенном приеме жиров с пищей (>30%), являясь своеобразным «индикатором» излишнего потребления жиров, помогает пациентам самостоятельно корректировать диету. Орлистат в настоящее время является наиболее эффективным и безопасным средством медикаментозного лечения ожирения.

У пациентов с АГ и морбидным ожирением следует рассмотреть **возможности бариатрической хирургии**.

Основные типы операций – еюноколоностомия, операция на выключение желудка (желудочное шунтирование) и вертикальная бандажная гастропластика (ВБГ). Последняя осуществляется с помощью кольца из инертных полимерных материалов, диаметром 45-50 мм, фиксирующемся на теле желудка. Данное кольцо как бы разделяет желудок на две части. В результате пациенты начинают насыщаться значительно меньшими количествами пищи, в этом и заключается основной механизм эффекта. ВБГ малотравматична, осложнения после нее наблюдаются редко.

В одном из последних нерандомизированных исследований, у пациентов с ожирением и средним ИМТ 45,1 кг/м², оценивали влияние снижения веса путем изменения образа жизни (I группа) или желудочного шунтирования (II группа) на метаболические маркеры и факторы сердечно-сосудистого риска. Средняя потеря массы тела в течение 12 месяцев наблюдения составила 10,7 кг в группе консервативного лечения и 41,3 кг в группе хирургического лечения. По сравнению с исходными данными, АД снизилось на 10/6 мм рт.ст. в I группе и 14/12 мм рт.ст. во II. Часть пациентов – 23% в I груп-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

пе и 49% во II отказались от приема антигипертензивных препаратов, при этом АД регистрировалось на уровне менее 140/90 мм рт.ст. В исследование Swedish Obese Subjects (SOS) сравнивали пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству, с пациентами, находящимися на хорошо подобранном консервативном лечении. После почти 11 лет наблюдения, пациенты в группе бариатрической хирургии показали устойчивое снижение массы тела в пределах от 14 до 25% в зависимости от вида оперативного вмешательства. Снижение веса приводило к уменьшению риска развития СД, однако, на заболеваемость АГ не влияло. В последующем анализе 10-летних данных было отмечено, что значительное устойчивое снижение массы тела приводило к умеренному снижению АД. Однако у пациентов в группе бариатрической хирургии, скорректированный коэффициент риска сердечно-сосудистой смертности был значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что в группе хирургического лечения наблюдалось снижение частоты смертельных инфарктов миокарда (отношение рисков 0,34) после корректировки на основные различия.

Оперативное лечение ожирения достаточно эффективно у больных с выраженным ожирением, которое, как известно плохо поддается обычной диетотерапии. Однако оно скорее эффективно только у больных с выраженными пищевыми нарушениями и гиперфагией, тогда как у больных с обычным питанием эффективность оперативного лечения может быть небольшим или попросту отсутствовать.

Метод исключает проблемы, связанные с соблюдением диеты, однако, создает другие, связанные с течением послеоперационного периода и с возможными осложнениями (тромбэмболия, жировая эмболия, легочные осложнения, послеоперационные грыжи). Правда, осложнений при этом методе лечения не больше, чем при проведении других полостных операций. Однако не следует забывать, что у тучных пациентов осложнения после проведения полостных операций встречаются гораздо чаще, чем у худых.

5.2. НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

К нарушениям углеводного обмена (предиабет) относят:

- нарушение гликемии натощак (НГН)
- нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)

5.2.1 Эпидемиология, факторы риска

НГН и НТГ рассматриваются, прежде всего, в качестве состояний с крайне высоким риском развития как СД 2 типа, так и сердечно-сосудистой патологии, что совершенно четко отражает термин «предиабет». Риск трансформации в СД 2 типа у лиц с НТГ или НГН примерно одинаков и составляет 4-9% ежегодно. Сочетание НГН/НТГ характеризуется приблизительно в 2 раза более высоким риском развития СД 2 типа по сравнению с наличием только одного из этих состояний. С другой стороны, данные нарушения потенциально обратимы при своевременной коррекции модифицируемых факторов риска, приведших к их развитию.

Частота предиабетических нарушений достаточно сильно варьирует в различных популяциях и возрастных группах: НТГ от 2-3% до 12-18%, НГН от 2-3% до 7-14%, в среднем 6-10%. В США распространенность НГН гораздо выше и оценивается примерно в 26%, при частоте НТГ 15%, однако, необходимо учитывать, что в США используются другие диагностические критерии НГН.

По последним данным Международной федерации диабета (IDF, International Diabetes Federation) в 2011 году распространенность НТГ в мире составила 6,4% среди взрослого населения, причем прогнозируется, что в будущем эти цифры будут только увеличиваться. Так, к 2030 году ожидается увеличение частоты НТГ до 7,1%. В настоящее время большинство лиц с НТГ в мире относятся к возрастной группе 40-59 лет, из них около трети – в возрасте 20-39 лет. Таким образом, данная категория пациентов с ранним развитием предиабетических нарушений подвергается высокому риску трансформации в СД 2 типа в течение очень длительного периода жизни. Именно из этой группы «условно здоровых» лиц «армия» больных СД ежегодно пополняется на 10-15%.

Условно **факторы риска** развития нарушений

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

углеводного обмена можно разделить на 2 группы: внешние факторы (модифицируемые) и генетические и возрастные (немодифицируемые). Эти факторы находятся в тесной взаимосвязи и приводят к развитию нарушений в случае сочетанного взаимосодействующего воздействия.

К группе **внешних (модифицируемых)** факторов относятся:

- Избыточная масса тела или ожирение (особенно абдоминальный тип ожирения)
- Низкая физическая активность
- Высококалорийное питание
- Инсулинорезистентность

К группе **немодифицируемых факторов**:

- Возраст
- Наследственная предрасположенность

Основные факторы риска НТГ/НГН: ожирение и избыточный вес, возраст, этническая принадлежность (выше в странах Африки, Восточной Азии и Карибского региона), а также инсулинорезистентность, в том числе, генетически детерминированная.

Переход преддиабетических нарушений в СД 2 типа во многом зависит от длительности наблюдения. В течение 3-5 лет около 25% лиц с НТГ/НГН

прогрессируют в СД 2 типа, 50% остаются в пределах преддиабетического статуса и 25% возвращаются к норме. По другим данным, за 11 лет наблюдения группы с НТГ, у 35% отмечалась нормализация углеводного обмена, у 35% осталась НТГ и у 30% - развился СД 2 типа. Однако есть исследования, свидетельствующие, что при более длительном периоде наблюдения у большинства лиц с НТГ и НГН (60-70%) развивается СД 2 типа.

5.2.2 Диагностика нарушений углеводного обмена

НГН и НТГ представляют собой ранние нарушения углеводного обмена со снижением утилизации глюкозы в тканях, не имеющие клинических проявлений, которые определяются только при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). НГН и НТГ характеризуются показателями глюкозы крови, превышающими нормальные значения, но не достигающими диабетического уровня.

Традиционно диагностика нарушений углеводного обмена основывалась на определении уровня глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ (таблица 3). Абсолютно необходимым требованием является

ТАБЛИЦА 3

Диагностические критерии нарушений углеводного обмена и сахарного диабета (ВОЗ, 1999-2006)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
НОРМА		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ	< 5,6	< 6,1
	< 7,8	< 7,8
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ		
Натощак или	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ПГТТ или	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
НАРУШЕННАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ГЛЮКОЗЕ		
Натощак (если определяется) и через 2 часа после ПГТТ	< 6,1	< 7,0
	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
НАРУШЕННАЯ ГЛИКЕМИЯ НАТОЩАК		
Натощак и через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
	< 7,8	< 7,8

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

исследование уровня гликемии на лабораторном оборудовании. Использование глюкометров для диагностики СД и других нарушений недопустимо, и может применяться только для самоконтроля СД пациентом. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение гликемии должно проводиться сразу после взятия анализа, или кровь должна быть сразу центрифугирована/или храниться при температуре 0–4 °С или взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия).

Под гликемией натощак понимают уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение ночи не менее 8, но не более 14 часов, при этом можно пить воду. Случайная гликемия – это уровень глюкозы в любое время суток, вне зависимости от времени последнего приема пищи.

Стандартный ПГТТ – это измерение глюкозы крови натощак и через 2 часа после приема 75 г безводной глюкозы (или 82,5 г моногидрата глюкозы), растворенных в 250–300 мл воды. Выполнение теста требует соблюдения определенных, достаточно жестких правил, которые могут значительно повлиять на результат исследования. Тест проводится на фоне не менее чем 3-дневного свободного питания (без соблюдения диеты), содержащего достаточное количество углеводов (не менее 150 г/сутки), последний вечерний прием пищи накануне теста должен содержать не менее 30–50 г углеводов. В процессе теста запрещается курение и физическая активность. ПГТТ не выполняется на фоне острого заболевания и других факторов, повышающих уровень гликемии (например, кратковременный прием ряда препаратов – глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов и др.).

НТГ определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.

НГН определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л.

НТГ может включать лиц с НГН, а также данные нарушения углеводного обмена могут сочетаться. Комбинированное нарушение НГН/НТГ определяет-

ся как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л.

Дифференцировать статус преддиабетических нарушений углеводного обмена – наличие НГН, НТГ или их комбинации, можно только после проведения ПГТТ.

В Российской Федерации, как и в других европейских странах, для выявления нарушений углеводного обмена используются диагностические критерии Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (Таблица 3). Позиции Американской Диабетической Ассоциации (ADA, American Diabetes Association) в отношении диагностики преддиабетических нарушений отличаются от рекомендаций ВОЗ, с 2003 года ADA снизило порог диагностики НГН до 5,6 ммоль/л, что неизбежно повлекло за собой увеличение распространенности НГН приблизительно в 3–4 раза.

5.2.3. Основные принципы лечения нарушений углеводного обмена

Немедикаментозное лечение – важнейшая часть ведения пациента с нарушениями углеводного обмена. Основные меры немедикаментозного лечения можно охарактеризовать, как ведение здорового образа жизни – диета, направленная на снижение веса или поддержание нормальной массы тела (индивидуальный план питания), отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, а также дозированные физические нагрузки. Очень важна постоянная поддержка врача или специалиста-диетолога, а рекомендации по изменению образа жизни и питания должны быть конкретными и последовательными.

Пациентам с избыточной массой тела необходимо уменьшение суточной калорийности пищи (см. раздел «Лечение ожирения»), разработка плана регулярных физических нагрузок (см. раздел «Лечение ожирения»). Первоочередная цель – стойкое уменьшение массы тела на 5–7%. Результаты финского проспективного исследования FDP (Finnish Diabetes Prevention Study), включающего 523 пациентов среднего возраста с избыточной массой тела и НТГ показало, что снижение массы тела на 5%, ограничение жира в суточном рационе ($< 30\%$ от суточного калоража), ограничение насыщенных

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

жиров (<10% от суточного калоража), увеличение приема клетчатки (15 г в сутки) и физическая активность (не менее 30 минут в день) приводят к уменьшению риска развития СД 2 типа на 58%.

Медикаментозное лечение нарушений углеводного обмена. В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациента с нарушениями углеводного обмена, приоритетными задачами которого является оптимальное соотношение эффективности и безопасности лечения. Медикаментозное лечение проводится в отсутствие достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД 2 типа и/или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз, тиазолидиндионы).

Бигуаниды. Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса – метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином, уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо.

В исследовании UKPDS у больных СД 2 типа с ожирением на фоне лечения метформином было

отмечено снижение смертности от всех причин на 36%, уменьшение частоты макрососудистых осложнений СД на 30%, в том числе риска развития инфаркта миокарда – на 39%, в сравнении с группой диетотерапии.

Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален – в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, анемии.

Метформин принимают по 500-850 мг 1-3 раза в день под контролем глюкозы крови.

Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является **акарбоза** – представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз. Исследование STOP-NIDDM, наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ. Главным итогом исследования STOP – NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события на 49%. Результаты Российского исследования АПРЕЛЬ продемонстрировали, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска – избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ.

Механизм действия акарбозы – обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахарозы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10-15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или вовремя еды, затем дозу постепенно увеличивают

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

5.3. ГИПЕРУРИКЕМИЯ

5.3.1. Эпидемиология и факторы риска

Высокий уровень мочевой кислоты выявляется у 25–50% больных АГ и является независимым и значимым фактором риска развития АГ, коронарной болезни сердца, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемий и повышения общей смертности.

Доказано, что у мужчин среднего возраста уровень мочевой кислоты достоверно связан с риском сердечно-сосудистой и общей смертности. Причем эта связь не зависит от наличия подагры или МС. Многочисленные исследования (The Chicago Industry Heart Study, National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES), Honolulu Heart Study, Finnish Study, Chicago Heart Association Detection in Industry Study) подтвердили роль повышения уровня мочевой кислоты, как самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. Интересно, что при наличии гиперурикемии (ГУ) и ангиографически подтвержденного атеросклероза коронарных артерий риск смерти повышается в 5 раз. У пациентов с ИБС увеличение уровня мочевой кислоты на 59,5 мкмоль/л приводит к повышению риска инфаркта миокарда и смерти на 25%, что эквивалентно риску от повышения систолического АД на 12 мм рт.ст. у этой категории больных. Считается, что сочетание ГУ и АГ повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений почти в 5 раз. Результаты последних российских исследований свидетельствуют о том, что распространенность ГУ, при сочетании АГ и МС, составляет 37,8%, а при его отсутствии – 22%, при этом длительность заболеваний не влияет на частоту ГУ. У пациентов с

уровнем мочевой кислоты свыше 300 мкмоль/л более выражены метаболические факторы риска, которые находятся в прямой зависимости от степени повышения мочевой кислоты.

Распространенность ГУ значительно превосходит частоту суставной подагры. Данные о распространенности ГУ среди взрослого населения варьируют от 2% до 20%. В России она составляет 14% - 19% среди лиц с повышением АД.

С возрастом, начиная с пубертатного периода, уровень мочевой кислоты повышается. Известно, что чаще всего дебют заболевания отмечается у мужчин в возрасте 30 лет и у женщин – 45 лет. При этом частота ГУ в 8 раз выше у мужчин, чем у женщин до менопаузы и в 1,5-2 раза выше у мужчин, чем у женщин после менопаузы. Эти возрастные изменения уровня мочевой кислоты у женщин связаны с тем, что в репродуктивном периоде эстрогены благоприятно влияют на канальцевую экскрецию уратов и обеспечивают высокий почечный клиренс. С наступлением менопаузы этот защитный механизм перестает действовать и уровень мочевой кислоты в крови повышается. Поэтому более высокая частота ГУ у женщин в период менопаузы скорее всего обусловлена не возрастным фактором, а изменениями гормонального статуса.

Мочевая кислота – это конечный продукт метаболизма пуринов. При физиологических значениях pH мочевая кислота на 98 % находится в ионизированной форме и поэтому присутствует в крови в виде иона урата. Во внеклеточной жидкости основным катионом является натрий, поэтому мочевая кислота благополучно «существует» в форме натриевой соли – мочекислото натрия. Эта соль относится к плохорастворимым соединениям, и внеклеточная жидкость легко насыщается ею даже при незначительном превышении нормальной концентрации. При нормальной функции почек и на обычной диете за сутки образуется около 600 мг мочевой кислоты. Ее гиперпродукция (> 800мг/сутки) обусловлена дефицитом гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФТ), которая контролируется генами, локализованными в X-хромосоме. Около 60-80% мочевой кислоты выводится через почки и 20-40% через желудочно-кишечный тракт. Следовательно, нарушение экскреторной функции почек чревато повышением уровня мочевой кислоты. И действи-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

тельно более 90% пациентов с первичной подагрой имеют нарушение выведения мочевой кислоты через почки и являются «гипоэкскреторами».

5.3.2. Диагностика гиперурикемии

Существует более двух десятков заболеваний, синдромов и клинических ситуаций, которые приводят к повышению уровня мочевой кислоты. Применительно к проблеме АГ необходимо акцентировать внимание врача на следующих из них:

- повышенное образование мочевой кислоты может иметь место при приеме алкоголя, тяжелых физических нагрузках, гипоксии тканей, повышенном потреблении продуктов богатых пуринами (в том числе чай и кофе) и фруктозы;

- снижение выведения мочевой кислоты через почки может иметь место при их патологии, дегидратации (в том числе посещение бани), ожирении, приеме НПВС и тиазидных диуретиков.

При определении уровня мочевой кислоты в крови необходимо соблюдать ряд важных правил. Взятие крови должно проводиться натощак. Перед исследованием необходимо придерживаться стандартной диеты без избыточного употребления пищи, богатой белками и пуринами, употребления алкоголя. Важно избегать чрезмерной физической нагрузки. Рекомендуемые единицы измерения - мкмоль/л. Альтернативные единицы измерения – мг/дл. Коэффициенты пересчета: мг/дл $\times 59,5$ = мкмоль/л. Нормальным уровнем мочевой кислоты в возрасте до 14 лет считается 120-320 мкмоль/л, старше 14 лет – 150-350 мкмоль/л для лиц женского пола и 210-420 мкмоль для лиц мужского пола. Отмечено, что при повышении ее уровня свыше 534 мкмоль/л резко возрастает риск развития нефролитиаза и подагры.

Мочевая кислота, выводимая с мочой, отражает поступление пуринов с пищей и распад эндогенных пуриновых нуклеотидов. Около 70% общего количества мочевой кислоты выводится с мочой. Клиренс мочевой кислоты составляет около 10% профильтрованного количества. Почечная экскреция мочевой кислоты является производной профильтрованного количества, которое полностью реабсорбируется в проксимальном канальце, а также секреции и реабсорбции в дистальном канальце. Сбор материала (суточная моча) проводится после утреннего мочеиспускания, необходимо от-

метить точное время начала сбора мочи. Всю последующую мочу в течение суток собирать в сухую чистую емкость, хранят в прохладном месте. Последняя порция мочи должна быть собрана через 24 часа после отмеченного времени. По окончании сбора всю мочу перемешивают, объем измеряют с точностью до 5 мл и записывают, около 50 мл мочи отбирают для исследования в контейнер для мочи. Суточная экскреция мочевой кислоты в норме у взрослых людей (старше 14 лет) составляет 1,48 – 4,43 ммоль/л (около 250-750 мг). При повышении уровня мочевой кислоты в моче обращает на себя внимание стойко кислая рН мочи, которой часто сопутствует разной степени выраженности протеинурия. Кристаллурия встречается достаточно редко, а гематурия как правило наблюдается в случае «почечной» колики.

У пациентов с подагрой в период обострения может иметь место некоторое снижение уровня урикемии, что обусловлено более высокой фракционной экскрецией уратов в этот период и развитию неадекватной урикозурии.

Нарушение почечной экскреции уратов является ключевым моментом развития гиперурикемии и подагры, которые часто встречаются у лиц с метаболическим синдромом, гипертонической болезнью, декомпенсированной сердечной недостаточностью. Среди внешних факторов, приводящих к развитию гиперурикемии необходимо отметить злоупотребление алкоголем, прием циклоспорина, низких доз аспирина и диуретиков.

Поражение почек имеет место у 30–50% пациентов с подагрой и у каждого четвертого из них развивается хроническая почечная недостаточность. Однозначных данных о частоте поражении почек при изолированной ГУ нет, но известно, что при длительном повышении уровня мочевой кислоты крови > 476 мкмоль/л риск развития хронической почечной недостаточности увеличивается в 3–10 раз. Риск развития хронической почечной недостаточности повышен при наличии сопутствующей АГ, протеинурии > 1 г/л, ожирении, СД, злоупотреблении алкоголем и в пожилом возрасте. Быстрое прогрессирование азотемии может иметь место при присоединении и частых обострениях хронического пиелонефрита.

Часто употребляемое понятие «подагрическая

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

нефропатия» включает различные формы поражения почек при гиперурикемии и подагре. Повреждающее действие гиперурикозурии может реализовываться по одному из следующих сценариев: развитие уратного нефролитиаза с вторичным пиелонефритом, хронического тубуло-интерстициального нефрита или ренальной острой почечной недостаточности. Подагрическая нефропатия может протекать латентно или носить рецидивирующий характер и проявляться двусторонними почечными коликами или повторными эпизодами острой мочеислой нефропатии. Эпизоды последней часто провоцируются интеркуррентными заболеваниями, высокой лихорадкой, тяжелой физической нагрузкой, тепловыми процедурами (например, баня), употреблением пищи, богатой пуринами и алкогольными эксцессами.

5.3.3. Лечение гиперурикемии

Немедикаментозное лечение. Основой ведения пациентов с ГУ является низкопуриновая и низкокалорийная диета в сочетании с обильным щелочным питьем (до 2–3 л/сутки при отсутствии у пациента сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности). Суточное потребление белков и жиров не должно превышать 1 г/кг соответственно (при наличии хронической почечной недостаточности норма потребления белка составляет 0,6–0,8 г/кг). Пурины пищи составляют примерно 30 % выводимого урата. Назначение не содержащей пуринов диеты уменьшает концентрацию урата в плазме только на 10–20% и урикозурию на 200–400 мг/сутки. Однако она способствует коррекции массы тела и уровня фосфатов крови, улучшает показатели липидного обмена и препятствует развитию метаболического ацидоза.

Пациентам надо исключить потребление пищи богатой пуринами – мясо, почки, печень, морепродукты, анчоусы, бобовые, грибы, шпинат, сладости, алкоголь, кофе и чай.

Следует избегать посещения бани, голодания. Необходимо помнить о том, что ряд лекарственных препаратов способствует повышению уровня мочевой кислоты (рибоксин, НПВС, ГКС, ниацин, циклоспорин, этамбутол).

Медикаментозное лечение. В качестве базовой терапии при ГУ и подагре наиболее часто исполь-

зуются ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), урикозурические средства (бензбромарон, сульфинпиразон, пробенецид), цитратные смеси (уралит, магурлит, блемарен) и в последнее время блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины.

Аллопуринол снижает продукцию и уровень мочевой кислоты крови, блокируя фермент ксантиноксидазу. Его гипоурикемический эффект сочетается с уменьшением протеинурии, продукции ренина, свободных радикалов. Он также способствует замедлению гломерулосклероза и нефроангиосклероза.

Общепринятыми показаниями для назначения аллопуринола являются: бессимптомная гиперурикемия в сочетании с гиперурикозурией > 1100 мг/сутки, подагрический хронический тубулоинтерстициальный нефрит и уратный нефролитиаз. Суточная доза аллопуринола (от 200 до 600 мг/сутки) зависит от выраженности гиперурикемии. Начальная доза аллопуринола обычно составляет 300 мг/сутки. В случае неэффективности она увеличивается до 400–600 мг/сутки, а при достижении клинического эффекта постепенно снижается. Поддерживающая доза определяется уровнем гиперурикемии и обычно составляет 100–300 мг/сутки.

В начале применения аллопуринола высока вероятность обострения подагрического артрита и поэтому в течение первых 7–10 дней его целесообразно комбинировать с нестероидными противовоспалительными средствами. Кроме этого при лечении уратного нефролитиаза аллопуринолом необходимо сочетать с препаратами, повышающими растворимость уратов в моче (магурлит, уралит, блемарен). Аллопуринол противопоказан при тяжелой хронической почечной недостаточности (креатинин сыворотки > 500 мкмоль/л) и необходима коррекция его дозы при хроническом тубуло-интерстициальном нефрите в зависимости от величины клубочковой фильтрации.

Наиболее часто используемый препарат для уменьшения образования мочевой кислоты аллопуринол продемонстрировал способность оказывать положительное влияние на эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с СД и АГ. Сегодня активно обсуждается вопрос о том, способствует ли назначение аллопуринола в дополнение к антигипертензивной терапии более выраженному снижению

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

риска сердечно-сосудистых осложнений. Недавно было показано, что назначение аллопуринола в дозе 300 мг/сутки на протяжении 3 месяцев существенно улучшает показатели пуринового и липидного обмена, а также уменьшает инсулинорезистентность у пациентов с МС.

Урикозурические препараты корректируют гиперурикемию за счет увеличения экскреции мочевой кислоты с мочой. Они используются при бессимптомной гиперурикемии и подагрическом хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. Классические урикозурические препараты противопоказаны при гиперурикозурии, уратном нефролитиазе и хронической почечной недостаточности.

Цитратные смеси (уралит, магурлит, блемарен) уменьшают метаболический ацидоз, повышают pH мочи до 6,5–7 и за счет этого могут растворять мелкие уратные конкременты (при крупных конкрементах они неэффективны). Прием препаратов осуществляется на фоне постоянного контроля за pH мочи (при этом необходимо помнить, что при ее резком ощелачивании может происходить кристаллизация фосфатов). Цитратные смеси могут спровоцировать повышение АД, так как содержат много натрия, но это не является противопоказанием для их применения у пациентов с АГ. Они противопоказаны при активном пиелонефрите и тяжелой хронической почечной недостаточности.

В последние годы, стало очевидным, что существенный вклад в коррекцию нарушений пуринового обмена могут внести статины. В ряде исследований было показано, что аторвастатин обладает гипоурикемическим эффектом. Но, как и в случае с антагонистами рецепторов ангиотензина II, это свойство присуще только ему и не распространяется на другие статины.

5.4. ДИСЛИПИДЕМИИ

5.4.1. Эпидемиология и факторы риска

Гиперхолестеринемия встречается не менее чем у половины населения США, АГ страдают более 65 миллионов американцев (42% взрослого населения). По данным исследования INTERHEART, дислипидемия (апо В/апо А1) вносит наибольший вклад в развитие первого инфаркта миокарда (отношение шансов 3,25), в то время как АГ занимает

5 место (отношение шансов 2,37). В то же время АГ занимает первое место среди факторов риска ишемического инсульта с относительным риском 2,64, дислипидемия занимает 4 место (отношение шансов 1,89).

Российские эпидемиологические данные о распространенности дислипидемии у больных с АГ ограничены и могут быть косвенно получены из наблюдательных и кросс-секционных исследований. По данным исследования РЕЛИФ, выполненного в 2007 г. у больных с АГ и ИБС (средний возраст около 30 лет) гиперхолестеринемия с уровнем общего ХС более 5 ммоль/л встречалась в 67,1% случаев, гипертриглицеридемия (ТГ >1,7 ммоль/л) – в 57,1% случаев. В большом популяционном исследовании, проведенном в России в рамках международных проектов WHO MONICA и HAPPIE, с участием 12000 пациентов, АГ встречалась у 59% мужчин и 65% женщин, гиперлипидемия – у 74% мужчин и 84% женщин. При этом симптомы МС в соответствии с критериями IDF были зарегистрированы у 24% мужчин и 37% женщин, абдоминальное ожирение – у 59% мужчин и 79% женщин. У больных с АГ и дислипидемией обычно одновременно бывает не менее 3 факторов риска. С точки зрения «иерархии» факторов риска (INTERHEART Study), если у больного один, изолированный фактор, то наличие курения увеличивает сердечно-сосудистый риск в 1,6 раз, артериальная гипертензия – в 3 раза, гиперхолестеринемия – в 4 раза. При наличии двух факторов риска наиболее опасно сочетание именно АГ и дислипидемии (степень риска повышается в 9 раз).

5.4.2. Диагностика дислипидемий

Первичные дислипидемии

У больных АГ могут быть самые различные метаболические нарушения – от изолированного повышения уровня триглицеридов и снижения уровня ХС ЛПВП, до первичной и вторичной гиперхолестеринемии IIa типа. Кроме того, у больных с АГ могут быть наследственные нарушения липидного обмена – например, семейная гиперхолестеринемия, семейный дефект апо В-100, гиперлипопротеинемия (а), бета-ситостеролемиа, семейная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа), наследственные дефект липопротеиновой липазы,

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

апобелка апо С-II и так далее. С учетом того, что до 80-90% больных с АГ имеют нарушения липидного обмена, основные рекомендации для ведения больных с дислипидемиями, в принципе, применимы для ведения больных с АГ и сопутствующими дислипидемиями.

Наличие наследственного нарушения липидного обмена у больного с АГ, особенно семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (СГЛП), значительно влияет на прогноз и меняет приоритеты стратификации риска. У больного с СГЛП стратегию первичной и, особенно, вторичной профилактики нужно осуществлять в соответствии с национальными рекомендациями для больных с семейной ГЛП. Некоторые типы наследственных ГЛП могут просто сосуществовать с АГ, не влияя особенно на прогноз сердечно-сосудистых осложнений (АГ + гипобеталипопротеинемия или наследственный дефицит ЛПЛ или гепатической липазы). В последнем случае из-за высокой гипертриглицеридемии (ТГ > 10 ммоль/л) возрастает риск острого панкреатита.

Вторичные дислипидемии

Вторичные дислипидемии у больных с АГ весьма разнообразны и могут включать нарушение продукции и/или снижение катаболизма либо холестеринбогатых липопротеинов (ЛНП и ЛВП), либо триглицеридбогатых частиц (хиломикроны, ЛОНП,

липопротеины промежуточной плотности (ЛПП), ремнанты хиломикрон или ЛОНП). Основные причины вторичных дислипидемий у больных с АГ представлены в Таблице 4.

Скрининговую оценку факторов риска, включая изучение липидного спектра, целесообразно проводить у мужчин в возрасте >40 лет и женщин в возрасте >50 лет или после наступления менопаузы, особенно при наличии других факторов риска.

Базовая оценка липидного спектра предполагает определение уровня ОХ, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, подсчитанного с использованием формулы Фридвальда за исключением случаев, когда повышен уровень ТГ >4,5 ммоль/л (>400 мг/дл), или прямым методом. В качестве альтернативы можно использовать уровень апо В и соотношение апо В/апо А1, которые являются такими же хорошими маркерами риска, как традиционные параметры липидного обмена.

Для выполнения указанных анализов подходят большинство коммерчески доступных стандартизированных методов определения липидного профиля. По возможности, забор образцов крови следует проводить после 1-2-часового голодания, однако, это условие относится только к исследованию уровня триглицеридов. Уровень ОХ, апо В, апо А1 и ХС ЛПВП можно определять после приема пищи

ТАБЛИЦА 4

Основные причины вторичных дислипидемий (адаптировано с изменениями, P.Durrington et al, 2000)

Причины	Заболевания или метаболические нарушения
Эндокринные	Сахарный диабет, болезни щитовидной железы, беременность
Болезни печени	Холестаз, гепатоцеллюлярная болезнь, холелитиаз
Болезни почек	Нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность
Избыток иммуноглобулинов	Миелома, макроглобулинемия, системная красная волчанка
Препараты	Бета-блокаторы, тиазидные диуретики, стероидные гормоны, дериваты ретиноидной кислоты (изотретиноин), микросомальные энзимы (фенитоин, гризеофульвин)
Факторы, связанные с питанием	Ожирение, алкоголь, anorexia nervosa
Другие причины	Подагра, болезнь накопления гликогена, липодистрофия

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 5

Целевые уровни липидов у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией

Категория риска	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль/л Первичная цель	Другие липидные показатели* (оптимальные значения) Факультативно
АГ + Очень высокий СС риск Сердечно-сосудистое заболевание, документированное инвазивными или неинвазивными тестами (КАГ, МРТ, стресс-ЭХО, бляшка в сонных артериях); ИМ, ОКС, операция реваскуляризации в анамнезе (ангиопластика, АКШ, ишемический инсульт, периферический атеросклероз); Пациенты с СД 2 типа или СД 1 типа с органическими поражениями (микроальбуминурия); Пациенты с умеренной или выраженной ХПН (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²); Пациенты с риском SCORE ≥ 10 %	≤ 1.8 ммоль/л Класс I, уровень A	Общий ХС ≤ 4.0 ммоль/л Триглицериды ≤ 1,7 ммоль/** ХС-ЛВП > 1.0 ммоль/л (м) > 1.2 ммоль/л (ж) Лп (а) < 30 мг/дл ХС-не ЛВП < 2,6 ммоль/л* Апо В < 80 мг/дл** Апо А1 > 190 мг/дл (м) > 220 мг/дл (ж) Апо В/апо А1 < 1
АГ + Высокий СС риск Значительно повышен один из факторов риска атеросклероза (семейная ГЛП, выраженная артериальная гипертензия) Риск SCORE > 5 < 10 %	≤ 2.5 ммоль/л Класс IIa, уровень A	Общий ХС ≤ 4.5 ммоль/л Триглицериды ≤ 1,7 ммоль/** ХС-ЛВП > 1.0 ммоль/л (м) > 1.2 ммоль/л (ж) Лп (а) < 30 мг/дл ХС-не ЛВП < 2,6 ммоль/л* Апо В < 80 мг/дл Апо А1 > 190 мг/дл (м) > 220 мг/дл (ж) Апо В/апо А1 < 1
АГ + Умеренный СС риск Риск фатальных событий SCORE ≥ 1% < 5 % в течение 10 лет Учитывается: семейный анамнез, абдоминальное ожирение, физическая активность, ХС-ЛВП, Тг, вч-СРБ, Лп (а), фибриноген, гомоцистерин, уровень апо В 100	≤ 3.0 ммоль/л Класс IIa, уровень C	Общий ХС ≤ 5.0 ммоль/л Триглицериды ≤ 1,7 ммоль/** ХС ЛПВП > 1.0 ммоль/л (м) > 1.2 ммоль/л (ж) Лп (а) < 30 мг/дл ХС-не ЛВП < 3,3 ммоль/л Апо В < 100 мг/дл Апо А1 > 190 мг/дл (м) > 220 мг/дл (ж) Апо В/апо А1 < 1
АГ + Низкий риск Риск фатальных событий (SCORE) < 1%		Общий ХС ≤ 5.5 ммоль/л Триглицериды ≤ 1,7 ммоль/** ХС ЛПВП > 1.0 ммоль/л (м) > 1.2 ммоль/л (ж) Лп (а) < 30 мг/дл ХС-не ЛВП < 3,3 ммоль/л Апо В < 100 мг/дл Апо А1 > 190 мг/дл (м) > 220 мг/дл (ж) Апо В/апо А1 < 1

** при уровне ТГ более 10 ммоль/л сначала нужно нормализовать ТГ, потом добиваться целевого уровня

* ХС ЛПНП – рекомендовано измерять у лиц с семейной комбинированной дислипидемией и пациентов с СД 2 типа.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 6

Изменения по образу жизни для коррекции повышенных уровней ТГ и низкого уровня ХС ЛПВП

Изменения образа жизни для снижения уровня общего ХС и ХС-ЛНП	Степень эффекта	Уровень доказательности
Снижение потребления насыщенных жиров	+++	A
Снижение потребления транс жиров	+++	A
Повысить количество пищевых волокон в пище	++	A
Использование функциональной пищи с фитостеролами	+++	A
Снизить количество холестерина в пище	++	B
Снижение веса тела	+	B
Повысить физическую активность	+	A
Изменения образа жизни для коррекции гипертриглицеридемии	Степень эффекта	Уровень доказательности
Снижение избыточного веса тела	+++	A
Снижение потребления алкоголя	+++	A
Повышение физической активности	++	A
Повысить употребление омега-3 ПНЖК	++	A
Снизить кол-во углеводов в пище	++	A
Изменение образа жизни для повышения уровня ХС ЛПВП	Степень эффекта	Уровень доказательности
Снизить количество транс-жиров в диете	+++	A
Повысить физическую активность	+++	A
Умеренное потребление алкоголя	++	B
Бросить курить	+	B
Снизить потребление углеводов и заместить их на потребление ненасыщенных жиров	++	A

Степень эффекта +++ высокая, ++ умеренная и + низкая.

5.4.3. Лечение дислипидемий

В Европейских Рекомендациях по дислипидемиям (EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia, 2011) выраженная АГ является индикатором высокого сердечно-сосудистого риска, что требует достижения и поддержания целевого уровня ХС ЛПНП $\leq 2,5$ ммоль/л.

В таблице SCORE уровень ХС, при котором начинают лечение статинами женщинам с АГ старше 55 лет без ИБС не должен превышать 8 ммоль/л (если САД > 160 мм рт.ст.) и более 5 ммоль/л, при более

высоком САД (>180 мм рт.ст.). Для мужчин 55 лет и выше (SCORE) с АГ, в зависимости от наличия/отсутствия курения уровень ХС не должен превышать 6-7 ммоль/л. Конкретные указания по тактике ведения больных АГ в первичной профилактике представлены в алгоритме SCORE для стран высокого сердечно-сосудистого риска, к которым причислена РФ.

В Таблице 5 представлены целевые уровни липидов ХС ЛПНП и других липидных показателей для лиц с разной категорией риска, адаптированные в соответствии с Европейскими рекомендациями по

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 7

Классификация ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы

Препарат (МНН)	Суточные дозы*
Первая генерация Ловастатин Симвастатин Правастатин	20-80 мг 10-40 мг 10-40 мг
Вторая генерация Флувастатин-форте **	80 мг
Третья генерация Аторвастатин	10-80 мг
Четвертая генерация Розувастатин Питавастатин	5-40 мг Не зарегистрирован в РФ

* - Суточные дозы, разрешенные к применению FDA, США.

** - Форма замедленного высвобождения

диагностике и лечению дислипидемий.

Немедикаментозное лечение липидных нарушений у больных с АГ - первый и обязательный шаг как первичной, так вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта. Изменения по образу жизни для коррекции повышенных уровней ТГ и низкого уровня ХС ЛПВП (EAS/EAS Guidelines 2011) представлены в Таблице 6 (подробно см. раздел «Лечение ожирения»).

Следует реально представлять возможности коррекции образа жизни в улучшении показателей липидного обмена. Так уменьшение насыщенных жиров < 7% от суточного калоража, холестерина пищи < 200 мг/дл и потребления калорий сопровождается снижением ЛПНП соответственно на 5-10%, 1-3% и 5-20%. Уменьшение потребления алкоголя и увеличение физической активности приводят к снижению уровня ТГ соответственно на 50% и 10-40%. Отказ от курения способствует повышению ХС ЛПВП на 5-10%.

Медикаментозное лечение дислипидемий у больных с АГ

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) являются основными лекарственными средствами

для лечения больных с дислипидемиями и атеросклерозом и широко применяются у больных с АГ. Эти препараты обратимо ингибируют активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, ключевого фермента биосинтеза холестерина у человека. В соответствии с Европейскими рекомендациями по дислипидемиям уровень ХС ЛПНП – основная цель для терапии и у больных очень высокого и высокого риска назначение статина показано в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Классификация статинов представлена в Таблице 7.

Гиполипидемическая эффективность статинов связана со снижением уровня общего холестерина за счет снижения ХС ЛПНП. В зависимости от дозы при ГЛП IIa-IIb фенотипов, статины снижают уровень ХС ЛПНП до 63% от исходных значений (розувастатин 40 мг в сутки). Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% («правило шести»). Эффективность разных статинов в отношении снижения уровня ХС ЛПНП не одинакова. Терапевтическая эффективность различных статинов приведена в Таблице 8. Согласно имеющимся данным 10 мг аторвастатина

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 8

Сравнительная эффективность статинов по данным исследования STELLAR

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
	Δ % ХС-ЛНП			
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80 мг	Нет данных	-51%	-46%	Нет данных
	Δ % Триглицеридов			
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8 %
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80 мг*	Нет данных	-28%	-18%	Нет данных
	Δ %ХС-ЛВП			
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80 мг	Нет данных	+2%	+7%*	Нет данных

* - Доза симвастатина 80 мг/сутки запрещена FDA в 2011 году.

эквивалентно 20 мг симвастатина, 40 мг лова- и правастатина и 80 мг флувастатина.

Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности при применении статинов как с целью первичной профилактики, так и для вторичной профилактики развития ИБС. Снижение уровня ХС ЛПНП при монотерапии статинами сопровождается достоверным уменьшением осложнений атеросклероза, включая смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный и фатальный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, периферический атеросклероз и др. Терапия статинами не только улучшает качество жизни, но и увеличивает ее продолжительность, снижая общую смертность. Статины – единственный класс гиполипидемических препаратов, который по данным проспективных контролируемых исследований снижает риск инсультов.

Статины назначаются длительно совместно с

другими препаратами. Побочные эффекты при лечении статинами редки и связаны, главным образом, или с повышением активности сывороточных трансаминаз, или с миопатиями.

Побочные действия статинов. Так как осложнения со стороны печени на терапии статинами встречаются крайне редко, биохимический мониторинг ферментов АСТ/АЛТ у больных на подобранной дозе препарата обычно не делается. Определение прямого билирубина для выявления дисфункции печени считается более патогномичным, чем определение АСТ/АЛТ. Статин отменяется, если есть прямые доказательства повреждения печени. Если активность АСТ/АЛТ ≤ 3 верхних пределов нормы, лечение статином продолжается; при активности АСТ/АЛТ > 3 верхних пределов нормы, необходимо повторить анализ. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии: употребление алкоголя или грейпфрутового сока накануне, восходящий холангит, холелитиаз, вирусный гепатит, переливание крови.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 9

Дериваты фибровой кислоты (по J. Desager, 1993)

Препарат	Действующее вещество	Период полужизни в плазме крови	Суточные дозы
1-я генерация Клофибрат	Клофибриковая кислота	15-22 часа	4 x 500 мг
2-я генерация Гемфиброзил Безафибрат	Гемфиброзил Безафибриковая кислота	1,5-2,5 часа 2-4 часа	0,9-1,5 г 2-3 x 200 мг
3-я генерация Фенофибрат Ципрофибрат	Фенофибриковая кислота Ципрофибриковая кислота	22 часа 82 часа	200 мг 1-2 x 100 мг

Если установлена четкая причинно-следственная связь с лечением статином, препарат отменяется и пациент переводится на альтернативную липид-снижающую терапию (эзетимиб, фибраты или никотиновая кислота). Пациенты с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом могут получать лечение статинами.

Миалгии, миопатии на терапии статинами встречаются чаще, чем бессимптомное повышение трансаминаз (исследование PRIMO). В классических контролируемых исследованиях со статинами (4S, LIPID, PROSPER, LIPS, HPS) частота повышения КФК >10 ВПН, как в случаях с миопатиями, так и без них составляла 0,17-0,27 % всех случаев. Повышение активности креатинфосфокиназы более 10 норм на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы встречается крайне редко – менее десятых долей процента (0,05%). К предикторам миопатий и рабдомиолиза относят: пожилой возраст, женский пол, почечную/печеночную недостаточность, гипотиреоз, полипрагмазию. С точки зрения особенностей фармакокинетики статинов, мышечные проблемы бывают несколько чаще у лиц, принимающих статины с более высокой биодоступностью, липофильные статины, которые катаболизируются через изоформы цитохрома P450 3A4.

Особую осторожность необходимо соблюдать, если у больного на фоне лечения статинами раз-

вивается острая инфекция с необходимостью приема антибиотиков, либо получена тяжелая травма с большим поражением мышц, необходима полостная операция, либо если есть эндокринные или электролитные нарушения. На фоне приема статинов могут возникать побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, неприятные ощущения в области печени, запоры) и нервной системы (бессонница, головные боли и т.д.). Как правило, эти явления исчезают в течение первых 2-3 недель лечения или после снижения дозы. Перед тем как назначить ЛС из группы статинов, необходимо взять анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, креатининфосфокиназу (КФК). Через 4-8 недель лечения следует оценить его переносимость и безопасность (повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ). При титровании дозы в первую очередь надо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов.

Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышении активности АСТ и АЛТ более трех верхних пределов нормы). Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы не рекомендуется назначать детям, а также пациентам с повышенной чувствительностью (аллергией) к ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы. Статины абсолютно противопоказаны беременным, кормящим женщинам и женщинам репродуктив-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 10

Клинические показания к терапии фибратами (Адаптировано с изменениями по Ballantyne C., 2009)

1. Содержание триглицеридов > 500 мг/дл (5,6 ммоль/л).
2. Первичная профилактика у мужчин без ИБС и с содержанием ХС-неЛПВП >200 мг/дл (2,3 ммоль/л) особенно при соотношении ЛПНП/ЛПВП >5 и содержании триглицеридов >200 мг/дл (2,3 ммоль/л), и/или при толерантности к терапии статинами.
3. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний, но толерантные к терапии статинами
4. Мужчины с ИБС, низким уровнем ХС-ЛПВП, значением ХС-ЛПНП, близким к целевому уровню, особенно при толерантности к терапии статинами
5. Комбинированная терапия фенофибратом и статинами при содержании триглицеридов >200 мг/дл (2,3 ммоль/л), высоким значением ХС-неЛПВП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском
6. Комбинированная терапия с никотиновой кислотой и/или омега-3 жирными кислотами при стойкой тяжелой гипертриглицеридемии (Тг >5, 6 ммоль/л)

ного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

С осторожностью надо назначать статины лицам с заболеваниями печени в анамнезе, декомпенсированным СД 2 типа, а также субтильным женщинам старше 65 лет, получающим много препаратов (вследствие риска развития миопатий).

Дериваты фиброевой кислоты (фибраты)

Дериваты фиброевой кислоты преимущественно действуют на обмен триглицерид-богатых частиц. Исследования последних лет показали, что фибраты обладают сложным механизмом действия и помимо гиполипидемического эффекта влияют на активацию гормональных нуклеарных рецепторов PPARα. Препараты этого класса обладают многочисленными положительными плеiotропными эффектами, включая положительное влияние на течение ретинопатии, нефропатии, полинейропатии у больных с СД 2 типа. Из класса фибратов наиболее хорошо изучен фенофибрат у больных с СД 2 типа в исследованиях DAIS, FIELD, ACCORD.

В Таблице 9 представлена классификация фи-

братов (препараты I-III генерации).

В Европейских рекомендациях по дислипидемиям фибраты считаются основными лекарственными средствами для лечения гипертриглицеридемии.

Основные показания к лечению фибратами представлены в Таблице 10.

В настоящее время фибраты являются единственными применяющимися в реальной клинической практике препаратами, повышающими уровень апоБелков «хорошего холестерина» апо А-I и апо А-II. Фибраты существенно снижают степень постпрандиальной («послеобеденной») дислипидемии, что особенно важно при лечении пациентов с МС и СД 2 типа.

Фибраты должны использоваться с осторожностью у лиц с ХПН, так как они могут повышать уровень креатинина на 8-18%, в меньшей степени это касается применения гемфиброзила. Фибраты потенцируют действие антикоагулянтов и могут потенцировать действие гипогликемических средств.

Монотерапия фибратами и их комбинация со статинами обычно хорошо переносится, однако, необходима дополнительная осторожность при использовании этой комбинации.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

При решении вопроса о комбинированной терапии со статинами рекомендуется сочетание фенофибрат с симвастатином, аторва-, флува- и розувастатином.

Из побочных эффектов на терапии фенофибратом чаще всего встречаются повышение активности АЛТ/АСТ, респираторные расстройства, абдоминальные боли (4-8%), реже (2-4%) – головная боль, боли в спине, повышение КФК, тошнота, диарея, риниты, еще реже (0-2% случаев) – астения, гриппоподобные симптомы, запоры, потеря волос.

Никотиновая кислота и ее производные

В клинической практике применяют как саму никотиновую кислоту (НК) (ниацин), так и ее производные (аципимокс) и формы замедленного высвобождения (ниаспан и эндурацин). В последнее время приобретают популярность препараты никотиновой кислоты, в которых есть препарат, ингибирующий рецепторы DP-1 – ларопипрант. Эти лекарства практически лишены эффектов покраснения и приливов, которые свойственны обычным формам никотиновой кислоты.

Для получения гиполипидемического эффекта требуются большие дозы никотиновой кислоты (до 4-6 г в сутки), в то время как для профилактики и лечения авитаминоза никотиновая кислота назначается в дозах 1-5 мг в день. Ниацин (никотиновая кислота замедленного высвобождения) принимается в суточной дозе 1-2 грамма в 2-3 приема. Аципимокс принимается в дозах 750-1200 мг в сутки, эндурацин – 500-1500 мг в сутки. Тредаптив (никотиновая кислота 1000 мг+ларопипрант 20 мг) – 1 раз в сутки.

Однако по данным исследования AIM HIGH, в рамках которого проводилось испытание никотиновой кислоты (ниацина) длительного высвобождения в высокой дозе как дополнения к терапии статином у пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, повышенными триглицеридами и низкими уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности от ниацина не было дополнительной пользы. Исследование было преждевременно остановлено за 18 месяцев до запланированного срока. Отмечено также небольшое необъяснимое увеличение ишемических инсультов в группе ниацина. В то

же время FDA рекомендует не изменять показания или практику (в отношении использования ниацина длительного выделения изолированно или в комбинации с симвастатином или другим статином) в ожидании дальнейшего анализа данных.

HPS-2-THRIVE – другое международное исследование ниацина, в котором также не было получено достоверного снижения сердечно-сосудистого риска в комбинации с симвастатином.

Ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике

Холестерин участвует во многих физиологических процессах организма человека. Регуляция его уровня находится под контролем трёх механизмов: абсорбции пищевого ХС, эндогенного синтеза ХС и экскреции/реабсорбции билиарного ХС. Однако при повышении продукции и/или снижении катаболизма ХС, происходит избыточное его накопление, что оказывает неблагоприятно действие на организм и является очень вредным. Сегодня появился принципиально новый класс гиполипидемических средств – селективные ингибиторы абсорбции экзогенного и билиарного ХС. В России из указанного класса препаратов зарегистрирован эзетимиб и фиксированная комбинация в эзетрола 10 мг с симвастатином 20 мг.

Эзетимиб является первым представителем нового класса препаратов ингибиторов кишечной абсорбции холестерина. Считается, что выраженный тормозящий эффект эзетимиба на абсорбцию холестерина и растительных стеролов происходит за счёт блокирования переносчика экзогенного холестерина, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. При этом влияния на интестинальную абсорбцию жирорастворимых витаминов и других питательных веществ не происходит. Эффект эзетимиба заключается в выраженном ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС через ворсинчатый эпителий тонкого кишечника, что уменьшает перенос экзогенного холестерина в печень, тем самым, увеличивая утилизацию холестерина из плазмы крови.

В минимальной дозе 5 мг в сутки эзетимиб снижает уровень ХС ЛПНП на 16%, в обычной терапевтической дозе 10 мг в сутки – на 18%. При монотерапии эзетрол оказывает минимальный эффект

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

на уровень ТГ (снижение на 6-8%) и на уровень ХС ЛПВП (повышение 2-4%). Основная сфера клинического применения эзетимиба – это комбинированная терапия с начальными и средними дозами оригинальных и генерических статинов у больных с ИБС и ГЛП с высокими уровнями ХС ЛПНП, а также у лиц очень высокого риска осложнений атеросклероза, требующих максимального снижения уровня ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л и более.

В Европейских рекомендациях по дислипидемиям эзетимиб и его фиксированная комбинация рассматриваются как альтернативная терапия в случае, если пациент не переносит терапию статинами в максимальных дозах.

Показания к применению эзетрола и его фиксированной комбинации: первичная гиперхолестеринемия: гетерозиготная (семейная и несемейная) гиперхолестеринемия или смешанная гиперлипидемия (в качестве дополнения к диете с целью снижения уровня общего холестерина, ЛПНП, апо-липопротеина В, ТГ, липопротеинов невысокой плотности, для повышения уровня ЛПВП); гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: для снижения повышенного уровня общего холестерина и ЛПНП (как в качестве дополнительного лечения к другой гиполипидемической терапии, например, ЛПНП-аферезу).

В ряде проведенных исследований было обнаружено, что профиль неблагоприятных событий в группе пациентов, получавших эзетимиб, был сходен с таковым из группы плацебо.

6. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

6.1. Эпидемиология и факторы риска

Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена, АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром – «метаболический». Актуальность МС связана с увеличением распространенности ожирения, являющимся его основным компонентом, по мнению экспертов ВОЗ, в ближайшие 25 лет увеличение темпов роста ожирения и МС составит 50%. Кроме того, известно, что АГ и ожирение наряду с метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия и гипергликемия относятся к основным факторам повышенного риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений, а их сочетание приводит к многократному возрастанию этого риска.

Социальная значимость проблемы МС связана с повышением образовательной активности в среде пациентов, необходимостью внедрения основных принципов первичной профилактики ожирения, сахарного диабета, гиподинамии особенно среди детей и молодежи, пропаганде принципов здорового питания, повышения роли физической культуры и спорта. Медицинская сторона проблемы МС связана с улучшением диагностики и появлением новых эффективных способов медикаментозной коррекции основных факторов риска, составляющих МС (ожирения, артериальной гипертензии, нарушений углеводного и липидного обменов).

Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется у 10%-30% населения в зависимости от ее особенностей и используемых критериев диагностики МС. В России его распространенность варьирует от 20 до 35% в возрасте 30-69 лет, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается. Факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются генетическая предрасположенность, пожилой воз-

раст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус.

По данным крупного мета-анализа среди больных с МС риск общей смертности повышен в 1,5 раза, сердечно-сосудистых заболеваний в 2,3 раза, сердечно-сосудистой смертности в 2,4, инфаркта миокарда в 1,9 раза, инсульта в 2,2 раза по сравнению с пациентами без метаболических нарушений.

Результат мета анализа трех проспективных исследований (IRAS, MDCDC и SAHS), продолжительностью 5-7,5 лет, в которых отслеживались инциденты развития СД у различных групп с метаболическими нарушениями показал, что у лиц с МС и нарушением толерантности к глюкозе риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше, по сравнению с группой больных с нарушением толерантности к глюкозе без МС. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза выше, по сравнению с практически здоровыми людьми.

Генетическая предрасположенность

Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД 2 типа. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулинорезистентность (ИР) может быть генетически обусловлена. Гиперинсулинемия (ГИ) и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД 2 типа.

Избыточное питание

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, является избыточное употребление пищи, содержащей жиры

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс 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, контролирующей проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм 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.

Гиподинамия

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.

Синдром обструктивного апноэ во время сна

Имеется высокая частота сочетания СОАС и МС. Ожирение – основной фактор риска развития синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС), имеющийся у 50% тучных людей. С другой стороны, если СОАС развивается в связи с наличием других факторов риска (любые причины, приводящие к нарушению нормального носового дыхания), МС может быть следствием нарушений дыхания во время сна. При этом в результате хронической гипоксии во время сна отсутствуют ночные пики выделения соматотропного гормона, что приводит к развитию ИР. Эффект изменения веса на течение СОАС был широко изучен в клинических исследованиях. Уровень глюкозы натощак и после нагрузки возрастал в зависимости от тяжести СОАС. Чувствительность тканей к инсулину уменьшалась также с увеличением тяжести апноэ. Отношение между СОАС и нарушением толерант-

ности к глюкозе (НТГ) – независимо от ожирения и возраста.

Артериальная гипертензия

АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие МС. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

6.2. Диагностика метаболического синдрома

Понятие МС было предложено в качестве способа выделения лиц, имеющих повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, являющихся основными причинами повышенной смертности населения. На основании Российских многоцентровых программ (ЭКО, МИНОТАВР и АПРЕЛЬ), эпидемиологических исследований, накопленного практического опыта и с учетом мирового опыта в данной проблеме были определены наиболее значимые факторы в формировании МС, что позволило сформулировать и уточнить критерии диагностики МС и определить приоритетные направления медикаментозного воздействия.

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии.

Критерии диагностики МС

В настоящее время существует как минимум 7 альтернативных критериев (WHO-World Health Organization; EGIR-European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP-ATP III-National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; ACE-American Association of Clinical Endocrinologists; IDF-International Diabetes Federation; Международного института метаболического синдрома, «Рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома ВНОК») диагностики МС. В этой связи

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

сегодня приходится опираться на эпидемиологические данные и прогностические исследования, проведенные в странах Америки и Западной Европы и единичные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности МС в Российской Федерации. При этом практически отсутствуют какие-либо прогностические данные, касающиеся преимуществ различных критериев постановки диагноза МС. В этой связи очевидна необходимость гармонизации и адаптации существующих диагностических критериев для Российской Федерации, поскольку необходимо учитывать этнические, генетические отличия российской популяции, национальные особенности питания, образа жизни и экономические возможности государства.

Основной критерий:

- центральный (абдоминальный) тип ожирения окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин
- Дополнительные критерии:
- уровень АД >140 и 90 мм рт.ст. или лечение АГ препаратами
 - повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)
 - снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин)
 - повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л
 - нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) - повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7.0 ммоль/л.
 - нарушенная гликемия натощак (НГН) - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и <7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7.8 ммоль/л.
 - комбинированное нарушение НГН/НТГ - повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ ≥ 7.8 и <11.1 ммоль/л.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.

Такой подход на данном этапе позволяет максимально возможно гармонизировать различные

существующие рекомендации по отдельным компонентам МС и повысить эффективность выявления лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и СД 2 типа.

Кроме этого необходимо целенаправленно исключать МС при обнаружении микроальбуминурии, инсулинорезистентности, повышенного уровня мочевой кислоты, фибриногена, высокочувствительного СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли и лептина.

Метаболический синдром развивается постепенно, и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному перераспределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип «яблоко»), в отличие от гиноидного (типа «груша») с отложением жира в области бедер и ягодиц.

У больных с подобным типом ожирения часто, до 70% может присутствовать СОАС, о котором сами больные могут не знать. Больной может отмечать только наличие храпа. Врач поликлиники может заподозрить наличие нарушений дыхания во время сна с помощью простого опроса пациента. К основным клиническим проявлениям СОАС относятся: 1) указания на остановки дыхания во время сна; 2) громкий или прерывистый ночной храп; 3) учащенное ночное мочеиспускание; 4) длительное (более 6 мес.) нарушение ночного сна; 5) дневная сонливость; 6) ожирение и 7) АГ, особенно в ночные и утренние часы. Наличие положительного ответа на 1-ый или 3-х положительных ответов со 2 по 7 вопросы требует детального, в том числе ринологического исследования и направления больного в специализированный стационар для проведения полисомнографии.

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Рекомендуемые исследования:

- Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления индекса массы тела (ИМТ).
- Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ.
- Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы – или пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).
- Определение в крови показателей липидного обмена (общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов). Наличие МС в первичной профилактике атеросклероза может служить основанием для назначения анализа на дополнительные показатели липидного обмена с целью дальнейшей оценки сердечно-сосудистого риска.
- Определение уровня мочевой кислоты.
- Измерение уровня артериального давления методом Короткова, СМАД.

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения массы абдоминального жира методом КТ или МРТ, более полного липидного спектра, исследования инсулинорезистентности прямыми и непрямими методами. Эти показатели позволяют наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определять тактику лечения.

Дифференциальная диагностика МС

При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными заболеваниями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимо проведение дополнительных методов обследования:

- Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза и надпочечников
- УЗИ щитовидной железы
- Определение содержания в крови гормонов

Абдоминальный тип ожирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС, наблюдаются также при болезни и синдроме

Иценко-Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко-Кушинга зачастую идентичен, что требует проведения дифференциального диагноза именно с этим заболеванием. Для болезни Иценко-Кушинга характерно наличие опухоли гипофиза и двусторонней гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников).

Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и т.д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, ТТГ, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение концентрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче.

Не часто удается выявить органическую причину ожирения, лишь у 1 из 1000 пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к повышению массы тела. Тем не менее, тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, так как это в значительной степени влияет на тактику лечения.

6.3. Основные принципы лечения метаболического синдрома

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

Главными целями лечения больных МС следует считать:

- снижение массы тела
- достижение хорошего метаболического контроля
- достижение оптимального уровня АД
- нормализация ночного дыхания
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно потому, что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения (см. раздел «Лечение ожирения»), результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела (см. раздел «Лечение ожирения»), но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения необходимо помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантно-

сти к углеводам или гликемии натощак, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД 2 типа или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия (см. раздел «Лечение нарушений углеводного обмена»).

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена (см. раздел «Лечение дислипидемий»).

Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД 2 типа, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома (см. раздел «Лечение артериальной гипертонии»). При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД – менее 140/90 мм рт. ст., так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

Алгоритм лечения больных с МС

Учитывая все вышеописанное можно предложить следующую схему ведения и лечения больных с МС. Выбор тактики ведения больных с МС должен

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

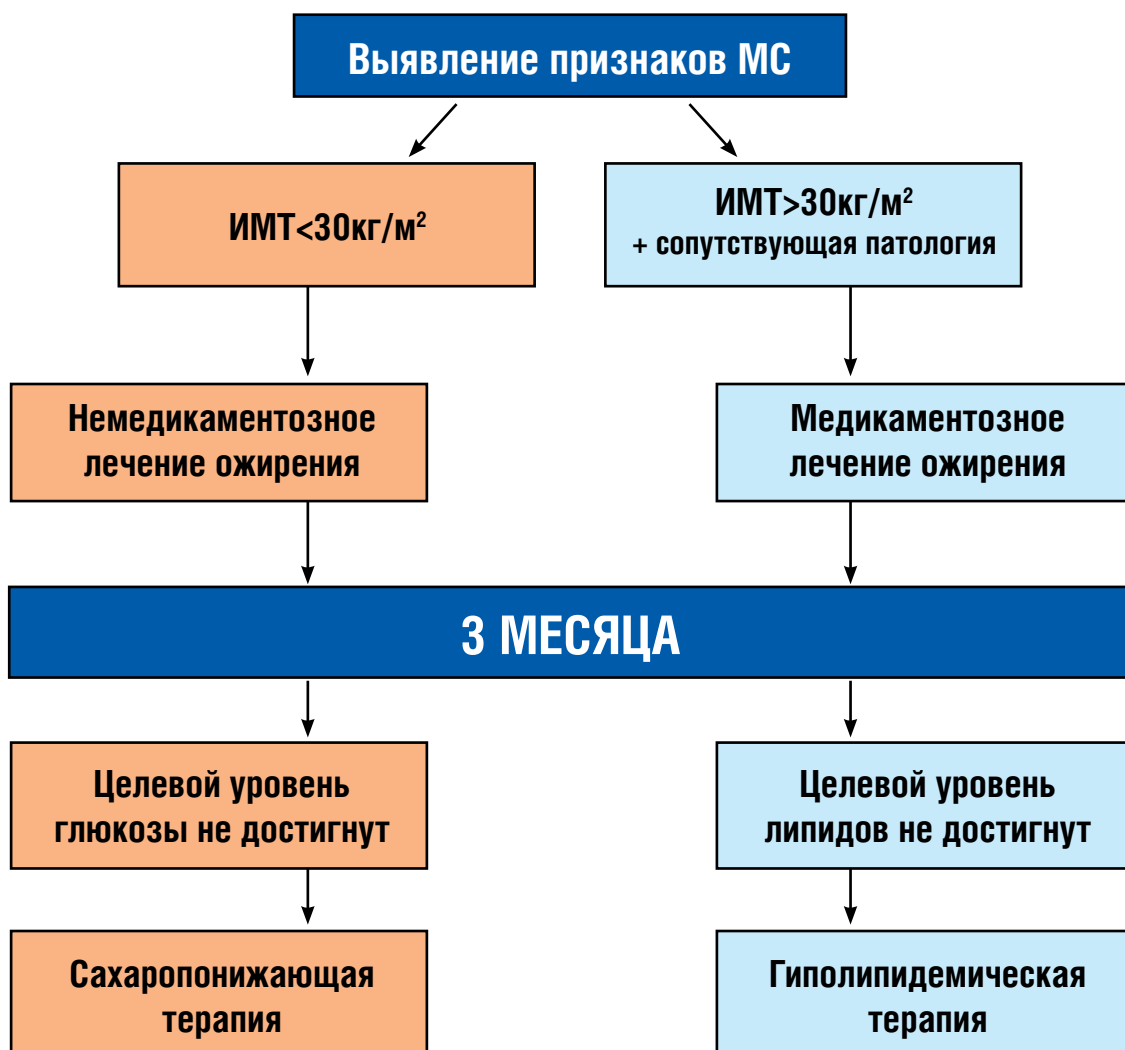


Рисунок 1. Тактика лечения больных с МС без АГ

быть индивидуальным в зависимости от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС.

У больных с МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные мероприятия, а при наличии показаний медикаментозное лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений (Рисунок 1). Кроме того, необходимо регулярно контролировать уровень АД.

У пациентов с МС и АГ (Рисунок 2) необходимо незамедлительное назначение антигипертензивных препаратов на фоне терапии, направленной на устранение таких симптомов, как абдоминальное ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, которые являются и самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам

с МС и выраженной ДЛП и при наличии показаний необходимо присоединение гиполипидемической терапии наряду с гипотензивной терапией. У таких пациентов, как правило, определяется высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому гипотензивную терапию необходимо назначать незамедлительно.

Метаболический синдром у детей и подростков

Важность раннего выявления у детей факторов риска развития метаболического синдрома неоспорима, поскольку они могут в будущем существенно повысить предрасположенность ребенка к развитию ожирения, нарушения толерантности и собственно метаболического синдрома. Считается, что такие факторы, влияющие на внутриутробное развитие и развитие в раннем детстве, как гестаци-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ



Рисунок 2. Тактика лечения больных с МС и АГ

онный диабет у матери, малая масса тела при рождении, искусственное вскармливание, генетические и неблагоприятные социально-экономические факторы повышают риск возникновения МС у детей. Среди внешних причин, способствующих появлению МС у детей, выделяют урбанизацию, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни.

В настоящее время диагностика метаболического синдрома у детей и подростков основана на Согласованных критериях, предложенных Международной диабетической федерацией (IDF) в 2007 году (Таблица 11) Согласно критериям IDF метаболический синдром не формируется в возрасте до 6 лет, а в возрасте 6-10 лет можно говорить исключительно о группе риска формирования метаболического синдрома, а постановка этого диагноза детям

в этом возрасте неоправданна.

Диагноз МС в возрасте 10-16 лет может быть установлен при наличии абдоминального ожирения, сопровождающегося двумя или более дополнительными патологическими сдвигами. Для подростков старше 16 лет используются критерии, используемые у взрослых.

Окружность талии у детей является независимым предиктором нарушения чувствительности к инсулину, липидного уровня и артериального давления. У детей с объемом талии больше 90-го перцентиля более вероятно наличие нескольких факторов риска по сравнению с теми, у кого данный показатель ниже (Таблица 12).

Наиболее эффективным методом лечения МС у детей является снижение массы тела. Это достига-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 11

Критерии диагностики метаболического синдрома у детей и подростков в разных возрастных группах

Возрастная группа (годы)	Ожирение (ОТ)	ТГ	ХС ЛВП	АД	Глюкоза
6 — <10	≥ 90-го процентиля	Диагноз МС в данной возрастной группе не устанавливается, но если помимо абдоминального ожирения имеется отягощенный семейный анамнез по МС, сахарному диабету 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, включая АГ и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели			
10 — <16	>90-го процентиля или критерии для взрослых, если ниже	>1,7 ммоль/л (>150 мг/дл)	<1,03 ммоль/л (<40 мг/дл)	САД>130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	>5,6 ммоль/л (100 мг/дл) (если ≥5,6 ммоль/л [или наличие сахарного диабета 2-го типа] провести тест толерантности к глюкозе)

ется путем обеспечения достаточной физической нагрузки в комбинации с рационализацией диеты. Необходимо уменьшение общей калорийности пищи (путем точного учета употребленных калорий), отказ от потребления легкоусвояемых углеводов (белый хлеб, кондитерские изделия, десерты, сладкие газированные напитки, фаст-фуд и др.). Оправдано введение двух разгрузочных дней в неделю. Большое значение имеет семейный стереотип питания. Поэтому убеждение питаться правильно, должно распространяться в первую очередь на взрослых членов семьи.

Физические нагрузки по своей значимости в профилактике и лечении избыточной массы тела

занимают второе место после питания. При этом с одной стороны необходимо рекомендовать детям циклические аэробные нагрузки, а с другой максимально ограничить время просмотра телепередач и работы за компьютером.

Медикаментозная терапия МС у детей в настоящее время продолжает изучаться, т.к. эффективность и безопасность многих препаратов в педиатрии недостаточно изучена. Медикаментозное лечение ожирения назначается по строгим медицинским показаниям после обследования ребенка и уточнения выраженности метаболических и клинических нарушений.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 12

Процентильное распределение окружности талии у мальчиков и девочек в возрасте от 2 до 18 лет (см)

Возраст, лет	Мальчики					Девочки				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72	77,7	86,4	98,4

7. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

7.1. Сахарный диабет 2 типа

7.1.1. Эпидемиология, факторы риска

Заболеваемость СД в последнее десятилетие прогрессивно возрастает, приобретая характер стремительно распространяющейся всемирной эпидемии. По данным IDF, распространенность СД в мире в 2011 году составила 366 млн. человек или 8,3% общей численности населения, из них подавляющее большинство - от 85% до 95% - пациенты с СД 2 типа. При этом примерно еще в половине от зарегистрированных случаев, СД 2 типа остается недиагностированным. Еще одной характерной чертой является значительное «омоложение» заболевания – около 50 % всех больных СД 2 типа в мире приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 40-59 лет.

Эксперты IDF прогнозируют увеличение количества больных СД к 2030 году до 552 млн. человек, т.е. через 20 лет этим тяжелым прогрессирующим заболеванием будет страдать каждый десятый житель нашей планеты. Это означает развитие 3-х новых случаев СД каждые 10 секунд или 10 млн. ежегодно. Однако реальные темпы роста заболеваемости СД опережают даже столь удручающие прогнозы статистики, так фактическая заболеваемость СД в мире в 2010 году (285 млн.) превысила прогнозируемую (246 млн.) на 14%.

Количество больных СД в России, по мнению IDF, достигает 12,6 млн. человек. Официальные показатели Госрегистра больных СД гораздо ниже – 3 млн. 549 тысяч пациентов, из них более 2,8 млн. – пациенты с СД 2 типа. Между тем, данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных коллективом Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в более чем 20 регионах РФ показали, что истинная распространенность СД, преимущественно за счет СД 2 типа, выявляемого при активном скрининге, в 2-4 раза превышает регистрируемую по обращаемости и составляет около 9 млн. человек. Таким образом, на каждого зарегистрированного пациента с СД 2 типа в нашей стране приходится

3-4 человека с не выявленным заболеванием.

Данная ситуация представляет серьезную опасность, поскольку не выявленный вовремя, а следовательно, не леченый СД 2 типа приводит к быстрому развитию тяжелых сосудистых осложнений. Ежегодно в мире у пациентов с СД проводится более 1 млн. ампутаций нижних конечностей, более 600 тысяч больных теряют зрение, около 500 тысяч пациентов вследствие терминальной почечной недостаточности начинают получать заместительную диализную терапию.

Угрожающие темпы роста заболеваемости СД и его осложнениями, а также глобальный экономический и социальный ущерб для общества, связанный с этим заболеванием, послужили причиной инициативы Организации Объединенных Наций (ООН) о принятии в 2006 году «Резолюции о создании государственных национальных программ по предупреждению, лечению и профилактике СД, направленных, в первую очередь, на активный скрининг и раннюю диагностику заболевания».

Обследование на выявление СД 2 типа предусматривает регулярный скрининг в следующих основных группах риска:

- Лица с ИМТ ≥ 25 кг/м² при наличии дополнительных факторов риска вне зависимости от возраста
- Лица в возрасте 45 лет и старше вне зависимости от наличия дополнительных факторов риска

Скрининг проводится с частотой не реже 1 раз в 3 года – при отрицательном результате, или чаще – по решению врача (в зависимости от результатов предыдущего обследования и количества факторов риска).

Дополнительные факторы риска:

- Родственники первой степени родства с СД
- Малоподвижный образ жизни
- Этнические популяции высокого риска (американцы африканского, испанского, азиатского происхождения, коренные американцы, жители

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

- тихоокеанских островов)
- Женщины, родившие ребенка с весом более 4 кг, или имевшие гестационный СД
- Наличие АГ
- Уровень ЛПВП < 0,9 ммоль/л и/или уровень ТГ > 2,82 ммоль/л
- Синдром поликистозных яичников
- НТГ или НГН в анамнезе
- Клинические проявления, связанные с инсулинорезистентностью (например, acantosis nigricans)
- Наличие сердечно-сосудистой патологии

7.1.2. Диагностика сахарного диабета 2 типа

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, развившейся вследствие нарушения секреции и/или действия инсулина. СД определяется как повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и/или глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы в ходе ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л.

Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

1. СД 1 типа - деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
 - Иммуноопосредованный
 - Идиопатический
2. СД 2 типа
 - С преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью
 - С преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
3. Другие специфические типы СД
 - Генетические дефекты функции β -клеток
 - Генетические дефекты действия инсулина
 - Заболевания экзокринной части поджелудочной железы
 - Эндокринопатии
 - СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами
 - Инфекции
 - Необычные формы иммунологически опосредованного СД

- Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
4. Гестационный СД – включает также НТГ, развившуюся во время беременности.
Как уже говорилось выше, традиционно диагностику СД осуществляют по уровню глюкозы плазмы натощак, или при случайном измерении, или по результатам ПГТТ. Методику проведения ПГТТ, критерии диагностики нарушений углеводного обмена и СД (Таблица 3) см. в разделе «Нарушения углеводного обмена».

С 2010 года ADA и с 2011 года ВОЗ приняли решение о возможности использования в качестве диагностического критерия СД уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) – интегрального показателя, отражающего средний уровень гликемии за предшествующие 90-120 дней (период жизни эритроцитов). Также с 2011 года использование HbA1c для диагностики СД одобрено и в Российской Федерации. *Преимуществами использования HbA1c являются:*

- 1) удобство (не требует состояния натощак)
- 2) большая стабильность
- 3) меньшая вариабельность результатов в разные дни.

Есть и определенные недостатки:

- 1) более высокая стоимость исследования
- 2) меньшая доступность (в ряде регионов)
- 3) ложные результаты у пациентов с анемией и гемоглобинопатиями.

Основным условием использования Hb A1c является его определение при помощи методов, сертифицированных в соответствии с National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC). Нормой является уровень HbA1c < 5,7%. Диагноз СД устанавливается при: HbA1c $\geq 6,5\%$. Уровень HbA1c 5,7-6,4% расценивается как группа повышенного риска СД. При данном уровне для подтверждения нарушений углеводного обмена требуется выполнение ПГТТ. Верификация диагноза СД требует наличия не менее двух исследований (или одного, выполненного дважды), результат которых находится в диабетическом диапазоне. Например, однократное исследование уровня HbA1c и однократное определение гликемии или двукратное ис-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

следование уровня HbA1c. Исключение составляют случаи гипергликемии с развитием очевидной симптоматики (полиурии, полидипсии, ацетонурии, потери массы тела), когда достаточно одного исследования.

Осложнения

1. Острые

- Диабетический кетоацидоз (ДКА, диабетическая кетоацидотическая кома)
- Гиперосмолярное гипергликемическое состояние
- Молочнокислый ацидоз (лактат-ацидоз)
- Гипогликемия и гипогликемическая кома.

2. Диабетические микроангиопатии

- диабетическая ретинопатия
- диабетическая нефропатия

3. Диабетические макроангиопатии

- ишемическая болезнь сердца (ИБС)
- цереброваскулярная болезнь (ЦВБ)
- хронические облитерирующие заболевания периферических артерий.

4. Полинейропатия

7.1.3. Лечение сахарного диабета 2 типа

Диетотерапия необходимая составная часть лечения больных СД 2 типа при любом выборе медикаментозной сахароснижающей терапии.

1. Диетотерапия больных СД 2 типа с избыточной массой тела/ожирением, не получающих инсулина.
 - 1.1. Принципы гипокалорийного питания (см. раздел «Лечение ожирения»).
 - 1.2. Подсчитывать углеводы по системе ХЕ нет необходимости.
2. Диетотерапия больных СД 2 типа с избыточной массой тела/ожирением, получающих инсулин.
 - 2.1. Принципы гипокалорийного питания (см. раздел «Лечение ожирения»).
 - 2.2. Необходим подсчет углеводов по системе ХЕ (как при СД 1 типа), по крайней мере в случае использования инсулина короткого действия.
3. Диетотерапия больных СД 2 типа с близкой к нормальной массой тела, не получающих инсулин.
 - 3.1. Ограничение калорийности не показано, так

как снижать массу тела не нужно.

- 3.2. Подсчитывать углеводы по системе ХЕ нет необходимости. Строгое ограничение простых углеводов при высокой постпрандиальной гликемии.
4. Диетотерапия больных СД 2 типа с близкой к нормальной массой тела, получающих инсулин
 - 4.1. Ограничение калорийности не показано, так как снижать массу тела не нужно.
 - 4.2. Необходим подсчет углеводов по системе ХЕ (как при СД 1 типа), по крайней мере в случае использования инсулина короткого действия.
5. Общие рекомендации по диетотерапии для больных СД 2 типа, вне зависимости от массы тела и вида сахароснижающей терапии (см. раздел «Лечение ожирения»).
6. Рекомендации по физической активности (см. раздел «Лечение ожирения»).

Результаты масштабных международных исследований ACCORD, ADVANCE и VADT, убедительно продемонстрировавшие опасность чрезмерно агрессивного достижения показателей, близких к нормогликемии у ряда пациентов, инициировали глобальный пересмотр клинических принципов терапии СД 2 типа.

Результатом обобщенного международного и российского опыта лечения СД 2 типа, основанным на современных принципах доказательной медицины, стала разработка в 2011 году «Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» - основного документа, регламентирующего тактику терапии у пациентов с СД 2 типа.

Главные положения Консенсуса связаны с необходимостью дифференцированного подхода к лечению пациента, стратификации цели, тактики терапии и темпов интенсификации терапии в зависимости от тяжести состояния, наличия осложнений, риска гипогликемий и исходного уровня HbA1c.

Выбор индивидуальных целей лечения и уровня гликемического контроля зависит от следующих факторов:

- возраста или ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ),
- тяжести осложнений и сопутствующей патоло-

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

гии (особенно, сердечно-сосудистой)

- риска развития тяжелой гипогликемии

Риск тяжелой гипогликемии является основным фактором, резко ограничивающим возможности достижения строгого контроля гликемии, поскольку влечет за собой значимое повышение риска сердечно-сосудистых событий и смертности. К группе риска развития тяжелой гипогликемии относятся пациенты пожилого возраста, с длительным СД, с нарушением распознавания гипогликемий при развитии автономной нейропатии, со сниженной функцией почек и печени, получающие β -блокаторы, особенно неселективные. Таким пациентам показаны менее жесткие цели гликемии. Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии представлен в Таблице 13.

Стратификация лечебной тактики и выбор сахароснижающей терапии: зависят от исходного уровня HbA1c:

- при исходном уровне HbA1c 6,5-7,5%, т.е. незначительно превышающем целевой, начинать лечение можно с монотерапии. При этом приоритет отдается средствам с минимальным риском гипогликемий. Препараты выбора: метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 типа (идППП-4)

- при исходном уровне HbA1c 7,6 – 9,0% - рекомендуется начинать лечение сразу с комбинации 2-х сахароснижающих препаратов (ССП) с разным механизмом действия. К наиболее рациональным комбинациям относится сочетание препарата, влияющего на инсулинорезистентность (базовый препарат – метформин) и средства, стимулирующего секрецию инсулина (секретагога – сульфонилмоче-

вины (СМ) или глинида, идППП-4, аГПП-1)

- при исходном уровне HbA1c > 9,0%, т.е. выраженной глюкозотоксичности, сразу требуется назначение инсулинотерапии или, по крайней мере, комбинации инсулина с пероральными ССП. В некоторых случаях, при отсутствии клинических симптомов декомпенсации (полиурии, жажды, потери массы тела) возможно в качестве попытки начать лечение с комбинации из 2-х или 3-х ССП. При этом основой такой комбинации должны стать средства с максимальным инсулинсекреторным действием – препараты сульфонилмочевин.

Оценка эффективности терапии: также осуществляется посредством мониторинга уровня HbA1c (каждые 3 месяца). При неэффективности монотерапии назначается комбинация из 2-х (максимально 3-х) препаратов, следующим этапом является инсулинотерапия. Безопасные темпы интенсификации лечения при не достижении целевого контроля гликемии на предшествующей этапе терапии – не позднее чем через 6 месяцев.

Характеристика сахароснижающих препаратов (ССП):

В настоящее время в России применяются 8 классов ССП (Таблица 14). По своему механизму действия они подразделяются на 5 групп: 1) препараты, влияющие на инсулинорезистентность (бигуаниды и тиазолидиндионы), 2) средства, стимулирующие секрецию инсулина – секретагоги (препараты сульфонилмочевин и глиниды), 3) препараты блокирующие всасывание глюкозы (акарбоза), 4) новые классы препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипепти-

ТАБЛИЦА 13

Алгоритм выбора индивидуальных целей терапии по уровню HbA1 (согласно рекомендациям Российской Ассоциации Эндокринологов 2011)

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

ТАБЛИЦА 14

Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (СМ)	• Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	• Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	• Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	• Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидазы	• Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида – 1 (аГПП-1)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение веса
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона • Снижение продукции глюкозы печенью • Умеренное замедление опорожнения желудка
Инсулины	• Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

дилпептидазы- IV (ДПП-IV) и 5) инсулины.

Бигуаниды (см. раздел «Лечение нарушений углеводного обмена»)

Тиазолидиндионы (ТЗД) – класс препаратов, достаточно редко применяющийся в нашей стране, вследствие высокой стоимости. Кроме того, единственным представителем класса ТЗД, разрешенным к применению в настоящее время, является пиоглитазон. С 2010 года использование росиглитазона прекращено в европейских странах, в т.ч. в России, и резко ограничено в США в связи с данными о повышении риска инфаркта миокарда. Механизм действия – снижение инсулинорезистентности и повышение транспорта глюкозы в ткани, однако, посредством активации другого типа рецепторов – PPAR γ (рецепторов активируемых пролифератором пероксисом), поэтому может применяться в сочета-

нии с метформином. Как и для метформина, характерно «мягкое» и плавное, но менее выраженное сахароснижающее действие – снижает HbA $1c$ на 0.5-1.4%, а также обладает мощным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень триглицеридов и повышая уровень атерогенной фракции ЛПВП. В отличие от росиглитазона, на терапии пиоглитазоном нет повышения сердечно-сосудистого риска, более того, в ряде исследований отмечаются кардиопротективные эффекты, однако, терапия ТЗД ассоциируется с достоверным повышением риска сердечной недостаточности. Серьезным осложнением, особенно у женщин в постменопаузе, является повышение риска остеопороза и переломов. Препарат может рассматриваться в качестве старта терапии в случае непереносимости или противопоказаний к препаратам первого ряда выбора или в

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

комбинации на последующих этапах, кроме комбинации с инсулином.

Секретагоги. Препараты сульфонилмочевины (СМ) – стимулируют секрецию инсулина. Представители – глибенкламид, глимепирид, гликлазид, гликвидон. Этот класс ССП был разработан первым (в 1950-х гг.), однако, остается одним из наиболее часто применяемых, вследствие высокой сахароснижающей эффективности – снижают уровень HbA1c на 1.5-2.5%. Применение СМ предпочтительно в интервале HbA1c 7.0-8.5%. Алгоритм Американской Диабетической Ассоциации и Европейской Ассоциации по изучению диабета (ADA/EASD) приравнивает назначение СМ в качестве второго этапа интенсификации терапии к назначению базального инсулина.

Терапия СМ традиционно ассоциируется с наиболее высоким риском гипогликемий и повышения массы тела среди пероральных ССП. Однако, пожалуй, ни одна группа ССП не обладает столь высокой вариабельностью побочных эффектов внутри класса.

Вследствие мощной стимуляции секреции инсулина и развития выраженной гиперинсулинемии, в том числе между приемами пищи, терапия глибенкламидом сопряжена с наиболее высоким риском гипогликемий, особенно в группах риска: пожилые, пациенты с ИБС и другой тяжелой сердечно-сосудистой патологией, автономной нейропатией (снижением или отсутствием распознавания гипогликемий), нарушением функции почек (при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² препарат абсолютно противопоказан).

На осторожность при назначении терапии глибенкламидом указывают и ведущие рекомендации по лечению СД 2 в мире и России. В Алгоритме ADA/EASD препараты СМ рекомендуются в качестве терапии первого ряда выбора при интенсификации лечения СД 2 с поправкой: кроме глибенкламида. Согласно Консенсусу экспертов РАЭ при исходном уровне HbA1c 6.5%-7.5% глибенкламид исключен из стартовых сахароснижающих средств даже из группы резерва. В целом, при данных показателях HbA1c, терапия СМ ограничивается группой резерва, при этом рекомендуется назначение гликлазида МВ или глимепирида. Гликлазид МВ, глимепирид и глюренорм можно безопасно применять у пациентов с умеренным нарушением функции почек (СКФ

> 30 мл/мин/1,73 м²).

Меглитиниды. Представители – репаглинид и нагтеглинид. Стимулируют β-клетки, но действуют на рецепторы, отличные от сульфонилмочевинных. Достаточно выраженное, но короткое (3-4 ч) сахароснижающее действие – кратность приема соответствует количеству приемов пищи. Практически не влияют на гликемию натощак. Уступают по эффективности метформину и СМ – снижают уровень HbA1c на 0.5-1.5%. Спектр побочных эффектов и место в алгоритме терапии аналогичны СМ, однако, частота использования этих препаратов в нашей стране традиционно низкая.

Препараты, блокирующие всасывание глюкозы (см. раздел «Лечение нарушений углеводного обмена»).

Препараты инкретинового ряда. Два новых класса сахароснижающих препаратов, основанных на эффекте инкретинов – гормонов ЖКТ (ГПП-1 и ГИП), стимулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. Комплексный механизм действия: 1) стимуляция секреции инсулина (в норме за счет инкретинового эффекта обеспечивается до 70% постпрандиальной секреции инсулина), 2) подавление секреции глюкагона, 3) замедление эвакуации пищи из желудка и 4) центральное действие, связанное с ускорением насыщения и уменьшением аппетита. В экспериментальных моделях выявлено увеличение массы функционирующих β-клеток (это свойство препарата пока не подтверждено в клинических условиях). Действие этих препаратов строго глюкозозависимое, т.е. проявляется только при повышенном уровне глюкозы крови, при нормализации гликемии препараты не стимулируют секрецию инсулина и не подавляют секрецию глюкагона, поэтому риск развития гипогликемий на данной терапии очень низкий. Еще одно преимущество препаратов инкретинового ряда – снижение веса, что является очень важным преимуществом у пациентов с СД 2, в большинстве случаев имеющих избыточный вес или ожирение. Общие противопоказания связаны с крайне осторожным назначением у пациентов с острым панкреатитом в анамнезе.

Ингибиторы ДПП-IV – ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин. Препараты для перорального применения. Ингибируют фермент, расщепляющий ГПП-1, тем самым повышая его

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

уровень в крови до физиологических концентраций. В отношении снижения веса эффект менее выражен, чем у агПП-1. Также, в отличие от агПП-1, не влияют на моторику ЖКТ и не вызывают связанных с этим эффектом нежелательных явлений (тошноты, рвоты, т.д).

Агонисты рецепторов ГПП-1 – эксенатид, лираглутид. Препараты в инъекционной форме для подкожного введения. Представляют собой генно-инженерные пептиды, гомологичные собственному ГПП-1. За счет фармакологической активации рецепторов ГПП-1, обладают более выраженным действием по сравнению с иДПП-4, проявляя все 4 эффекта нативного ГПП-1. Наиболее частые нежелательные эффекты – тошнота и рвота, непосредственно связаны с механизмом действия, как правило, легкой или умеренной степени выраженности и могут быть существенно снижены за счет уменьшения объема порций пищи. Действие на вес характеризуется как умеренное снижение – в среднем на 2-3 кг, при длительном применении в клинических исследованиях среднее снижение веса составило 5,5 кг, однако, у ряда пациентов достигается снижение веса до 10 кг и более. Также на терапии агПП-1 отмечается достоверное снижение ряда факторов сердечно-сосудистого риска – уровня АД и атерогенных фракций липидов.

иДПП-4 и агПП-1 могут применяться на любых этапах лечения СД 2 типа, как в монотерапии, так и в комбинации с любыми ССП, в том числе с базальным инсулином (вилдаглиптин, саксаглиптин, лираглутид). При уровне HbA1c 6.5-7.5% - позиционируются в качестве препаратов первого ряда выбора наряду с метформинном. В случае, если приоритетом является дополнительное снижение веса – предпочтение отдается агПП-1.

Инсулинотерапия

Назначение инсулина у пациентов с СД 2 типа является наиболее эффективным методом интенсификации терапии и достижения целевых показателей гликемии. Абсолютным показанием для назначения инсулинотерапии является развитие кетоацидоза, как клинического проявления выраженной декомпенсации углеводного обмена. Перевод на инсулинотерапию может быть временным – при

окончании острого фактора, повлекшего декомпенсацию, и устранения явлений глюкозотоксичности, возможно возвращение к терапии пероральными ССП при условии сохранения целевых параметров углеводного обмена.

Показания для перевода на инсулинотерапию:

- кетоацидоз
- у лиц с впервые выявленным СД 2 типа – при уровне HbA1c > 9 % и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (жажды, полиурии, потери веса и т.д.)
- у лиц с анамнезом СД 2 типа – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии максимально переносимыми дозами других сахароснижающих препаратов
- при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов
- при необходимости оперативного вмешательства, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена

Следует учитывать, что перевод на инсулинотерапию сам по себе не является гарантией достижения целевой гликемии. Необходимым является обучение пациента соответствующим методам самоконтроля; принципам диетотерапии на инсулине (подсчету углеводов по системе ХЕ), правилам адаптации дозы инсулина соответственно потребляемому количеству углеводов и правилам профилактики и купирования гипогликемий.

Наиболее распространенный вариант инициации инсулинотерапии – базальный режим в сочетании с пероральными ССП. Показанием для интенсификации инсулинотерапии является отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3 мес.

Возможные варианты инсулинотерапии при СД 2 типа:

1. **Базальный режим** – наиболее эффективен при преимущественном повышении гликемии натощак и/или стабильном умеренном повышении гликемии в течение дня без выраженных прандиальных пиков

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

- инсулин средней продолжительности действия (НПХ) или аналог инсулина длительного действия 1 или 2 раза в сутки

2. Режим 1-2 кратного введения фиксированных комбинаций (готовых смесей инсулина): является методом выбора у пациентов, которые не могут или не хотят осуществлять частый самоконтроль гликемии, а также плохо обучаемых пациентов (например, пожилых). Необходимым условием эффективности данного режима является соблюдение достаточно стандартного образа жизни и режима питания.

- 1 или 2 инъекции готовой смеси инсулина короткого действия и средней продолжительности действия (НПХ) в сутки – перед завтраком и ужином
- 1, 2 или 3 инъекции готовой смеси аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия – перед завтраком, обедом и ужином

3. Добавление только прандиального инсулина перед едой – эффективен у пациентов с преимущественным повышением гликемии после еды при удовлетворительных показателях гликемии натощак и препрандиальной. Один из наиболее лабильных режимов инсулинотерапии, который оптимально подходит пациентам, ведущим активный образ жизни и адекватно осуществляющим самоконтроль

- инсулин короткого действия или аналог инсулина ультракороткого действия от 1 до 3-4 раз в сутки – только в основной прием пищи, содержащий наибольшее количество углеводов, иликратно количеству приемов пищи

4. Базис-болюсный режим – имитирует физиологический режим секреции инсулина у здорового человека. Как правило, применяется в качестве постоянного режима инсулинотерапии у пациентов с неэффективностью коррекции гликемии другими методами. Требует обязательного обучения и частого самоконтроля гликемии не менее 4 раз в сутки – перед каждым приемом пищи и перед сном.

- 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия (НПХ) утром и вечером + инсулин короткого действия перед завтраком, обедом и

ужином

- 2 инъекции аналога инсулина длительного действия утром и вечером + аналог инсулина ультракороткого действия перед завтраком, обедом и ужином

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящих рекомендациях алгоритмы диагностики и лечения МС и его отдельных компонентов позволят оптимизировать тактику ведения пациентов, представляющих значительную часть общей популяции больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС предотвратит развитие и прогрессирование тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и смертельных исходов. Так, снижение веса у больных с МС вызывает снижение АД, а иногда даже его нормализацию. Нормализация нарушений углеводного обмена, может приводить к улучшению показателей липидного спектра и снижению АД. Гиполипидемическая терапия способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена, а адекватно подобранная антигипертензивная терапия – улучшению состояния углеводного, липидного обменов и повышению чувствительности тканей к инсулину.

Таким образом, настоящие рекомендации предоставляют возможность врачу, используя современные знания по первичной и вторичной профилактике, применить их на практике в лечении больных АГ, протекающей с метаболическими нарушениями и добиваться снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа и их осложнений, а также улучшить качество и продолжительность жизни больных.

Е.В. Оскола, А.К. Тихазе, А.Т. Шубина, М.В. Андреевская,
А.Р. Заирова, Р.М. Богиева, Г.Г. Коновалова, В.П.
Масенко, А.Н. Рогоза, В.З. Ланкин, Ю.А. Карпов

E.V. Oskola, A.K. Tikhaze, A.T. Shubina, M.V. Andreevskaya,
A.R. Zairova, R.M. Bogieva, G.G. Konovalova,
V.P. Masenko, A.N. Rogoza, Yu.A. Karpov, V.Z. Lankin

Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ
«Российского кардиологического научно-производственного комплекса» МЗ РФ, Москва

Oxidative stress causes an increase in arterial stiffness in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus

Резюме

Цель исследования. Изучить взаимосвязь между параметрами окислительного (карбонильного) стресса и показателями жесткости артерий различных типов: аорты (эластический тип), общей сонной артерии (мышечно-эластический тип) и лучевой артерии (мышечный тип) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материалы и методы. В исследование было включено 65 пациентов с ИБС и АГ, из них – 43 пациента с СД-2 и 22 пациента без СД-2. Определяли показатели углеводного, липидного обмена и окислительного стресса, а также жесткости артерий различных типов.

Результаты. Выявлена достоверная взаимосвязь между активностью ключевого антиоксидантного фермента эритроцитов – супероксиддисмутазы (СОД) с жесткостью сосудов эластического (аорта) ($r = -0,48$; $p < 0,05$) и мышечно-эластического (общая сонная артерия) типов ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об участии вторичных продуктов свободнорадикального окисления в модификации (поперечные сшивки) молекул белков, ответственных за эластические свойства стенки сосудов (коллаген, эластин).

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, свободнорадикальные процессы, жесткость сосудов, активность антиоксидантных ферментов.

Summary

Aim. To investigate the interrelationship between the oxidative (carbonyl) stress parameters and indicators of arterial stiffness in the aorta (elastic type), common carotid artery (myoelastic type) and radial artery (muscle type) in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. The study included 65 patients with cardiovascular disease, among them - 43 with type 2 diabetes mellitus and 22 without type 2 diabetes. The estimation of carbohydrate and lipid metabolism, oxidative stress and stiffness of various types of arteries.

Results. It has been obtained significant correlations between the activity of key erythrocyte antioxidant enzymes (superoxide dismutase) and stiffness of elastic vessels (aorta) ($r = -0,48$; $p < 0,05$) and myoelastic (common carotid artery) ($r = -0,29$; $p < 0,05$).

Conclusion. The results indicate effect of free radical oxidation products in the modification (cross-linking) protein molecules, responsible for the elastic internals of the vascular wall (collagen, elastin).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, free radical processes, vessel stiffness, activities of antioxidant enzymes.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сведения об авторах

Оскола Елена Васильевна	аспирант отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Тихазе Алла Карловна	д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Шубина Анна Тимофеевна	канд. мед. наук, науч. сотр. отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Андреевская Марина Владимировна	мл. науч. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Богиева Роксана Мирабовна	канд. мед. наук, мл. н. сотр. лаб. ультразвуковых методов исследования отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Заирова Алсу Рафхатовна	канд. мед. наук, науч. сотр. отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.
Коновалова Галина Георгиевна	канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Масенко Валерий Павлович	д-р мед. наук, проф., руководитель отд. нейрогуморальных и иммунологических исследований Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Рогоза Анатолий Николаевич	д-р биол. наук, проф., руководитель отд. новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.
Карпов Юрий Александрович	д-р мед. наук, проф., руководитель отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, зам. Генерального Директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ.
Ланкин Вадим Зиновьевич	д-р. биол. наук, проф., руководитель лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Увеличение жесткости аорты является одним из критериев стратификации общего сердечно-сосудистого риска [1-3], причем жесткость аорты, общей сонной артерии и периферических артерий отражает наличие атеросклеротического поражения этих сосудов [5]. Артериальная жесткость вызывает нарушение гемодинамики, способствующее прогрессированию атеросклероза [6]. В свою очередь, нарушения гемодинамики (уменьшение напряжения сдвига - shear stress и увеличение напряжения

растяжения - tensile stress), вызывают прогрессирование атеросклероза, сопровождающееся увеличением жесткости сосудов [6]. Кроме того, жесткость аорты по показателю скорости пульсовой волны в аорте (СПВ Ao) по данным ультразвукового исследования отражает тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС) [7], ведущей причины смертности населения [4]. У больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2) по сравнению с лицами без СД-2, сопоставимыми по возрасту и уровню артериального дав-

ления (АД), выявляются более высокие показатели жесткости сосудов [8, 9].

Одним из ключевых патогенетических факторов ряда тяжелых заболеваний, включая патологию сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет является окислительный стресс [10-12]. Нарушение регуляции свободнорадикальных процессов сопровождается развитием окислительного стресса, либо вследствие увеличения генерирования активных форм кислорода (reactive oxygen species – ROS) [13, 14], таких как супероксидный анион-радикал, гидроксил-радикал и пероксид водорода, либо вследствие снижения эффективности защитных антиоксидантных систем, включающих неферментные антиоксиданты, преимущественно фенольной природы, и антиоксидантные ферменты, утилизирующие супероксидный радикал (супероксиддисмутаза – СОД) и пероксид водорода (каталаза, глутатионпероксидаза) [13, 14]. Дефицит активности антиоксидантных ферментов традиционно рассматривается в качестве одного из пусковых механизмов возникновения окислительного стресса [13, 14]. В свою очередь, конечные продукты гликирования (КПГ) [15-17] и, прежде всего, (reactive carbonyl species) RCS могут участвовать в образовании поперечных сшивок в молекулах структурных белков стенки сосудов – коллагена и эластина [18] и, тем самым, способствовать увеличению жесткости сосудов [17]. Кроме того, КПГ увеличивают экспрессию трансформирующего фактора роста – TGF- β , что приводит к увеличению продукции коллагена, ламинина и фибронектина в стенке сосудов, увеличивая их жесткость [19]. В то же время, нами ранее было показано, что жесткость эндотелиоцитов, в значительной степени ответственная за ответ на увеличение напряжения сдвига, существенно изменяется под действием различных дикарбониллов [20].

Основной целью настоящей работы было выяснение взаимосвязи между параметрами окислительного и карбонильного стрессов и показателями жесткости артерий различных типов: аорты (эластический тип), общей сонной артерии (мышечно-эластический тип) и лучевой артерии (мышечный тип) у больных с ИБС и артериальной гипертонией и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы.

Критериями включения в исследование было наличие у пациентов стабильной ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии, диагноз которых был установлен в соответствии с рекомендациями Российского Кардиологического Общества. Группу СД-2 составили пациенты с установленным эндокринологом диагнозом СД-2 согласно критериям ВОЗ 1999г., либо пациенты находившиеся на терапии сахароснижающими препаратами по поводу диагностированного ранее СД-2. В контрольную группу (без СД-2) были включены пациенты, у которых отсутствовало нарушение углеводного обмена по данным перорального теста толерантности к глюкозе (75г): уровень глюкозы в цельной капиллярной крови натощак был <5,5 ммоль/л, после нагрузки глюкозой <7,8 ммоль/л (ВОЗ, 1999).

Региональную жесткость грудного и брюшного отделов аорты определяли по показателю скорости пульсовой волны (СПВ Ao) с использованием ультразвукового метода, при этом проводили синхронизированную с ЭКГ запись спектра скоростей потока в нисходящей аорте из супрастернального доступа, а затем в брюшной аорте на уровне бифуркации в нескольких сердечных циклах, после чего измеряли расстояние от яремной вырезки до места установки датчика на проекции брюшной аорты. СПВ рассчитывали по формуле: $V=S/T$, где S – расстояние между яремной вырезкой и уровнем установки датчика, а T – разность между временем от зубца Q ЭКГ до начала сигнала в нисходящем отделе и в брюшной аорте. Показатель локальной жесткости (индекс жесткости β) общих сонных артерий (ОСА), лучевой артерии (ЛА) определяли с применением технологии эхо-трекинг на ультразвуковом аппарате «Aloca Pro Sound $\alpha 7$ ».

Для биохимических и иммунохимических исследований использовали венозную кровь здоровых доноров, взятую натощак в присутствии 1мг/мл ЭДТА в качестве антикоагулянта и антиоксиданта, после чего получали плазму крови и лизат эритроцитов. Для получения плазмы цельную кровь центрифугировали в рефрижераторной центрифуге при 800g в течение 10 мин, для получения лизата эритроцитов цельную кровь разбавляли охлажденным 5 мМ К,Na-фосфатным буфером pH 7,4 и выдерживали на льду в течение 15 мин [21].

Образцы плазмы и лизата эритроцитов хранили до проведения анализов в холодильнике при -70°C не более 3-х месяцев.

Уровень глюкозы в сыворотке крови, содержание HbA1c, ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и триглицеридов определяли на анализаторе «ARCHITECT C-8000 Abbott Diagnostics» (США), используя тест-наборы фирмы Abbott (США). Уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови больных СД-2 определяли иммунохимически при помощи иммуноферментных тест-наборов Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), используя планшетный спектрофотометр BioTek EL808 (США) в соответствии с [22]. Определение содержания КПГ проводилось с помощью тест-наборов для твердофазного иммуноферментного анализа фирмы Usco (Китай) на планшетном спектрофотометре SUNRISE фирмы TECAN (Австрия). Уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (2-tiobarbituric acid reacting substances – TBARS) после осаждения белков 20%-ной трихлоруксусной кислотой и 30-и минутного нагревания в кипящей водяной бане. Триметиновый комплекс экстрагировали бутанолом и его содержание анализировали при 532 нм на спектрофотометре Hitachi 220A (Япония).

Активность эритроцитарной Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД) определяли после осаждения гемоглобина смесью этанол/хлороформ (3:5), измеряя ингибирование восстановления синего нитротетразолия в формазан на регистрирующем спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) при 560 нм при генерировании супероксидного анионрадикала в системе ксантин-ксантинооксидаза [23]. За единицу активности СОД принимали количество фермента, необходимое для 50% подавления восстановления синего нитротетразолия в условиях определения. Активность Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) в лизате эритроцитов определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по скорости окисления NADPH при 340 нм с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата по методу [24] в нашей модификации [21], используя химический анализатор FP-901 фирмы LabSystem Oy (Финляндия). При расчете начальной скорости вводили поправку на неферментативное

окисление глутатиона за 180 секунд реакции. За единицу активности GSH-Px принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмоль GSH/мин в условиях эксперимента. Определение активности каталазы в лизате эритроцитов измеряли при 240 нм по скорости расходования H_2O_2 в соответствии с [25], принимая коэффициент молярной экстинкции H_2O_2 равным $43,6\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. За единицу активности каталазы принимали количество фермента, необходимое для утилизации 1 мкмоль H_2O_2 /мин. Все химреагенты были получены от фирмы Sigma (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Medcalc. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ межгрупповых различий по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни; для сравнения групп по качественным признакам использовали точный критерий Фишера. Корреляционный анализ показателей проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Обследовано 65 пациентов с ИБС и АГ, среди них 43 пациента с СД-2 и 22 пациента без СД-2. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню артериального давления, измеряемого в клинике. Различий по показателям липидного спектра не отмечено. Уровень гликированного гемоглобина в группе больных с СД-2 ($7,4 \pm 1,1\%$) был значительно выше, чем в группе без СД-2 ($5,9 \pm 0,4\%$; $p < 0,0001$) (см. табл. 1). Критерием отбора в группу контроля (без СД-2) был результат перорального глюкозотолерантного теста, однако уровень HbA1c в данной группе у 18 пациентов был более 5,7%, что соответствует предиабету, согласно критериям рекомендаций Американской Диабетической Ассоциации от декабря 2009г. Таким образом, 2/3 пациентов с ИБС и АГ без диабета имели начальные признаки нарушения углеводного обмена, что подтверждает литературные данные о высокой распространенности предиабета среди пациентов с ССЗ [26].

Группы сравнения были сопоставимы по получаемой терапии, включающей: аспирин, статины,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения

Показатель	Группа пациентов с СД-2 (n=43)	Группа пациентов без СД-2 (n=22)	p
Возраст, лет	62+10	63+8	нд
Пол	16 женщин 27 мужчин	7 женщин 15 мужчин	нд
САД/ДАД, мм рт.ст.	САД 130+41 ДАД 78+24	САД 137+16 ДАД 84+11	нд
Гликированный гемоглобин (%)	7,4 +1,1	5,9+0,4	p<0,0001
ОХС (ммоль/л)	5,3+1,5	4,9+1,0	нд
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,1+1,1	3,0+0,9	нд
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1+0,3	1,1+0,3	нд
ТАГ (ммоль/л)	2,1+1,2	1,7+0,7	нд

Примечание: n- количество пациентов. САД/ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление соответственно, ОХС - общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП- холестерин липопротеинов высокой плотности, ТАГ- триацилглицериды. Данные представлены в виде средних значений (M+SD), где SD-стандартное отклонение.

ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, диуретики. Большинство включенных в исследование больных с СД-2 по назначению эндокринолога получали моно- или комбинированную сахароснижающую терапию: метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4, инсулин. Пять человек находилось на диетотерапии.

Показатели окислительного стресса

Как видно из рассмотрения табл. 2 уровни МДА, окЛНП и КПГ в исследованных группах больных достоверно не различались. В то же время, активность СОД в группе больных СД-2 была в 3,7 раза ниже, чем в группе без СД-2. Активность GSH-Px в группе больных СД-2 также была достоверно снижена по сравнению с группой без СД-2, но менее значительно – в 1,2 раза, а достоверных отличий в активности каталазы между исследованными группами выявлено не было (табл. 2, рис.1).

Показатели жесткости артерий различных типов

У больных СД-2 типа было отмечено достоверное повышение жесткости сосудов эластического и мышечно-эластического типов по сравнению с

группой без СД-2 (табл. 2).

Так, в группе больных СД-2 в сосуде эластического типа (аорта) показатель скорости пульсовой волны (СПВ Ao) был достоверно выше почти на 30% по сравнению с группой без СД-2 (табл. 2, рис.1). Показатель локальной жесткости общих сонных артерий (индекс жесткости β ОСА) – в сосуде мышечно-эластического типа был выше на 6% в группе больных СД-2 по сравнению с группой без СД-2, тогда как в лучевых артериях (сосуд мышечного типа) повышение индекса жесткости β (индекс β ЛА) в группе больных СД-2 не достигало статистически значимого уровня (табл.2).

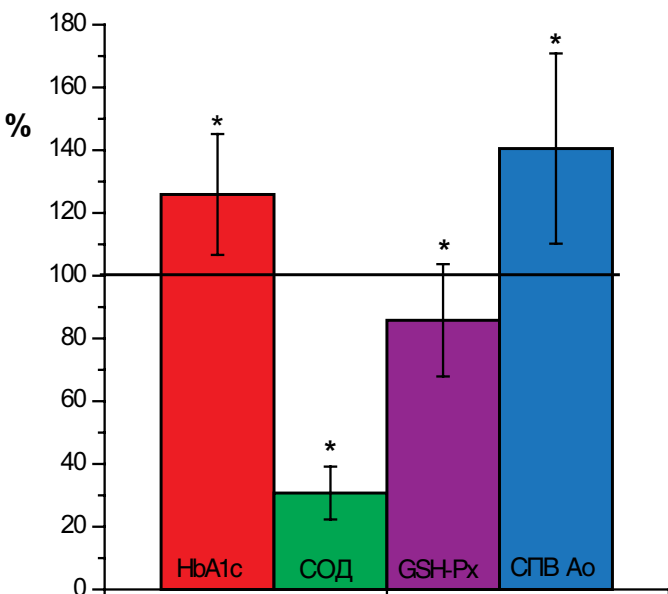
В группе больных СД-2 выявлена достоверная положительная коррелятивная связь возраста пациентов с показателями жесткости артерий эластического (СПВ Ao) и мышечно-эластического (индекс β ОСА) типов ($r_s=0,59$; $p<0,05$ и $r_s=0,43$; $p<0,05$ соответственно). При объединении данных обеих групп больных была выявлена негативная корреляция между активностью СОД и показателями углеводного обмена – уровнем глюкозы натощак ($r_s= -0,60$; $p<0,05$) и содержанием гликированного гемоглобина ($r_s= -0,63$; $p<0,05$) (рис.2), при этом активность GSH-Px также коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина ($r_s= -0,32$; $p<0,05$).

Кроме того, установлена достоверная отрицательная взаимосвязь между жесткостью артерий эластического типа (аорта) (по показателю СПВ Ао) и активностью СОД ($rs=-0,48$; $p<0,05$) (рис.3), тогда как корреляция активности СОД с жесткостью сосудов мышечно-эластического типа (по индексу β ОСА) была несколько ниже ($rs=-0,29$; $p<0,05$), а корреляция активности СОД с жесткостью сосудов мышечного типа (по индексу β ЛА) не достигала статистически значимого уровня ($rs=-0,12$; $p>0,05$). При наличии СД-2 была выявлена достоверная отрицательная взаимосвязь между жесткостью аорты (по показателю СПВ Ао) и активностью СОД ($rs=-0,37$; $p<0,05$). Статистически значимой взаимосвязи между жесткостью сосудов и уровнем АД, а также изучаемыми показателями и показателями липидного спектра, получаемой пациентами терапией в исследуемых группах отмечено не было.

Обсуждение результатов

Важную роль в патогенезе атеросклероза играет накопление окислительно модифицированных

Рис.1. Основные различия по показателям окислительного стресса и жесткости аорты в группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа или предиабетом.



Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин; СОД – активность супероксиддисмутазы; GSH-Px – активность глутатионпероксидазы; СПВ Ао – показатель жесткости аорты. За 100% принят уровень изучаемых показателей в группе контроля (без СД-2).

липопротеидов низкой плотности (ЛНП), которые активно захватываются моноцитами-макрофагами стенки сосудов, трансформируясь в обогащенные липидами «пенистые клетки», скопление которых образует липоидозные предатерогенные повреждения [10-12, 27, 28]. Гиперлипидемия при ИБС способствует интенсификации свободнорадикального окисления липидов, причем нами обнаружено накопление окисленных – обогащенных первичными продуктами окисления липидов (липогидропероксидами) частиц ЛНП не только в крови больных атеросклерозом, но и в плазме крови больных сахарным диабетом [10, 27-31]. Окислительная деструкция липопероксидов при ИБС сопровождается образованием низкомолекулярных карбонильных соединений, подобных 4-гидроксиноненалу и малонилдальдегиду (МДА) [13, 14, 27, 28, 30-33].

При диабетической гипергликемии также отмечено накопление дикарбонил альдегидной природы RCS [34], таких как глиоксаль, метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон [13, 14, 27, 30, 33]. Интенсивная аккумуляция этих соединений, а также МДА и других карбонил, образующихся при окислении полиеновых липидов при окислительном стрессе провоцирует развитие карбонильного стресса [13, 14, 27, 30, 32].

Нарушения углеводного обмена индуцируют два пути глюкозо-зависимой модификации белков: гликирование – прямое присоединение альдольной формы глюкозы к молекуле белка (например, гликирование гемоглобина) и глиоксилирование – автоокисление глюкозы с образованием глиоксаля (этот процесс усиливается при окислении липидов), а также фрагментирование триозофосфатов, накапливающихся при интенсификации гликолиза, с образованием метилглиоксаля и 3-дезоксиглюкозона [27, 30, 32]. Поскольку дикарбонилы, аккумулирующиеся в процессе окислительных превращений глюкозы, как показано нами являются более атерогенными, чем МДА [27, 30], модификация липопротеидов этими альдегидами может быть причиной усиленного прогрессирования атеросклероза при наличии сахарного диабета [27, 30, 35]. Таким образом, молекулярный механизм атерогенного повреждения сосудов при атеросклерозе и сахарном диабете, по всей вероятности, принципиально не отличается, поскольку и в том и в другом случае

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 2. Показатели свободнорадикальных процессов и жесткости сосудов в группах больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа или без СД-2.

Показатель	Пациенты без СД-2 (n=22)	Пациенты с СД-2 (n=43)	p
МДА, нмоль/мл	3,6 (3,4-3,9)	3,8 (3,5-4,1)	нд
окЛНП, ед/л	54,8 (40,3-66,6)	58,5 (40,1-77,7)	нд
КПГ, нг/мл	1342,7(906,0-1686,9)	1534,8(823,1-2436,0)	нд
СОД, ед/мг Hb	36,6 (28,1-40,7)	9,9 (8,4-12,6)	p<0,0001
GSH-Px, ед/мг Hb	5,4 (4,6-6,0)	4,5 (4,0-5,2)	p<0,05
Каталаза, ед/мг Hb	115,2 (106,3-121,7)	122,0 (96,0-153,7)	нд
СПВ Ao, м/сек	7,0 (6,0-8,2)	10,0 (8,5-11,3)	p<0,0001
Индекс β ОСА	10,6 (9,0-11,7)	11,3 (9,5-15,0)	p<0,05
Индекс β ЛА	18,5 (15,8-23,0)	21,5 (16,2-30,8)	нд

Примечание: Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

важная роль в первичном липоидозном поражении сосудов принадлежит карбонил-модифицированным ЛНП [27, 30, 32, 35].

Дикарбонилы различного происхождения взаимодействуют с концевыми амино-группами белков с последовательным образованием Шиффовых оснований, продуктов Амадори и пентозидинов (КПГ) [15-17, 32-34], которые могут приводить к образованию внутри- и межмолекулярных сшивок (cross-links) в молекулах белков, что неизбежно должно вызывать изменение их конформации [13, 14, 32], причем подобные процессы в стенке сосудов могут приводить к изменению их жесткости [16].

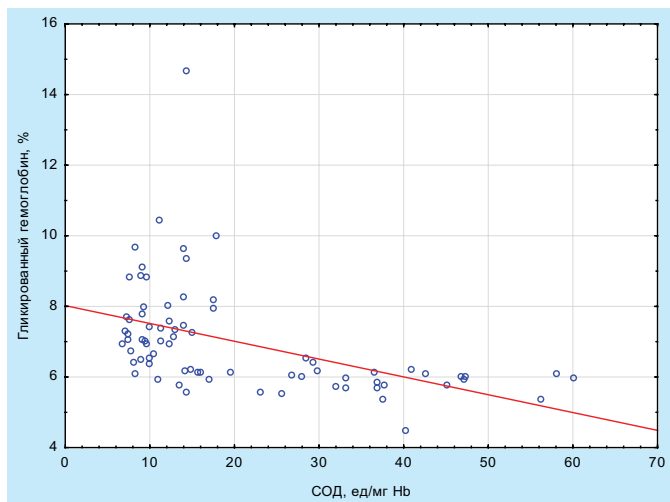
Согласно литературным данным жесткость сосудов увеличивается с возрастом [36], а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [1-3] и при СД-2 [8, 9]. Исходя из этих данных, наличие достоверной положительной корреляции между возрастом пациентов и показателями жесткости артерий эластического и мышечно-эластического типа в группе больных СД-2, а также достоверное повышение жесткости этих сосудов у больных СД-2 (табл.2) не является неожиданным.

Имеющиеся данные об интенсификации процессов свободнорадикального окисления, приводящих к развитию окислительного и карбонильного стрессов у больных СД-2 [27-32] внешне противоречат данным об отсутствии различий в содержа-

нии МДА, окЛНП и КПГ у больных СД-2 и пациентов контрольной группы (без СД-2) (табл.2). Тем не менее, очевидно, что стационарные концентрации МДА и КПГ – субстанций, образующихся в результате ряда сложных превращений, являются весьма лабильными показателями и могут не полностью отражать интенсивность протекания свободнорадикальных процессов в организме.

Стационарный уровень окЛНП должен сильно зависеть не только от интенсивности свободнорадикальных реакций, но и, возможно в большей степени, от эффективности их рецепторного захвата клетками макрофагального типа (включая купферовские клетки печени) с помощью скэвинджер-рецепторов. Вышеуказанные показатели отражают сиюминутное состояние окислительных процессов в организме, тогда как воздействие свободных радикалов и цитотоксичных продуктов окисления (ROS, RCS) может проявиться только при длительном и выраженном течении заболевания. Резкое увеличение содержания первичных (липогидропероксиды) и вторичных (МДА) продуктов свободнорадикального окисления, включая высокий уровень окЛНП, было отмечено нами ранее у больных СД-2 с экстремальными нарушениями углеводного обмена [37], причем нормализация углеводного обмена сопровождалась и снижением показателей окислительного стресса [37]. В настоящем исследовании

Рис.2. Корреляция между активностью супероксид-дисмутазы и уровнем гликированного гемоглобина у обследованных пациентов (n=65; r= -0,63; p<0,05).

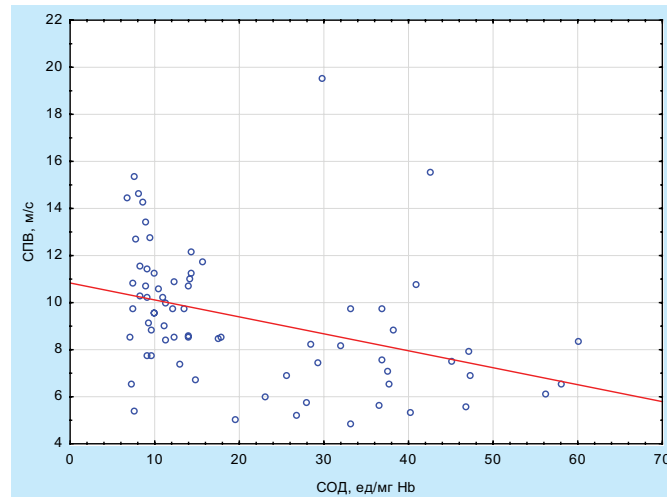


пациенты из группы СД-2 находились на сахароснижающей терапии и СД-2 был преимущественно в стадии субкомпенсации.

У больных СД-2 нами [21] и другими исследователями [32] отмечено снижение активности антиоксидантных ферментов, в первую очередь СОД, что вызвано, в соответствии с нашими данными, ингибирующим действием природных низкомолекулярных дикарбониллов [21]. Тем не менее, очевидно, что такого рода ингибирование активности антиоксидантных ферментов может произойти только при достаточно длительном воздействии продуктов, образующихся при окислительном и карбонильном стрессах, что может происходить при выраженных и длительных нарушениях углеводного обмена. В соответствии с этим, в настоящем исследовании в группе больных СД-2, которая, в основном, характеризовалась длительным течением заболевания, было отмечено значительное уменьшение активности СОД и GSH-Px (табл.2, рис.1). Интересно отметить, что каталаза, как было установлено нами, является ферментом, достаточно рефрактерным к действию наиболее распространенных дикарбониллов [21], причем активность этого фермента, по нашим наблюдениям, у больных СД-2 оставалась неизменной как при выраженных [37], так и при минимальных нарушениях углеводного обмена (табл.2).

В настоящем исследовании впервые изучали взаимосвязь показателей окислительного стресса

Рис. 3. Корреляция между активностью супероксид-дисмутазы и жесткостью аорты (по показателю СПВ) у обследованных пациентов (n=65; r= -0,48; p<0,05).



и жесткости сосудов различных типов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и АГ) с сопутствующим СД-2 или без СД-2. Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу того, что существенное влияние на жесткость сосудов при СД-2 принадлежит изменениям структуры коллагена и эластина, модификация молекул которых (cross-links) при окислительном и карбонильном стрессах представляется достаточно вероятной.

Благодарности: Авторы выражают искреннюю признательность проф. А.М. Мелькумянцу за ценные советы и замечания, сделанные при обсуждении результатов работы.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ грант №12-04-00419-а.

Литература

1. European Society of Hypertension (ESH) / European Society of Cardiology (ESC) Guidelines for the management of arterial hypertension 2013.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Москва. 2010.
3. Geronikaki A., Gavalas A., Dislian V. et al. Inhibition of renin-angiotensin system and advanced glycation end products formation: a promising

- therapeutic approach targeting on cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5(4): 249-264.
- Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца. В кн.: Чазов Е.И., Карпов Ю.А. (ред.) Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра, 2014; с. 318-332.
 - Popele van N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32(2): 454-60.
 - Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: a vicious cycle. *Med Hypotheses* 2007; 69(2): 349-355.
 - Kozlov S., Balachonova T., Machmudova H. et al. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease. *Int J Vasc Med* 2012;950130. doi: 10.1155/2012/950130.
 - Cardoso C.R., Ferreira MT, Leite NC, et al. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2009; 205(2): 472-476.
 - Cruickshank JK, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106(16): 2085-2090.
 - Lankin V.Z., Tikhaze A.K. Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease. In: *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*, NATO Science Series vol.344 (Tomasi A. etc., eds) IOS Press, Amsterdam etc., 2003; pp. 218-231.
 - Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. «Апта», Новосибирск, 2008; 283 стр.
 - Yla-Herttuala S. Macrophages and oxidized low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Med* 1991; 23(5):561-7.
 - Lankin V.Z. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: *Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects*, NATO Science Series vol.344 (Tomasi A. etc., eds) IOS Press, Amsterdam etc., 2003; pp. 8-23.
 - Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. «Слово», Москва, 2006; 553 стр.
 - Zieman S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail* 2004; 10(3): 144-149.
 - Bakris G.L., Bank A.J., Kass D.A. et al. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004; 17(12): 23-30.
 - Ahmed N., Thornalley P.J. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(3): 233-245.
 - Yuen A., Laschinger C., Talior I. Methylglyoxal-modified collagen promotes myofibroblast differentiation. *Matrix Biol* 2010; 29(6): 537-548.
 - Huang K., Huang J., Xie X. et al. Sirt1 resists advanced glycation end products-induced expressions of fibronectin and TGF- β 1 by activating the Nrf2/ARE pathway in glomerular mesangial cells. *Free Radic Biol Med* 2013; 65C:528-540.
 - Кумскова Е.М., Антонова О.А., Балашов С.А. и др. Влияние природных дикарбониллов на структурно-функциональные свойства липопротеидов низкой плотности и эндотелиоцитов. *Кардиологический вестник* 2012; 7(2): 41-47.
 - Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Nedosugova L.V. The Effect of Natural Dicarboxyls on Activity of Antioxidant Enzymes in Vitro and in Vivo, *Biomedical Chemistry* 2012; 6(1): 81-86.
 - Lankin V., Viigimaa M., Tikhaze A. et al. Cholesterol-rich low density lipoproteins are also more oxidized. *Mol Cell Biochem* 2011; 355(1-2): 187-191.
 - Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analyt Biochem* 1971; 44(1): 276-287.
 - Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*

- 1967; 70(1): 158-169.
25. Beers R.F., Sizer I.W. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1952; 195(1): 133-140.
26. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Euro Heart Survey Investigators. Eur Heart J* 2004; 25(21):1880-90.
27. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G. et al. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: Rathbound J.E.(ed.) *Handbook of lipoprotein research. NOVA Sci.Publish.,Inc., NY, 2010; pp.85-107.*
28. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 40(7): 48-61.
29. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюлл экспер биол мед* 2005; 140(7): 48-52.
30. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И. и др. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия* 2007; 72(10): 1330-1341.
31. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Nedosugova L.V. The Influence of Glucose on the Free Radical Peroxidation of Low Density Lipoproteins in Vitro and in Vivo, *Biomedical Chemistry*, 2011, 5 (3): 284-292.
32. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Кумскова Е.М. Особенности модификации липопротеидов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2. *Кардиологический вестник* 2008; 3(1): 60-67.
33. Niedowicz D.M., Daleke D.L. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43(2): 289-330.
34. Chetyrkin S., Mathis M., Pedchenko V. et al. Glucose autoxidation induces functional damage to proteins via modification of critical arginine residues. *Biochemistry* 2011; 50(27): 6102-6012.
35. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K. et al. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem* 2014; (in press).
36. Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1): 353-360.
37. Тихазе А.К., Одинокова О.А., Коновалова Г.Г. и др. Интенсификация свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности может быть причиной манифестирования атеросклероза при сахарном диабете типа 2. *Кардиологический вестник* 2014; 9(1) в печати.

Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, М.В. Ежов,
Н.В. Артемьева, Ю.Г. Матчин, С.М. Байда, И.Ю. Адамова,
С.Н. Покровский

E.A. Utkina, O.I. Afanasyeva, M.V. Yezhov, N.V. Artemieva,
Yu.G. Matchin, S.M. Bayda, I.Yu. Adamova, S.N. Pokrovsky

Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» МЗ РФ, Москва

Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy

Резюме

Цель исследования. Изучить связь распределения различных подфракций липопротеидов с поражением магистральных коронарных артерий у мужчин среднего возраста.

Материалы и методы. Показатели липидного спектра определяли коммерческими наборами «Biocon» (Германия). Наличие коронарного атеросклероза подтверждали коронароангиографией (КАГ). Определение подфракций липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) проводили с помощью системы «Lipoprint® Quantimetrix», (США).

Результаты. Изучена связь распределения различных подфракций ЛНП и ЛВП с коронарным атеросклерозом у 110 мужчин среднего возраста с клиническими показаниями для проведения КАГ. Основную группу составили 92 пациента с подтверждённым коронарным атеросклерозом, 18 пациентов с интактными коронарными артериями вошли в контрольную группу.

В результате исследования было показано, что у пациентов контрольной группы значительно преобладал неатерогенный профиль А. По данным корреляционного анализа концентрация мелких плотных ЛНП (мпЛНП) в плазме крови была связана с уровнем холестерина ЛНП ($r=0,514$, $p<0,0001$), ТГ ($r=0,220$, $p=0,02$) и окисленных ЛНП ($r=0,298$, $p=0,001$). Однофакторный анализ не выявил значимой связи между наличием ге-

Summary

The goal of the research was to study the relationship between the content of different subfractions of lipoproteins and the involvement of main coronary arteries in adult males.

Materials and methods. Lipid profiles were determined with «Biocon» kits (Germany). The diagnosis of coronary atherosclerosis was confirmed by coronarography (CAG). Determination of subfractions of low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) was performed using the «Lipoprint system® Quantimetrix», (USA).

Results. The relationship between the content of the various subfractions of LDL and HDL with coronary atherosclerosis in 110 adult males with clinical indications for coronary angiography was learned. A study group included 92 patients with confirmed coronary atherosclerosis, 18 patients with intact coronary arteries were included in the control group. The study showed that in patients of the control group the non atherogenic profile A prevailed significantly. The correlation analysis showed that concentration of small dense LDL (sdLDL) in plasma was associated with the level of LDL cholesterol ($r = 0,514$, $p < 0.0001$), TG ($r = 0,220$, $p = 0.02$) and oxidized LDL ($r = 0,298$, $p = 0.001$). Single-factor analysis showed that there is no essential association between the presence of hemodynamically pronounced coronary atherosclerosis and the sdLDL level. Weakly positive correlation ($r =$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

динамически выраженного коронарного атеросклероза и уровнем мЛНП. Между количеством поражённых магистральных сосудов сердца и содержанием подфракций ЛНП-3 наблюдали слабopоложительную корреляцию ($p=0,05$). По данным многофакторного анализа была установлена независимая обратная связь между наличием и/или количеством поражённых коронарных артерий и концентраций ЛВП промежуточных подфракций и липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП).

Заключение. Результаты нашего исследования не позволяют считать мЛНП независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных ишемической болезнью сердца, получающих терапию статинами. Обнаруженная независимая от холестерина ЛВП, достоверная обратная корреляция между концентрацией подфракций ЛВП промежуточного размера и наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, позволяет рассматривать именно промежуточные подфракции ЛВП как новый диагностический маркер коронарного атеросклероза, а также дополнительный антиатерогенный фактор.

Ключевые слова. Коронарный атеросклероз, ИБС, подфракции липопротеидов, ЛНП, ЛВП.

0.05) was observed between the number of affected heart arteries and the content of LDL-3 subfractions. Multivariate analysis revealed the existence of the independent inverse association between the presence and/or amount of affected coronary arteries and the concentrations of HDL of intermediate subfractions and intermediate density lipoprotein (IDL).

Conclusion. The results of our study do not suggest sdLDL as an independent CVD risk factor in the examined patients with coronary heart disease that were receiving statin therapy. A strong negative correlation between the concentration of HDL subfractions of intermediate size and the presence and severity of coronary atherosclerosis, that is independent of HDL cholesterol, and can be considered intermediate HDL subfractions as a new diagnostic marker of coronary atherosclerosis, as well as additional anti-atherogenic factor.

Keywords. Coronary atherosclerosis, low-density lipoprotein subfractions, high-density lipoprotein subfractions.

Сведения об авторах

Уткина Елена Анатольевна	к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел. +7(495) 414-67-32. E-mail: utkelena@yandex.ru
Афанасьева Ольга Ильинична	д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия. Адрес для переписки: 121552 Москва, ул. Зая Черепковская 15а, Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК, тел. +7(495) 414-67-32.
Ежов Марат Владиславович	д.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел.+7(495) 414-60-67.
Артемьева Надежда Валерьевна	аспирант отдела проблем атеросклероза ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел. +7(495) 414-60-67.
Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел. +7(495) 414-68-53.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Байда
Светлана Михайловна**

к.э.н., старший научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел. +7(495) 414-67-32.

**Адамова
Ирина Юрьевна**

к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел. +7(495) 414-67-32.

**Покровский Сергей
Николаевич**

профессор, д.б.н., руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва, Россия, тел. +7(495) 414-67-29.

Введение.

Согласно современным представлениям, одним из основных факторов риска развития атеросклероза является дислипидемия. Эпидемиологические исследования доказали связь между липидными показателями плазмы крови и риском возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Наиболее атерогенными являются липопротеиды низкой плотности (ЛНП), причём окислительная модификация повышает их атерогенность. Имеются данные о наличии высокодостоверной положительной корреляции между уровнем окисленных ЛНП (окЛНП) и выраженностью коронарного атеросклероза [2], а также его тяжестью при остром коронарном синдроме [3].

Несмотря на доказанную связь с увеличением ССЗ, холестерин ЛНП (ХС ЛНП) не всегда объясняет наличие атеросклероза или его осложнений [4]. Это может быть связано с гетерогенностью частиц

ЛНП. Наиболее атерогенными являются мелкие плотные ЛНП (мпЛНП); они подвержены окислению в большей степени, чем большие, менее плотные ЛНП, и с более высокой скоростью накапливаются в артериальной стенке. Кроме того, они хуже распознаются ЛНП-рецепторами, за счёт чего дольше циркулируют в кровотоке и, следовательно, больше подвержены модификациям, что увеличивает их атерогенный потенциал [5].

Согласно недавним исследованиям, гетерогенность липопротеидов высокой плотности (ЛВП) также имеет важное значение в атерогенезе [6]. Таким образом, представляется актуальным изучение подфракций ЛВП и ЛНП и их связи с риском ССЗ.

Материалы и методы.

В исследование было включено 110 мужчин с клиническими показаниями для проведения коронарной ангиографии (КАГ), средний возраст соста-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование.

Показатель	Основная группа, n=92	Контрольная группа, n=18	p
Возраст, годы	59,0±9,1	53,1±10,0	0,010
Артериальная гипертензия, n (%)	84(91)	12(61)	0,010
Сахарный диабет, n(%)	19(21)	2(11)	0,356
Курение, n(%)	32(35)	4(22)	0,413
ОХС, ммоль/л	4,5±1,4	4,4±1,1	0,776
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±1,3	2,7±1,1	0,761
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,2±0,3	0,199
ТГ, ммоль/л	1,5±0,9	1,1±0,5	0,071
окЛНП, Ед/мл	1,3±2,8	0,6±0,4	0,294

Данные представлены как среднее ±SD.

Достоверность различий рассчитана с использованием критерия t Стьюдента и точного критерия Фишера.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 2. Содержание подфракций липопротеидов в плазме крови пациентов.

Липопротеиды, мг/дл, размер частицы	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=18)	p
ЛОНП	29,6±10,3	29,1±8,1	0,846
ЛПП-А	13,2±5,7	19,3±7,7	<0,001
ЛПП-В	12,8±7,7	16,5±11,2	0,090
ЛПП-С	14,1±5,9	10,3±3,6	0,010
ЛНП-(1,2) большие	40,1±8,4	39,3±9,7	0,719
ЛНП (3-7), мелкие плотные	3,2±6,2	1,4±2,1	0,227
ЛВП (1-3), большие	10,7±7,9	11,3±7,9	0,769
ЛВП (4-7), промежуточные	18,9±8,7	23,9±4,1	<0,001
ЛВП (8-10), мелкие	9,0±6,5	9,3±7,0	0,859

Данные представлены как среднее ± SD. Достоверность различий рассчитана с использованием критерия t Стьюдента.

вил 58±10 лет. У всех пациентов проводили сбор анамнестических данных и физикальное обследование с целью выяснения характера течения заболевания, а также наличия факторов риска развития атеросклероза.

Определение ОХС, ТГ, ХС ЛВП в сыворотке крови осуществляли ферментативным колориметрическим методом коммерческими наборами «Bioscop» (Германия). Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС - ХС ЛВП - ТГ/2,2 (ммоль/л). Концентрацию оЛНП определяли

коммерческими наборами «Саупан» (США). Количественное содержание подфракций липопротеидов определяли с помощью системы «Lipoprint® Quantimetrix», (США), для чего предварительно окрашенные на липиды образцы плазмы или сыворотки разделяли при помощи нативного электрофореза в 3% полиакриламидном геле в течение 1 часа при комнатной температуре при силе тока 3мА на одну трубку. После электрофореза проводилось денситометрическое сканирование геля при длине волны 610 нм и компьютерная обработка ден-

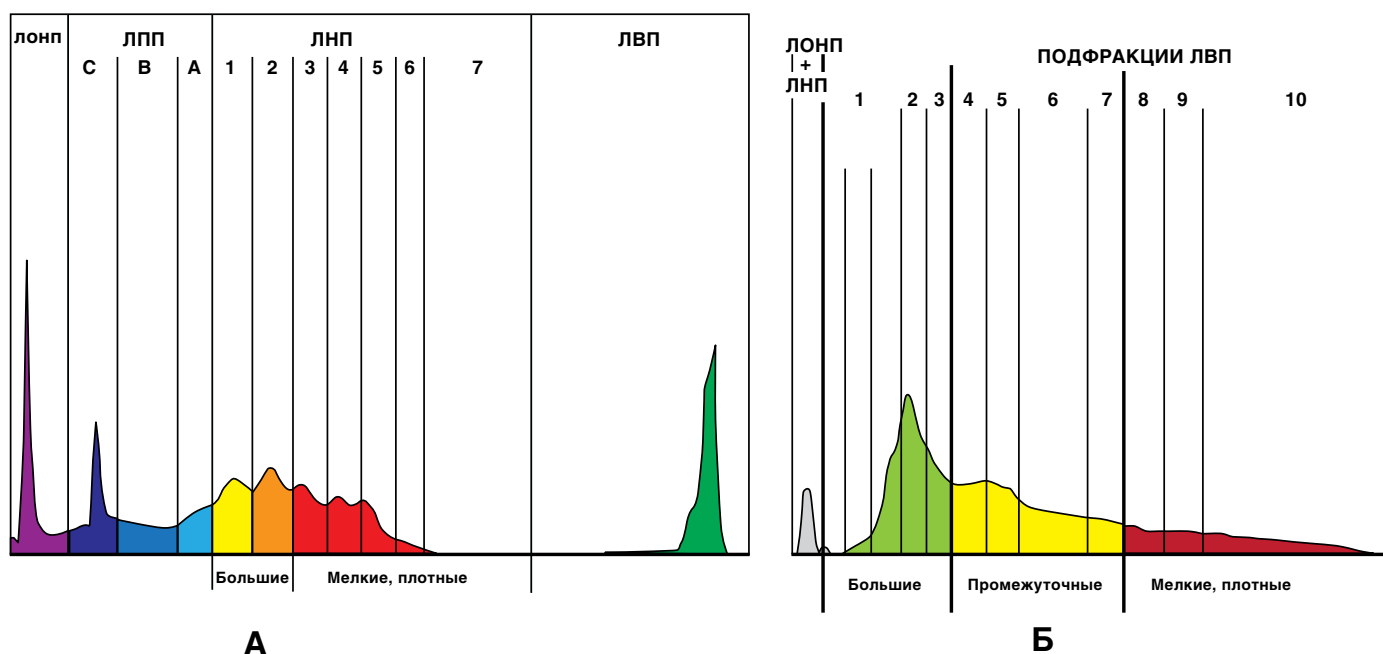


Таблица 3. Результаты корреляционного анализа по Спирмену.

Параметр	Наличие коронарного атеросклероза		Количество поражённых коронарных артерий (тяжесть коронарного атеросклероза)	
	Ккорр	р	Ккорр	р
Возраст	0,183	0,05	0,146	0,112
ТГ	0,218	0,02	0,235	0,01
ЛПП А	-0,377	<0,0001	-0,313	0,001
ЛВП-4	-0,211	0,03	0,0	0,999
ЛВП-5	-0,295	0,002	-0,103	0,289
ЛВП-6	-0,356	0,0002	-0,232	0,016
ЛВП-7	-0,306	0,001	-0,272	0,005
окЛНП	0,132	0,165	0,205	0,03
ЛНП-3	0,156	0,105	0,188	0,05

ситограммы. В результате определения получали количественную характеристику содержания подфракций липопротеидов в тестируемых образцах. Данные выражались как концентрация (мг/дл) ХС в различных подфракциях. На рисунке 1 представлены диаграммы профилей липопротеидов, получаемые с помощью системы «Lipoprint® Quantimetrix». В соответствии с классификацией, используемой в системе, подфракции ЛНП подразделялись на большие (ЛНП-1,2) и мелкие плотные (ЛНП-3-7); липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) - на подфракции А, В и С (рис. 1А). Подфракции ЛВП разделялись на большие, промежуточные и мелкие (рис. 1Б).

Образцы сывороток крови больных для анализа хранили при температуре -70оС, не допуская повторных циклов замораживания – оттаивания

КАГ проводили в лаборатории рентгенэндовакулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях при научно-диспансерном отделе ИКК им. А.Л. Мясникова. Количественный анализ ангиограмм осуществляли с помощью интегрированной компьютерной программы Philips Medical Systems, Германия.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета MedCalc версия 5.00.020. Данные приводились как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). При сравнении количественных показателей двух групп

и их изменений использовали критерий t Стьюдента. Для сравнения частотных данных между группами применяли точный критерий Фишера. Для установления связи между различными показателями использовали корреляционный анализ по Пирсону и проводили многофакторный анализ.

Результаты.

Пациенты, включённые в исследование, были разделены на две группы – основную (коронарный атеросклероз был подтверждён у 92 больных наличием стеноза более 50% по диаметру по крайней мере в одной магистральной артерии) и контрольную (18 пациентов с интактными коронарными артериями). У 11 больных из основной группы было выявлено однососудистое, у 21 – двухсосудистое и у 60 – трехсосудистое поражение коронарных артерий. Больные основной группы были несколько старше контрольной группы. Большая часть (98 человек, 89%) участников исследования принимали статины в соответствии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Средние уровни липидов у больных, включённых в исследование, составили: общий холестерин (ОХС) 4,4±1,3 ммоль/л; триглицериды (ТГ) 1,4±0,8 ммоль/л; холестерин ЛНП (ХС ЛНП) 2,6±1,3 ммоль/л; холестерин ЛВП (ХС ЛВП) 1,1±0,3 ммоль/л. По показателям липидного спектра группы были сопоставимы (табл. 1).

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа.

Параметр	Наличие поражений коронарных артерий		Количество пораженных коронарных артерий (тяжесть коронарного атеросклероза)	
	коэффициент	p	коэффициент	p
ЛПП-А	-0,331	0,0012	-0,281	0,0065
ЛПП-В	-0,159	0,0731	-0,195	0,0277
ЛПП-С	0,233	0,0153	0,221	0,0492
ЛВП промежуточные	-0,375	0,0004	-0,338	0,0015
ЛВП 5	-0,343	0,0013	-0,261	0,0163
ЛВП-6	-0,400	0,0001	-0,360	0,0006
ЛВП-7	-0,275	0,0318	-0,321	0,0070

В многофакторный анализ включались возраст, ОХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП с поочередным включением показателей измеренных концентраций подфракций липопротеидов промежуточной, низкой и высокой плотностей

Между основной и контрольной группами наблюдали различия в липопротеидном профиле. Группы достоверно отличались по концентрации липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) подфракций А и С и подфракций ЛВП промежуточного размера (ЛВП-4-7), (табл. 2).

У пациентов контрольной группы значительно преобладал не атерогенный профиль А (у 16 (89 %) пациентов в плазме крови отсутствовали мЛНП, либо их концентрация не превышала 3 мг/дл), в основной группе различия были менее существенные, атерогенный профиль Б (концентрация мЛНП-3-7 составляла 3 мг/дл и более) наблюдали у 31 (34 %) пациента (рис. 2).

По данным корреляционного анализа концентрация мЛНП в плазме крови была связана с уровнем ХС ЛНП ($r=0,514$, $p<0,0001$), ТГ ($r=0,220$, $p=0,02$) и окЛНП ($r=0,298$, $p=0,001$).

Однофакторный анализ выявил достоверную положительную связь между наличием коронарного атеросклероза, возрастом и уровнем ТГ (табл. 3) и обратную с подфракциями ЛВП промежуточного размера (ЛВП-4 - ЛВП-7). Была отмечена позитивная связь количества поражённых сосудов с ТГ, окЛНП, ЛНП-3 и обратная с подфракциями ЛПП подкласса А и промежуточными подфракциями ЛВП (ЛВП-6 и ЛВП-7) (табл. 3).

Не было установлено значимой связи между на-

личием гемодинамически выраженного коронарного атеросклероза и уровнем мЛНП. Между количеством поражённых магистральных сосудов сердца и содержанием подфракций ЛНП-3 наблюдали слабopоложительную корреляцию ($p=0,05$).

В недавно опубликованной работе с исследованием подфракций ЛНП у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и/или ИБС также была обнаружена тенденция к повышению доли ЛНП-3 у больных с более выраженным стенозом КА [7]

Многофакторный анализ с включением в модель возраста, классических показателей липидного спектра и поочередного включения подфракций липопротеидов промежуточной, низкой и высокой плотностей выявил независимую связь между наличием и/или количеством поражённых коронарных артерий и концентраций ЛВП промежуточных подфракций и ЛПП (таблица 4).

Обсуждение.

Результаты корреляционного анализа, полученные в данном исследовании, согласуются с опубликованными ранее сведениями о том, что наличие мЛНП ассоциировано с повышенными уровнями ТГ и ХС ЛНП [8], а концентрация мЛНП положительно коррелирует с количеством окЛНП [9].

В настоящее время нет однозначного мнения –

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Таблица 5. Классификация частиц ЛВП по размерам и плотности [17].

Плотность частиц ЛВП, г/мл	Диаметр частиц ЛВП, нм	Классификация		
		Ультрацентрифугирование	Градиентный гель-электрофорез	Система «Липопринт® Quantimetrix»
1.063	12.5	ЛВП2b	1	Большие ЛВП
1.068	11.7		2	
1.074	11.3		3	
1.079	11.0		4	Промежуточные ЛВП
1.084	10.6		5	
1.089	10.0		6	
1.095	9.6		7	
1.100	9.2	ЛВП2a	8	Мелкие ЛВП
1.113	8.9		9	
1.125	8.7		10	
1.147	8.5	ЛВП3a	11	-
1.167	8.3	ЛВП3b	12	
1.190	8.1		13	
1.210	<7.9	ЛВП3c	14	

является ли размер подфракций ЛНП независимым фактором сердечно-сосудистого риска. Так, согласно данным нескольких крупных исследований, в результате многофакторного анализа не было обнаружено достоверной связи между размерами частиц ЛНП и риском ССЗ [10]. В то же время было показано, что с толщиной интима-медиа сонных артерий независимо ассоциированы концентрация мЛНП [11] и размеры частиц ЛНП [12].

Необходимо отметить, что подавляющее большинство проспективных исследований, в которых была обнаружена положительная связь между как наличием, так и количеством мЛНП и ИБС, было проведено либо с участием здоровых лиц, либо пациентов, не получавших липидснижающую терапию [10]. В данном одномоментном исследовании большинство пациентов принимали статины, которые понижают как уровень ХС ЛНП, так и уровень мЛНП [13], что, по-видимому, повлияло на отсутствие корреляционной связи между наличием поражённых коронарных артерий и содержанием мЛНП.

Это предположение согласуется с данными, полученными Коба и соавторами. Была изучена связь тяжести подтверждённой ангиографически ИБС и концентрации мЛНП у пациентов, получавших и не получавших липидснижающую терапию. Было показано, что в группе пациентов, находящихся на терапии статинами, концентрации ХС ЛНП и мЛНП были достоверно выше, чем в контрольной группе, однако ниже, чем в группе без лекарств. По данным однофакторного анализа была установлена корреляция между концентрацией мЛНП и тяжестью ИБС, которая сохранялась в случае многофакторного анализа для группы пациентов, не получавших липидснижающую терапию ($p=0,025$), и была статистически не значимой в группе пациентов, принимавших липидснижающие препараты [14].

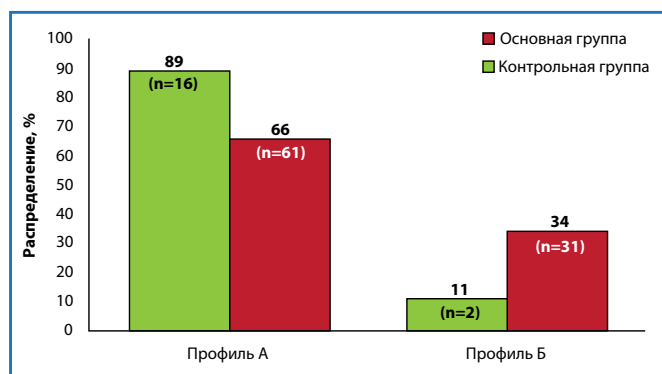
Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что, по-видимому, подфракции мЛНП не являются независимым фактором риска для пациентов, получающих терапию статинами. Нужно отметить, что у лиц с коронарным атеросклерозом не удавалось достичь целевых уровней ХС ЛНП.

Представляют интерес полученные нами данные о достоверной обратной связи только подфракций ЛВП промежуточного размера с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза (табл. 3). Прогрессирование ИБС на фоне агрессивного снижения ХС ЛНП остаётся актуальным вопросом, в связи с этим внимание исследователей в настоящее время обращено на возможность коррекции уровня ХС ЛВП у пациентов с нормальными уровнями других липидных показателей или на фоне терапии статинами, а также изучения вклада различных подфракций ЛВП в сердечно-сосудистый риск [15], [16].

Традиционно частицы ЛВП подразделяют на два подкласса: более крупные сферические ЛВП-2 и мелкие дисковидные ЛВП-3. Результаты ряда работ продемонстрировали значимую положительную корреляцию между более мелкими ЛВП-3 и сердечно-сосудистыми событиями, однако анализ восьми проспективных исследований не выявил достоверных различий между ЛВП-2 и ЛВП-3 как потенциальными маркерами риска ИБС. По мнению исследователей, детализация изучения подклассов частиц ЛВП может дать более точную информацию об их связи с риском ССЗ [16].

Разработанные в настоящее время методы, применимые в лабораторной и клинической практике, позволяют определять до 10 подфракций ЛВП, что открывает перспективы более эффективного изучения свойств этих частиц. Так, было показано, что присутствие в плазме крови мелких частиц ЛВП (ЛВП-8-10, таблица 5) может быть связано с риском ССЗ, в то время как более крупные частицы ЛВП, в совокупности составляющие традиционную подфракцию ЛВП2b, проявляют максимальные кардиопротективные свойства [17].

С этими данными согласуются полученные нами результаты об обратной связи между подфракциями ЛВП промежуточного размера (ЛВП -4-7) и коронарным атеросклерозом. Согласно классификации, представленной в таблице 5, эти подфракции по размеру и плотности соотносятся с липопротеидами, относящимися к ЛВП2b, и, по-видимому, оказывают наибольшее кардиопротекторное действие. Мы не выявили положительной связи мелких ЛВП и наличия и тяжести поражений коронарных артерий. Необходимо отметить, что концентрация данных подфракций ЛВП не теряла своей значимости как



предиктора поражений коронарных артерий при введении в модель многофакторного анализа концентрации ХС ЛНП (таблица 4). Исходя из полученных данных, можно предположить, что определение и выявление промежуточных подфракций ЛВП может служить значимым диагностическим маркером наличия и тяжести коронарного атеросклероза.

Заключение.

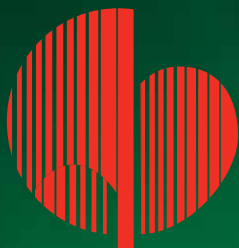
Изучение подфракций липопротеидов промежуточной, низкой и высокой плотностей выявили различия в их распределении у пациентов без поражения и с различной степенью поражения коронарных артерий. Обнаружены различия в профилях ЛНП у пациентов с непораженными сосудами и имеющих гемодинамические поражения коронарных артерий (атерогенный профиль Б с наличием мЛНП был выявлен 11% и 34% пациентов, соответственно). В обследованной группе больных наблюдалась корреляция между количеством коронарных артерий, имеющих гемодинамически-значимые поражения и концентрацией ЛНП-3. Однако многофакторный регрессионный анализ не выявил статистически значимой связи между уровнем мЛНП и коронарным атеросклерозом у пациентов, получающих эффективную терапию статинами, что возможно, свидетельствует о том, что мЛНП не являются независимым фактором риска ССЗ у данной категории больных ИБС.

Обнаруженная независимая от ХС ЛВП, достоверная обратная корреляция между концентрацией подфракций ЛВП промежуточного размера и наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, позволяет рассматривать именно промежуточные подфракции ЛВП как новый диагностический маркер коронарного атеросклероза, а также дополнительный антиатерогенный фактор. Эти данные так-

же представляют интерес в связи с современными тенденциями поиска механизмов коррекции уровня ЛВП на фоне нормальных уровней других липидных показателей или приёма статинов. Более детальное исследование частиц ЛВП может привести к более глубокому пониманию роли различных подфракций в предотвращении атеросклероза, а также степени их участия в метаболизме липопротеидов.

Список литературы.

1. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 2002; 02-5215.*
2. Nilsson J, Regnstrom J, Frostegard J et al. Lipid oxidation an atherosclerosis. *Herz* 1992; 17(5): 263-269.
3. Ehara S, Ueda M, Naruko T et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2011; 103(15): 1955-1960.
4. Genest J, McNamara J, Ordovas J et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormality in men with premature coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 19(4): 792-802.
5. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2012; 414: 215-224.
6. Camont L, Chapman M, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine* 2011; 17(10): 594-603.
7. Озерова И.Н. Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(4): 16-20.
8. Campos H, Blijlevens E, McNamara J et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; 12: 1410-1419.
9. Wu J, Shi Y, Niu D et al. Assotiation among retinol-binding protein 4, small dense LDL cholesterol and oxidized LDL levels in dyslipidemia subject. *Clinical Biochemistry* 2012; 45(9): 619-622.
10. Sacks F, Campos H. Low-Density Lipoprotein Size and Cardiovascular Disease: A Reappraisal. *The Journal of Clinical Endocrinology & Methabolism* 2003; 88(10): 4525-4532.
11. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond M et al. LDL Particle Size Distribution Is Associated With Carotid Intima-Media Thickness in Healthy 50-Year-Old Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(10): 2422-2430.
12. Liu M, Ylitalo K, Nuotio I et al. Association between carotid intima-media thickness and low-density lipoprotein size and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Stroke* 2002; 33(5): 1255-1260.
13. Mikhailidis D, Elisaf M, Rizzo M et al. «European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses»: a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Current Vascular Pharmacology* 2011; 9(5): 533-571.
14. Koba S, Yokota Y, Hirano T et al. Small LDL-Cholesterol is Superior to LDL-Cholesterol for Determining Severe Coronary Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2008; 15(5): 250-260.
15. Lim S, Park Y, Sakuma I. How to control residual cardiovascular risk despite statin treatment: Focusing on HDL-cholesterol. *International Journal of Cardiology* 2013; 166(1): 8-14.
16. Superko H, Pendyala L, Williams P et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *Journal of Clinical Lipidology* 2012; 6(6): 496-523.
17. Morais J. Quantimetrix shows that all HDL subfractions may not protect against heart disease. *AACC international congress of Clinical Chemistry, Orlando, FL, June 2005.*



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Министерства здравоохранения РФ



«НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2014»

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС



Прием тезисов до 1 октября 2014 г. www.cardioweb.ru

26 – 27 ноября 2014 года
г. Москва



X ежегодный Всероссийский Конгресс по Артериальной гипертонии



**19-21 марта 2014 года
г. Москва**

Прием тезисов до 10 февраля 2014 г.

www.gipertonik.ru

В.Н. Титов

V.N. Titov

Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома - физиологичного переедания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ, 121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская д.15-а

Biological function of trophology and the pathogenesis of metabolic syndrome – syndrome of overeating. phylogenetically theory of general pathology, role of leptin and adiponectin

Резюме

Метаболический синдром, синдром переедания – филогенетически обусловленная последовательность симптомов с единым патогенезом. Этиологический фактор един - повышенное потребление пищи оптимальной по всем иным параметрам. Энтероциты и жировые клетки сальника – раннее в филогенезе единое, паракринно регулируемое сообщество; реализует оно попеременно биологические реакции экзо- и эндотрофии. Висцеральное ожирение, высокий уровень неэтерифицированных жирных кислот (ЖК), формирование в крови пула ЖК в форме мицелл, встраивание их в мембрану эндотелия и увеличение размеров энтероцитов - причина повышения гидродинамического давления. Ассоциаты альбумина с большим чем физиологичное число ЖК, Толл-подобные рецепторы воспринимают как «не свои» и инициируют реакцию воспаления. В перегруженных липидами клетках формируется «эндоплазматический стресс», нарушен синтез (фолдинг) протеинов и активирована гибель их по типу апоптоза. Висцеральный жир – раннее в филогенезе депо ЖК для реализации биологических функций гомеостаза, трофологии, эндоэкологии и адаптации, регулировано на уровне паракринных сообществ и анатомически ограничен. Подкожное депо – реализация поздней в филогенезе функции локомоции; в размерах анатомически не ограничен.

Summary

Metabolic syndrome (overeating) is a phylogenetically-determined succession of symptoms with the same pathogenesis. There is only one etiological factor, namely, increased consumption of physiologically optimal food. Enterocytes and omental fat cells are a phylogenetically early paracrine-regulated cell community that realizes the biological reactions of exo- and endotrophy. Visceral obesity, high levels of unesterified fatty acids (FA), formation of a pool of micellar FA in the blood, integration of these FA into endothelial cell plasma membrane and enlargement of adipocytes are the causes of hydrodynamic pressure elevation. Toll-like receptors recognize the associates between albumin and greater than physiological number of FA as “foreign” and initiate inflammatory response. “Endoplasm stress” develops in lipid-overloaded cells, protein synthesis (folding) in them is impaired and apoptosis-like cell death is activated. Visceral fat is a phylogenetically early depot of FA to fulfill the biological function of homeostasis, trophology, endoecology and adaptation; it is regulated at the level of paracrine communities and is anatomically limited. The subcutaneous fat depot fulfills the phylogenetically late function of locomotion; the depot size is not anatomically limited. Visceral fat cells have no receptors for phylogenetically late

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Висцеральные жировые клетки не имеют рецепторов к филогенетически позднему инсулину (ИНС); специализированными адипоцитами с рецепторами к ИНС и GLUT4 являются клетки подкожного депо ЖК; регулированы они филогенетически поздно гуморальным путем на уровне организма. Лептин – инициатор гуморальной, гипоталамической регуляции *in vivo* размера количественно запрограммированных в онтогенезе висцеральных, не чувствительных к ИНС жировых клеток; предотвращает «эндоплазматический стресс» и апоптоз клеток, призван регулировать количество потребляемой пищи. Лептин инициирует переключение запаса ЖК из висцерального пула жировых клеток в подкожный пул адипоцитов. Адипонектин – филогенетически поздний, гуморальный инициатор регуляции с уровня гипоталамуса оптимального числа клеток *in vivo*. Биологически предназначен для регуляции числа (пролиферации) инсулинзависимых адипоцитов в подкожной жировой ткани.

Ключевые слова, метаболический синдром, незатерифицированные жирные кислоты, жировые клетки и адипоциты, лептин и адипонектин.

insulin (INS); specialized adipocytes bearing INS and GLUT4 receptors are cells that form the subcutaneous depot. These cells are regulated by phylogenetically late humoral factors at the entire body level. Leptin is an initiator of humoral hypothalamic regulation of *in vivo* number of ontogenetically programmed number of visceral INS-insensitive fat cells. It prevents “endoplasm stress” and apoptosis, being designed to regulate the amount of consumed food. Leptin initiates storage of FA from visceral pool into subcutaneous pool. Adiponectin is a phylogenetically late humoral hypothalamic regulatory factor that controls optimal number of fat cells *in vivo*. Its biological role consists in regulation of the number (proliferation) of insulin-dependent adipocytes in subcutaneous fatty tissue.

Key words: metabolic syndrome, unesterified fatty acids, fatty cells and adipocytes, leptin and adiponectin

Сведения об авторах

**Титов
Владимир Николаевич**

доктор мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии обмена липидов и липопротеинов ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК МЗ» РФ
Тел.: 7-495-414-63-10, e-mail: vn_titov@mail.ru

Согласно филогенетической теории общей патологии, физиологическими параметрами биологической функции трофологии (питания) являются. 1. Отношение белки:жиры:углеводы по энергетической ценности как 1:1:1. 2. Отношение насыщенные жирных кислот (НЖК): мононенасыщенные ЖК (МЖК): ненасыщенные ЖК (ННЖК) + эссенциальные полиеновые ЖК (ПНЖК) как 1:1:1. 3. Содержание пальмитиновой НЖК - не более 15% всего количества ЖК. 4. Отношение ω -3 / ω -6 ЭС ПНЖК - не менее 1:5. 5. Количество пищи, при котором масса тела остается постоянной [1, 2]. Метаболический синдром (МС), по нашему мнению, синдром перекармливания; нарушение одного, последнего из параметров. Пища пациентов с МС физиологична по составу всех ингредиентов, только количество ее больше, чем необходимо для поддержания нормального, стабильного индекса массы тела. Пато-

генез МС можно понять только, если рассматривать его в аспекте филогенетической теории общей патологии.

Становление в филогенезе функции энтероцитов, жировых клеток сальника и адипоцитов подкожной жировой ткани

МС посвящены книги и многие статьи; однако изложение патогенеза далеко не однозначно. Разночтения начинаются с термина - синдром. Чаще его рассматривают как кластер (сумму) выявленных в клинике симптомов; один симптом порождает ассоциацию с остальными [3]. Вместе с тем, в греческом языке слово синдром составлено из двух слов: сопутствие и дорога; с позиций патофизиологии синдром это группа симптомов, которые объединяет единый патогенез. Руководствуясь первым определением, авторы не соблюдают даже

последовательность становления симптомов при описании синдрома. При медицинском же понимании синдрома, появление каждого из клинических симптомов (включая содержание аналитов в биологических жидкостях, плазме крови) соответствует последовательности их становления в патогенезе. И если авторы предлагают расширить понятие МС (добавить, к примеру, гиперурикемию), единый патогенез обязателен и для новых симптомов [4].

Согласно Reaven в синдроме X основная роль отведена резистентности к инсулину [5]. В кластер симптомов включены гипергликемия, гипертриглицеридемия (гиперТГ), низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и артериальная гипертензия (АГ). Позже этот кластер симптомов МС назвали - «смертельный квартет»: висцеральное ожирение, гиперТГ, АГ и гипергликемия. Избыток ТГ в жировых клетках сальника, является основой нарушенного при МС метаболизма, в первую очередь жирных кислот (ЖК). Предложено выделять ожирение андроида и гиноидного типов; нарушение метаболизма при абдоминальном ожирении более выражено, чем при гиноидном накоплении ТГ в подкожной жировой ткани. Согласно С.М. Лейтесу [6], МС чаще развивается у женщин с оментальным ожирением, гиперТГ при физиологичном уровне спирта ХС, повышении в плазме крови содержания неэтерифицированных ЖК (НЭЖК), развитие умеренной АГ, гиперТГ и гипергликемии. Измеряя окружность талии, мы получаем представление одновременно о двух пулах - висцеральном пуле жировых клеток и пуле подкожных адипоцитов.

На ранних ступенях филогенеза, группы дифференцированных клеток стали формировать первые, паракринно регулируемые сообщества клеток (ПС). ПС это - филогенетические структурные и функциональные единицы, всех органов, предшественники органов. Они включают три основных пула клеток: а) функционально специфичные клетки ПС; б) локальный перистальтический насос, который обеспечивает перфузию клеток ПС и в) пул рыхлой соединительной ткани (РСТ); эти клетки реализуют биологические функции гомеостаза, трофологии, эндэкологии и содержат все клеточные элементы и волокна [7]. Первыми *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), биологические ре-

акции экзо- и эндотрофии (внешнего и внутреннего питания) стали реализовать ПС энтероцитов.

В ПС энтероцитов на ранних ступенях филогенеза произошло разделение функций: а) энтероциты стали поглощать экзогенные ЖК и этерифицировать их с гидрофильным, трехатомным спиртом глицерином, формируя неполярные триглицериды (ТГ); б) пул РСТ, жировые клетки запасают в цитозоле НЖК и МЖК в форме ТГ. Дальнейшее функциональное, анатомическое совершенствование ПС энтероцитов привело к формированию органов реализации биологической функции трофологии. В них энтероциты (тонкий кишечник) реализуют биологическую реакцию экзотрофии после приема пищи, а жировые клетки РСТ (сальник, omentum) – исполняют биологическую реакцию эндотрофии; происходит это в период сна, при гибернации (зимней спячке) и голодании. Позже тонкий кишечник + сальник, энтероциты + жировые клетки РСТ стали в филогенезе единой системой реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзо- и эндотрофии. Донором ЖК в биологической реакции эндотрофии являются жировые клетки РСТ сальника. Экзогенные и эндогенные, синтезированные из глюкозы НЖК и МЖК можно быстро этерифицировать в ТГ, запасая их в клетках сальника. Столь же быстро можно мобилизовать ЖК из клеток при липолизе олеиновых и, менее быстро, пальмитиновых ТГ в биологической реакции эндотрофии и секретировать их в кровь в форме полярных неэтерифицированных ЖК (НЭЖК).

В реализации биологической функции локомоции на более поздних ступенях филогенеза, при начале синтеза инсулина на уровне организма, произошло формирование иного, анатомически не ограниченного пула подкожных адипоцитов. Это пул ЖК с иной функцией; формируют его инсулин-зависимые клетки, которые призваны обеспечивать субстратами энергии биологическую функцию локомоции – сокращение поперечнополосатых, скелетных миоцитов, которые реагируют на электрический импульс. С позиций филогенетической теории общей патологии, жировые клетки нового, подкожного пула жировой клетчатки на поздних ступенях филогенеза, одновременно с новыми, скелетными миоцитами, кардиомиоцитами и перипортальными гепатоцитами и макрофагами Купфера, стали ин-

сулинзависимыми. При экспрессии генов, они начали синтезировать и выставлять на плазматическую мембрану рецепторы к инсулину и глюкозные транспортеры 4 (ГЛЮТ4). Это превратило функциональные клетки РСТ, которые запасали и липиды, в специализированные, инсулинзависимые адипоциты. Не исключено, что инсулинзависимой стала и часть жировых клеток РСТ сальника, как это произошло с перипортальными гепатоцитами. При этом, количество запасенных ЖК в форме ТГ в висцеральном депо жировой ткани (в брюшной полости) может увеличиться лишь ограниченно.

Жировые клетки РСТ филогенетически ранних пулов (оментальный пул и пул забрюшинной клетчатки), не имеют рецепторов и не реагируют на инсулин. Клетки подкожного жирового депо – это филогенетически поздние, специализированные инсулинзависимые адипоциты. Они формируют депо ЖК в форме ТГ для обеспечения субстратами энергии биологической функции локомоции. Они отличаются от клеток висцеральной жировой ткани: а) механизмами регуляции липогенеза (синтез ЖК) и липолиза (гидролиз ТГ и освобождения НЭЖК), а также б) по составу ЖК, которые этерифицированы в ТГ и в) позиционной специфичности пальмитиновых и олеиновых ТГ. Это можно понять так, что филогенетически ранний пул висцерального жира в клетках РСТ сальника, может быстро запасать ЖК в форме ТГ и также быстро мобилизовать (освободить) ЖК в форме НЭЖК. Пул жировых клеток сальника это пул быстрого депонирования ЖК *in vivo* пул их быстрого *ex tempore* освобождения при первой соматической необходимости.

Висцеральный жир в жировых клетках РСТ сальника и секретируемые ими НЭЖК, при регуляции на уровне ПС клеток, предназначены для реализации (обеспечения энергией) филогенетически ранних биологических функций, включая: функцию эндозекологии (поддержание «чистоты» межклеточной среды); функцию гомеостаза; биологическую функцию трофологии - реакцию эндотрофии и биологическую функцию адаптации. В то же время, филогенетически более поздние, специализированные, инсулинзависимые адипоциты пула подкожной жировой ткани, призваны запасать и освобождать в кровоток НЭЖК для реализации, главным образом, биологической функции локомо-

ции. Различна и секреция ими гуморальных медиаторов лептина и адипонектина [8]. Функционально гуморальные медиаторы призваны реализовать механизмы обратной связи между: а) паракринными сообществами филогенетически раннего пула жировых клеток висцерального (метаболического) пула жировой ткани и б) самого «молодого» *in vivo* пула адипоцитов подкожного жирового депо в реализации биологической функции локомоции на уровне организма. И хотя при действии инсулина, неспецифичные жировые клетки РСТ *in vivo* стали специализированными, подкожными адипоцитами и запасают ЖК в форме ТГ для снабжения ими только инсулинзависимых клеток и реализации биологической функции локомоции, они всегда готовы реализовать филогенетически более раннюю, биологическую функцию эндозекологии, биологическую реакцию воспаления. Это всегда произойдет при образовании «биологического мусора», который подлежит утилизации *in vivo* при действии оседлых, филогенетически ранних макрофагов; они присутствуют во всех пулах жировой ткани. Жировая ткань висцерального депо (сальника) и в меньшей мере адипоциты подкожной жировой клетчатки, всегда готовы смоделировать биологическую функцию эндозекологии, биологическую реакцию воспаления. Было бы «замусоривание» межклеточной среды флогогенами (эндогенными патогенами, инициаторами биологической реакции воспаления) большой мол. массы, более 70 кДа, больше молекулы альбумина.

Структурные, функциональные нарушения жировых клеток; адипоциты и биологическая функция адаптации, биологическая реакция воспаления

Паракринные сообщества клеток реализуют: а) биологическую функцию эндозекологии и реакцию воспаления; б) биологическую функцию адаптации, формирование иммунных реакций и секрецию всех гормонов (за исключением инсулина). Напомним, что синтез гуморальных медиаторов, которые мы именуем гормонами, клетки ПС начали задолго до формирования анатомически изолированной системы желез внутренней секреции на уровне организма; происходит гуморальная регуляция на уровне каждого паракринно регулируемого СК. И если имеются побудительные причины, биологические

реакции депонирования, освобождения ЖК, формирования биологической реакции воспаления в жировой ткани способны развиваться локально при секреции гуморальных медиаторов и независимо от действия эндогенных флогенов – инициаторов биологической реакции воспаления.

В филогенетически раннем ПС энтероцитов, после ретерификации длинноцепочечных пальмитиновой, олеиновой, линолевой и линоленовой ЖК в ТГ, поток лимфы в паракринном сообществе переносит неполярные липиды от энтероцитов к клеткам РСТ сальника. Лимфоток сформировался вначале локально, в отдельных паракринных сообществах для переноса гидрофобных субстратов, более вероятно неполярных липидов – ТГ. Лимфоток функционально объединил энтероциты и жировые клетки сальника, совершая перенос ЖК в форме ТГ в рамках одного паракринно регулируемого функционального ПС. Далее лимфатические пути соединили и иные ПС в одно функциональное целое; было это за миллионы лет до формирования сосудистого русла.

В биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, энтероциты всасывают ЖК (биологическая реакция экзотрофии) и жировые клетки РСТ сальника депонируют их в форме ТГ. В биологической реакции эндотрофии, жировые клетки сальника активируют липолиз ТГ и секретируют освобожденные ЖК в форме полярных НЭЖК в пул межклеточной среды. С ранних ступеней филогенеза, одно паракринное сообщество энтероцитов в биологической функции трофологии, реализует, поочередно, биологическую реакцию экзо- и эндотрофии. На более поздних ступенях филогенеза для переноса НЖК + МЖК в форме ТГ произошло формирование в лимфо-, кровотоке ассоциатов триглицеридов – хиломикронов; поглощали их только гепатоциты. Позже произошло становление ЛПНП, которые переносили к клеткам все ЖК в форме ТГ (НЖК + МЖК + ННЖК + ПНЖК) и клетки активно их поглощали. Последними в филогенезе сформировались ЛПОНП; они переносят только НЖК + МЖК в форме ТГ и только к инсулинозависимым клеткам [9].

Изменения в биологической реакции эндотрофии в филогенезе явились менее существенными, по сравнению с экзотрофией. В межклеточной среде, секретированные жировыми клетками НЖК

и МЖК в форме полярных НЭЖК, как и миллионы лет ранее, связывает альбумин. На мембране клеток НЭЖК из комплексов с альбумином «извлекает» более гидрофобный белок клатрин; далее клетки поглощают НЭЖК+клатрин путем жидкостного пиноцитоза путем биологической реакции эндоцитоза. Несмотря на наличие многих этапов и белков-посредников, клетки быстро поглощают НЭЖК, однако не активно, а только активировано [10].

Важным совершенствованием биологической реакции локомоции явилось: а) превращение полифункциональных жировых клеток РСТ висцерального пула сальника в специализированные адипоциты, синтез ими рецепторов к ИНС и б) формирование второго, после висцерального пула жировых клеток, подкожного пула адипоцитов и депо запасания НЖК + МЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ. Размеры этого пула не ограничены анатомически и регулируются биологическими регуляторами на уровне организма. Самый поздно сформированный пул клеток *in vivo* – это инсулинзависимые адипоциты и подкожный пул жировой ткани. Наличие *in vivo* двух филогенетически, функционально разных пулов клеток в реализации биологической функции трофологии (пул инсулинонезависимых висцеральных жировых клеток и пул инсулинозависимых подкожных адипоцитов), регуляция их на разных уровнях *in vivo* и является функциональной основой резистентности к инсулину и патогенеза МС, синдрома физиологического переедания.

В раннем постнатальном периоде количество жировых клеток в сальнике невелико, однако может быть увеличено. При активации пищей (индукция субстратом) число жировых клеток сальника становится «запрограммированным» в постнатальном периоде, в 11-12 лет; далее число жировых клеток не увеличивается. Количество жировых клеток РСТ в сальнике и брюшинной клетчатке онтогенетически индивидуально. Переедание в детском возрасте может сделать число висцеральных жировых клеток большим, иницировать его избыточным количеством поглощаемой пищи; ребенка можно «раскормить». Таким образом, количество жировых клеток в брюшной полости, в рамках становления биологической функции трофологии, запрограммировано в онтогенезе и далее увеличено (уменьшено) быть не может.

Эндоплазматическая сеть, рибосомы, незавершенный фолдинг белков, накопление ТГ и эндоплазматический стресс

Депонирование липидов в клетках РСТ начнется с формирования мелких гранул, которые располагаются в цитозоле среди физиологично локализованных внутриклеточных органелл; большую часть цитозоля занимает эндоплазматическая сеть [11]. Она представлена двумя типами мембран: шероховатые (гранулярные) и гладкие. Вместе они составляют внутриклеточную структуру, которая объединяет все органеллы в функциональное целое и является, по сути, «динамичным скелетом» клетки. Мембраны шероховатой эндоплазматической сети имеют множество рибосом; в них происходит синтез белков. Жировые клетки РСТ висцерального сальника и забрюшинной клетчатки при депонировании ЖК, при переедании, накапливают большое количество ТГ. Постепенно формируется одна столь большая капля липидов, что для остальных органелл места практически не остается [12]. А физиологичное количество накопленных жировыми клетками ТГ можно считать проявлением одной из сторон феномена биологической «липотоксичности». На рис.1 приведена растровая электронная микроскопия (А) наполненных ТГ жировых клеток, между которыми располагаются коллагеновые, эластичные волокна, единичные фибробласты и филогенетически ранние макрофаги. В жировых клетках практически нет цитозоля (В) и выражено стесненная в объеме эндоплазматическая сеть располагается рядом с большой, единой, гомогенной каплей физиологичных пальмитиновых и олеиновых ТГ (С). Ниже изображен адипоцит с деформированной эндоплазматической сетью (D), в состоянии «эндоплазматического стресса» [13]; в этом состоянии жировые клетки начинают активировать синтез и секрецию гуморального медиатора обратной связи подкожных адипоцитов - адипонектина.

Большая липидная капля ТГ в жировых клетках и адипоцитах выражено нарушает функцию органелл, эндоплазматической сети. Это становится причиной формирования «эндоплазматического стресса», незавершенного фолдинга – синтеза белков с нарушенной конформацией (пространственной формой молекулы), при нарушении активной третичной и четвертичной структуры [14]. А физи-

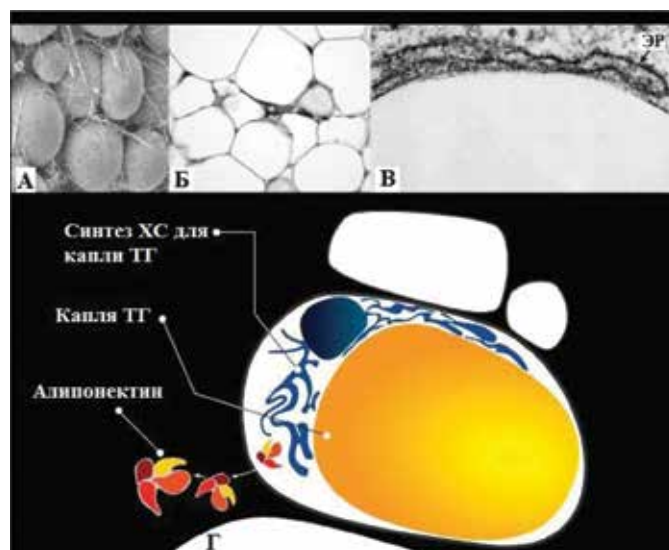


Рис. 1. Морфологические особенности перегруженных физиологичными

ТГ жировых клеток, адипоцитов и происходящие нарушения структуры и функции. А- растровая микроскопия, В- световая и С- электронная микроскопия. ЭР– эндоплазматическая сеть. Г- функциональная схема.

ологичная функция рибосом на мембране шероховатой эндоплазматической сети явилось основой того, что часть секретированных жировыми клетками РСТ белков не обладает функциональной активности. Происходит это при невозможности для рибосом сформировать на нарушенных мембранах эндоплазматической сети правильное сворачивание (фолдинг) полипептидных цепей, их третичную и четвертичную структуру. Белки после выхода из рибосом, для обретения биологической (каталитической) активности, должны быть «уложены» в стабильные трехмерные структуры; этого-то и не происходит [15].

Нарушение фолдинга протеинов, синтез биологически неактивных молекул является патологией биологической функции эндоэкологии, активации биологической реакции воспаления с целью поддержать «чистоту» матрикса цитозоля, удаления и утилизации афизиологичных протеинов. «Замусоривание» цитозоля афизиологичными протеинами на аутокринном уровне запускает биологическую реакцию апоптоза и запрограммированную гибель клеток. Конечными продуктами этого являются

тельца апоптоза; они «замусоривают» пул межклеточной среды вначале паракринных СК, а далее и организма, активируют биологическую функцию эндоекологии и запускают биологическую реакцию воспаления [16]. Согласно филогенетической теории общей патологии, реакцию воспаления инициируют эндогенные флогены (денатурированные белки) – «биологический мусор» *in vivo*, а реализуют воспаление функциональные фагоциты – оседлые макрофаги, в том числе и в жировой ткани [17]. В них *in situ* превращаются моноциты гематогенного происхождения, когда они *per diapedesis* из кровотока входят в ткани, в пул межклеточной среды и начинают исполнять обязанности резидентных макрофагов [18].

Становление *in vivo* биологической реакции воспаления можно проследить на основании содержания в межклеточной среде первичных (про- и противовоспалительные цитокины) медиаторов воспаления, а также вторичных медиаторов биологической реакции – белков острой фазы (С-реактивный белок) [19]. Формирование эндоплазматического стресса происходит как при перегрузке физиологичными ТГ висцеральных жировых клеток РСТ, так и инсулинзависимых адипоцитов в пуле подкожной жировой ткани. Как же при накоплении в жировых клетках РСТ висцеральной клетчатки избытка ЖК в форме ТГ, содержание их можно понизить, если уменьшить пассивное поглощение клетками ЖК невозможно?

Максимальная нагрузка ЖК в форме ТГ всех жировых клеток висцерального депо вынуждают их усиленно противостоять перегрузке триглицеридами. Клетки формируют повышенную реакцию на норадреналин при секреции его в нервных окончаниях симпатической нервной системы. Клетки активируют фосфорилирование, активность гормонзависимой липазы и специфического белка перилипина [20], активируя при этом гидролиз ТГ. Клетки постоянно секретируют в кровь максимальное (фи-

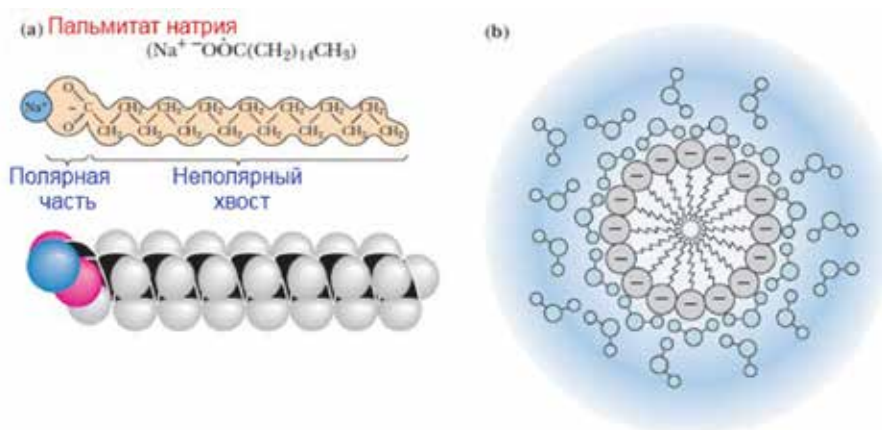


Рис. 2. НЭЖК в плазме крови, которые не связывает АЛБ, становятся СЖК; они спонтанно формируют прямые мицеллярные структуры.

зиологично избыточное) количество НЖК + МЖК в форме полярных НЭЖК. Структура липидных капель цитозоля в жировых клетках и адипоцитах во многом сходна [21]. Перилипин – специфичный белок липидных капель участвует как в формировании одной большой капли липидов из малых, так и в деструкции ее с образованием мелких капель, увеличивая количество освобождаемых жировыми клетками и адипоцитами НЭЖК [22]. Каждая капля липидов в цитозоле окружена монослоем из фосфолипидов и перилипина.

Регуляция окисления митохондриями ЖК и ГЛЮ на аутокринном уровне

В отличие от стереоспецифичной постгепариновой липопротеинлипазы в плазме крови, гормонзависимая липаза гидролизует ТГ последовательно, быстро на четыре полярные молекулы: три НЭЖК и полярный, гидрофильный спирт глицерин. Содержание НЭЖК в крови при активации липолиза в висцеральной жировой ткани возрастает в 4-6 раз при физиологичных значениях 0,5-0,8 ммоль/л. Секретированные НЭЖК в плазме крови связывает липидпереносящий белок альбумин; концентрация его составляет 0,5 ммоль/л. Каждая молекула альбумина специфично связывает 2 молекулы С16 и С18 НЖК или МЖК; при этом повысить содержание альбумина в плазме крови физиологично невозможно. В этих условиях НЭЖК формируют в межклеточной среде и плазма крови два пула ЖК: а) физиологичный пул НЭЖК+альбумин и афизиологичный пул свободных ЖК (СЖК) [23]. Послед-

ние формируют в крови прямые мицеллы; стабильность их в водной среде обеспечивает гидратное окружение, оболочка из воды, рис. 2. Освобожденный при гидролизе ТГ трехатомный, гидрофильный спирт глицерин также оказывается в плазме крови.

Гидрофобные мицеллы из СЖК встраиваются в плазматическую мембрану эндотелия, формируя в ней афизиологичные, длительно функционирующие гидрофильные поры [24]. Согласно рис. 3, в плазматической мембране всегда есть гидрофобные поры между молекулами ФЛ. Они малоактивны и количество спонтанно, афизиологично входящих в цитозоль Na^+ и Ca^{++} и выходящих ионов K^+ не требуют активации клеточной помпы - $\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{ATФ}$ -азы для удаления Na^+ и возвращения в цитозоль K^+ . Повышение в цитозоле концентрации Ca^{++} и Na^+ нарушает метаболизм митохондрий на аутокринном уровне и функцию эндотелий (поток) зависимой вазодилатации на уровне организма. Вхождение в цитозоль через гидрофильные поры иона Na^+ сопровождают 7 мол. H_2O в форме гидратной оболочки. Это: а) увеличивает высоту плоского эндотелия; б) уменьшает просвет артериол мышечного типа; в) повышает периферическое сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла и г) нарушает параметры микроциркуляции. Нарушение метаболизма тканей и гипоксия, компенсаторно иницируют с уровня сосудодвигательного центра (в рамках биологической функции адаптации, реакции компенсации) повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла; это восстанавливает нарушенную микроциркуляцию. Мы говорим о тех механизмах, которые изложили Ю.В. Постнов и С.Н. Орлов при описании ими мембранной теории АГ [25]. Так, мы полагаем: а) переизбыток; б) депонирование афизиологичного количества НЖК + МЖК в форме ТГ в жировых клетках сальника и формирование висцерального ожирения; в) секреция в кровь избытка ЖК в форме НЭЖК + СЖК и образование мицелл; г) встраивание мицелл в мембрану эндотелия; д) формирование липидных, гидрофильных пор; е) нарушение состава ионов цитозоля эндотелия при вхождении избытка Na^+ и потере K^+ , сужение просвета артериол мышечного типа; ж) нарушение функции эндотелий (поток) зависимой вазодилатации; з) повышение сопротивления кровотоку в дистальном

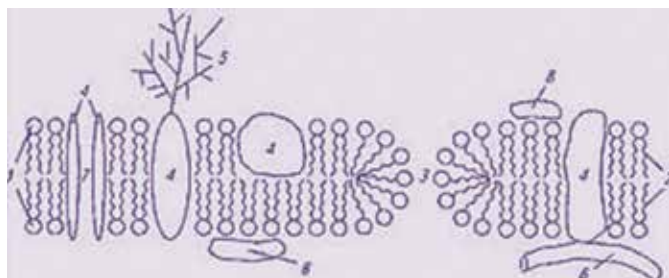


Рис. 3. Формирование в бислоидной структуре ФЛ гидрофильной

липидной поры из СЖК. 1- ФЛ; 2 - СЖК; 3 - гидрофильная липидная пора; 4 - интегральные белки; 5 - гликокаликс; 6 - элемент цитоскелетона; 7 - гидрофобная пора; 8 - белок цитозоля.

отделе; и) компенсаторное повышение гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла формируют специфичное – НЭЖК зависимое повышение АД при МС, при синдроме физиологичного переизбытка.

Согласно филогенетической теории общей патологии, на ступенях филогенеза, за миллионы лет до синтеза инсулина, сформировалось биологическое предпочтение (последовательность) в окислении субстратов: митохондрии не начнут окислять в цикле Кребса ацетил-КоА, образованный из глюкозы, пока есть возможность метаболизировать ацетил-КоА из ЖК. Ко времени синтеза инсулина, регуляция метаболизма глюкозы была завершена миллионами лет ранее; места для инсулина в регуляции метаболизма глюкозы не осталось. В то же время, глюкоза это тоже субстрат для окисления скелетными миоцитами, для синтеза АТФ и реализации биологической функции локомоции. Позднее в филогенезе действие инсулина реализовано, в первую очередь, в регуляции метаболизма субстрата оптимального для реализации биологической функции локомоции – метаболизма ЖК.

Чтобы активировать метаболизм клетками глюкозы и окисление митохондриями ацетил-КоА образованного из глюкозы, инсулин лишает митохондрии возможности окислять ЖК. Действуя в реализации биологической реакции экзотрофии, после приема пищи, инсулин: а) ингибирует гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах; б) понижает содержание НЭЖК в межклеточной среде и в ци-

тозоле и в) «вынуждает» клетки окислять глюкозу. При МС, как бы активно инсулин не ингибировал гидролиз ТГ в инсулинзависимых адипоцитах, инсулинонезависимые жировые клетки висцерального депо сальника, особенно при образовании локальных очагов эндогенной биологической реакции воспаления, будут продолжать секретировать НЭЖК. Независимо от источника поступления НЭЖК, при наличии их в межклеточной среде и пассивном поглощении их клетками, они не станут окислять глюкозу. Пока в межклеточной среде и цитозоле есть НЭЖК, клетки метаболизировать глюкозу не будут.

Физиологично, специфично альбумин, в гидрофобных карманах между тремя доменами, связывает две НЭЖК не длиннее С18. Но на поверхности альбумина - универсального переносчика, имеется еще 5 мест низкоаффинного связывания; часть из них при конкуренции лигандов может быть так же занята НЭЖК; при этом происходит формирование афизиологичных комплексов альбумин+НЭЖК. Ассоциация с альбумином в межклеточной среде и плазме крови большого количества НЭЖК придает комплексу физико-химическое сходство с липополисахаридами, токсинами Грам-отрицательных бактерий [26]. Состоят они, в частности, из протеина А и нескольких НЖК (С14:0 миристиновая и С16:0 пальмитиновая). Вероятно, с афизиологичным альбумином + НЭЖК ассоциируется протеин первой линии защиты – белок связывающий липополисахариды; содержание его в крови - это часть системы врожденного иммунитета. Перегруженный ЖК альбумин с 3-4 НЭЖК, Толл-подобные рецепторы иммунокомпетентных клеток, которые призваны дифференцировать *in vivo* все белки по принципу «свой – не свой», распознают такие комплексы как «не свои», как биологический «мусор» и, активируя биологическую функцию эндоекологии, запускают биологическую реакцию воспаления, синдром системного воспалительного ответа. Точечная мутация в структуре гена, выбивание его и выпадение функции Толл-подобных рецепторов-4 исключает развитие индуцированной передачей биологической реакции воспаления в клетках РСТ висцеральной жировой ткани [27].

Формирование на поздних ступенях филогенеза столь сложного, опосредованного активностью ферментов, рецептора к инсулину на мембране

инсулинозависимых клеток [28], создает дополнительные трудности в реализации действия гормона. Нарушение восприятия сигнала инсулина формирует гликопению в цитозоле и на уровне ПС клеток, согласно циклу Рендла, активирует липолиз. После связывания инсулина с рецептором следует выставление на мембрану дополнительного количества ГЛЮТ4; активированное поглощение клетками глюкозы возрастает пропорционально гликопении и градиенту концентрации ее межклеточная среда ↔ цитозоль. Это проявляется только в инсулинзависимых клетках, в первую очередь, в скелетных миоцитах. В филогенезе действию инсулина предшествовал инсулиноподобный фактор роста-1; действие его являлось, в большей мере, анаболическим [29].

Лептин и адипонектин – гуморальные регуляторы обратной связи, размеров жировых клеток и числа адипоцитов

Рассмотрение патогенеза МС с позиций филогенетической теории общей патологии дает представление о различии становления в филогенезе и разной биологической роли висцеральной и подкожной жировой клетчатки. На ранних ступенях филогенеза ПС энтероцитов сформировалось для реализации биологической функции трофологии, биологических реакций экзотрофии (всасывание ЖК энтероцитами) и эндотрофии (секреция ЖК жировыми клетками РСТ в форме НЭЖК). В биологической реакции экзотрофии в энтероцитах происходит ресинтез в ТГ принятых с пищей ЖК, а в гепатоцитах синтез ЖК *in situ de novo* из углеводов пищи и запасание их в жировых клетках сальника [30].

Часть НЭЖК из внутрисосудистого пула межклеточной среды поглощают гепатоциты, этерифицируют ЖК в ТГ, после чего апоВ-100 связывает ТГ в состав пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. Функциональные параметры паракринного сообщества энтероцитов отработаны на ранних ступенях филогенеза, при жизни в третьем мировом океане, когда передача было практически недостижимо [31]; запастись ЖК *in vivo* кроме висцерального пула жировых клеток было негде. Вся регуляция биологической функции трофологии, как экзотрофии, так и эндотрофии, локализована на уровне паракринных сообществ. Регуляция только последней из

функций – локомоции, включая систему инсулина, и подкожное жировое депо адипоцитов, реализована на уровне организма.

На поздних ступенях филогенеза при становлении функции локомоции (движение за счет поперечнополосатой, скелетной, электровозбудимой мускулатуры) произошло формирование системы инсулина. Роль – обеспечение энергией биологической функции локомоции, включая формирование нового депо жировой ткани, запасание субстратов для скелетных миоцитов, НЖК + МЖК в форме ТГ. При становлении функции локомоции произошло формирование и замкнутой системы кровообращения; она представлена филогенетически ранним, дистальным отделом артериол мышечного типа (локальные перистальтические насосы в ПС) и поздним в филогенезе проксимальным отделом – сердце + артерии эластического типа. Для реализации биологической функции локомоции, инсулин сформировал *in vivo* пул инсулинзависимых клеток. Для запасания субстратов энергии для функции локомоции, на поздних ступенях филогенеза произошло: а) формирование пула адипоцитов подкожной жировой ткани и б) ЛПОНП; это высокопроизводительная система предназначена для запасания, главным образом, в адипоцитах НЖК + МЖК. Эти ЖК в форме пальмитиновых и олеиновых ТГ, сформированные гепатоцитами, клетки поглощают в ЛПОНП путем апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза, в основном, инсулинзависимые клетки, скелетные миоциты.

Различия между висцеральным и подкожным пулом жировой ткани *in vivo*, мы полагаем, состоят в следующем.

1. Филогенетически ранний пул висцеральных жировых клеток это часть ПС энтероцитов; он реализует *in vivo* биологическую функцию трофологии (питания), биологические реакции экзо- и эндотрофии. Поздний в филогенезе подкожный пул адипоцитов призван реализовать биологическую функцию локомоции. Синдром Berardinelli, при котором *in vivo* практически нет пула адипоцитов при физиологическом состоянии пула висцеральных жировых клеток, является тому аутосомно-рецессивным подтверждением.

2. Висцеральное депо ЖК – часть ПС энтероцитов и представлено клетками РСТ, которые функ-

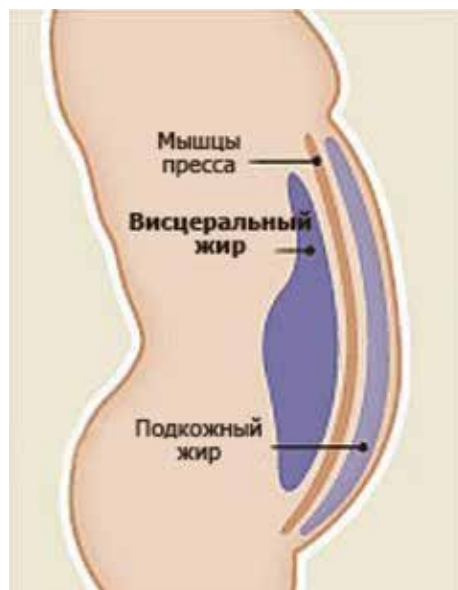


Рис. 4. Два филогенетически, анатомически и функционально разные депо жировой ткани – висцеральный и подкожные пулы.

ционально накапливать ЖК в ТГ. На уровне паракринного сообщества клетки РСТ регулируют все биологические функции и реакции метаболизма; делать это они продолжают и в висцеральном пуле сальника. На поздних ступенях филогенеза, гормон экспрессировал синтез жировыми клетками РСТ рецепторов к инсулину, GLUT4 и превратил их в специализированные адипоциты. Функция адипоцитов регулирована, как и сам инсулин, на уровне организма в биологической функции локомоции.

3. Жировые клетки висцерального пула являются филогенетически ранними и рецепторов к инсулину не имеют. Возможно, что у части жировых клеток сальника и сформировались рецепторы к гормону, как у перипортальных гепатоцитов, однако чувствительность жировых клеток сальника к гормону (ингибирование липолиза) всегда низкая. В то же время, инсулин регулирует все параметры метаболизма адипоцитов *in vivo*.

4. Ни энтероциты, ни клетки висцеральной жировой клетчатки не могут оказать влияния на превращения экзогенных ЖК, поступивших с пищей. В жировом депо происходит накопление всего количества С16:0 пальмитиновой НЖК в пище; уменьшить депонирование невозможно. Это определено

тем, что филогенетически ранняя пальмитоил-КоА-десатураза может превратить в С16:1 пальмитолеиновую МЖК только малое количество С 16:0 пальмитиновой НЖК; к тому же ω -7 пальмитолеиновая МЖК является для человека афизиологичной. И если пища содержит афизиологичное количество пальмитиновой НЖК, то столь же афизиологичными оказываются и пальмитиновые ТГ в адипоцитах как пальмитоил-пальмитоил-олеат глицерол, олеил-пальмитоил-пальмитат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол - трипальмитат.

5. Инсулин определяет и «качественные» параметры ТГ, которые депонированы в адипоцитах подкожного депо. При физиологичном действии инсулина и экспрессии стеарил-КоА-десатуразы, гормон инициирует превращение всей синтезированной в гепатоцитах из глюкозы *in situ de novo* С16:0 пальмитиновой НЖК в ω -9 С18:1 олеиновую кислоту с образованием олеиновых ТГ как пальмитоил-олеил-пальмитат глицерол, олеил-олеил-пальмитат и олеил-олеил-олеат. Скорость гидролиза олеиновых ТГ в подкожной жировой ткани намного выше, чем пальмитиновых ТГ. Однако, при резистентности гепатоцитов к инсулину, когда вся синтезированная из глюкозы пальмитиновая НЖК физиологично не превращается в олеиновую, гидролиз ТГ в подкожных адипоцитах становится медленным. Это инициирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК и постоянный, потенциальный дефицит *in vivo* энергии, снижение синтеза АТФ по причине недостаточно быстрого образования ацетил-КоА – субстрата окисления в митохондриях.

6. Висцеральные жировые клетки поглощают НЖК, МЖК и ННЖК путем апоВ-100 эндоцитоза в филогенетически ранних ЛПНП; подкожные адипоциты поглощают ЖК в форме ТГ путем более позднего и более производительного апоЕ/В-100 рецепторного эндоцитоза. Количество ЖК в форме ТГ, которые переносят к клеткам филогенетически поздние ЛПОНП, во много раз больше, чем переносят филогенетически более ранние ЛПНП.

7. Филогенетически ранний висцеральный пул жировых клеток анатомически ограничен объемом брюшной полости; число жировых клеток в онтогенезе в сальнике запрограммировано с возраста 11-12 лет; позже число их уже не увеличивается, но и не уменьшается. Число подкожных адипоцитов

анатомически не ограничено и при нарушении регуляции на уровне организма, функции нейро-эндокринной системы может возрасть значительно.

8. Заполнение жировых клеток и адипоцитов ЖК в форме ТГ происходит последовательно тому, что и в филогенезе; вначале оментальный пул, далее подкожный. *In vivo*, можно обоснованно полагать, функционирует система гуморальных медиаторов, которые регулируют функцию филогенетически раннего и позднего жировых депо.

9. Эволюционно, физико-химически, миллионы лет на уровне аутокринной регуляции определились оптимальные размеры клеток. Это в полной мере относится и к висцеральным клеткам жировой ткани, которые, как и все клетки в биологической функции трофологии являются субстратзависимыми. Желание *in vivo* депонировать большее количество гидрофобных ТГ не может превысить величину биологического, анатомического и физико-химического оптимума. Мы обоснованно полагаем, что *in vivo* реализованы гуморальные механизмы, которые регулируют оптимальный объем клеток, в частности, филогенетически ранних висцеральных клеток абдоминальной жировой ткани. Биологическое предназначение этих механизмов – физиологичными методами на уровне организма уменьшить количество потребляемой пищи и уменьшить размеры висцеральных жировых клеток.

10. Запасание субстратов для реализации биологической функции локомоции в адипоцитах подкожной жировой ткани тоже не может быть беспредельными. Вне сомнения *in vivo* функционируют механизмы, которые регулируют оптимальное число клеток; в первую очередь, адипоцитов подкожного жирового депо. Основное условие – физиологично уменьшить индукцию субстратом, блокировать избыточное потребление пищи и увеличить окисление ЖК в реакциях, которые происходят параллельно окислению ЖК в митохондриях, увеличив окисление НЖК в пероксисомах без образования АТФ. Если сделать это не удастся, гуморальные регуляторы на уровне организма запускают физиологичный процесс гибели клеток по типу апоптоза. Результатом этого является формирование биологической реакции воспаления и синдром системного воспалительного ответа.

Самый эффективный способ уменьшить раз-

меры висцеральных жировых клеток и количество подкожных адипоцитов – усиление потребления ЖК скелетными миоцитами при высокой физической активности, при реализации биологической функции локомоции. Биология миллионы лет в филогенезе совершенствовалась биологическую функцию локомоции, которую Homo sapiens все в большей мере игнорирует. У человека есть биологическое право – есть что он хочет и сколько хочет; но у него есть и биологическая обязанность – все съеденное истратить.

11. Поскольку пул адипоцитов подкожной жировой ткани сформировался на поздних ступенях филогенеза, регуляция его на уровне организма и взаимодействие с филогенетически более ранним пулом висцеральных жировых клеток, который регулирован в ПС клеток, возможна только гуморальным путем. Реализовать регуляцию можно только на уровне организма путем нейросекреции в ядрах гипоталамуса и эндокринной системы – гуморальной системе регуляции на уровне организма [32].

Мы полагаем, что филогенетически поздний лептин является гуморальным медиатором обратной связи на уровне организма; призван он отслеживать (регулировать) оптимальные размеры филогенетически ранних [33], запрограммированных в онтогенезе висцеральных жировых клеток. Происходит это путем снижения индукции субстратом, ингибирования гуморальных механизмов ощущения голода. Однако регуляторная система лептина, направленная на ограничение потребления пищи на уровне организма филогенетически является более поздней. Действие ее приходит в функциональное противоречие с филогенетически ранними механизмами регуляции биологической функции трофологии в ПС клеток. Согласно методологическому принципу биологической «субординации», какая регуляторная система в филогенезе является ранней, действие той и имеет биологическое преимущество.

Согласно биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии, индукция субстратом *in vivo* у экзотрофов является облигатной; всю съеденную пищу необходимо полностью усвоить; ведь нет же информации, удастся ли еще раз поесть. В биологической реакции экзотрофии нет ингибиторов, которые бы понижали усвоение

пищи. И рассуждения о том, что апоС-III является ингибитором гидролиза ТГ в ЛПОНП и поглощения клетками ННЖК + ПНЖК, лишено основания. Согласно филогенетической теории общей патологии, новая регуляторная система органично надстраивается над более ранней, физиологично, функционально с ней взаимодействует, но изменить регуляторное действие более ранней системы, более поздняя в филогенезе система не может.

Регулировать размеры жировых клеток сальника, лептин может только на уровне организма, в ядрах гипоталамуса; уменьшить количество поступающей пищи – биохимического субстрата лептин можно только путем ингибирования чувства голода. Ведь процессы метаболизма основных субстратов *in vivo* регулированы в ПС клеток, а не на уровне организма. Запрограммированная низкая эффективность действия лептина, механизма обратной связи, влечет за собой развитие висцерального (оментального) ожирения [34], высокое содержание в межклеточной среде НЭЖК + альбумин и СЖК в форме мицелл, повышение АД, гиперТГ, гипергликемию, синдром резистентности к инсулину и гиперинсулинемию [35]; так поэтапно формируется МС, синдром физиологического перекармливания.

Гуморальный медиатор инсулинозависимых адипоцитов подкожной жировой клетчатки – адипонектин, на уровне организма, биологически призван механизмами обратной связи регулировать оптимальное количество клеток *in vivo* [36], число адипоцитов в подкожном жировом депо. Функциональная несостоятельность адипонектина при отсутствии реализации биологической функции локомоции и действие механизмов прямой и обратной связи на уровне гипоталамуса и эндокринной системы, заложена в патогенез синдрома ожирения [37]. При этом, как и для лептина, биологическая роль адипонектина приходит в функциональное противоречие с биологической функцией трофологии, биологической реакцией экзотрофии. Нейросекреторную же систему гипоталамус + железы внутренней секреции рационально рассматривать как вариант репликации филогенетически ранней гуморальной регуляции с уровня ПС клеток на поздние ступени филогенеза, на уровень организма.

Вероятно, мы полагаем, рационально филогенетически поздние, специализированные, с рецеп-

торами к инсулину клетки подкожной жировой клетчатки именовать адипоцитами. Филогенетически же ранние, полифункциональные, инсулиночувствительные клетки сальника именовать жировыми клетками. Создается такое впечатление, что гуморальную систему механизма обратной связи, лептина и адипонектина, необходимо дополнять реализацией биологической функции интеллекта, когнитивной функцией. Одновременно необходимо активировать и биологическую функцию локомоции. Ведь для реализации именно этой функции и произошло на поздних ступенях филогенеза формирование системы инсулина и всех инсулинозависимых клеток, включая скелетную мускулатуру и адипоциты подкожной жировой клетчатки.

Рассматривая особенности метаболических пандемий в странах средиземноморья, видно, что существенное снижение заболеваемости в популяции атеросклерозом все-таки сочетается с высокой частотой МС [38]. Это означает, что сама совершенное антиатерогенное питание может способствовать развитию МС, если количество пищи превышает физиологические параметры [39]. Происходит в тех случаях, когда самой совершенной по составу ЖК, самой антиатерогенной пищи оказывается больше физиологической потребности организма. Метаболический синдром - сформированный в течение миллионов лет, на многих ступенях филогенеза, синдром переизбытка физиологической по всем параметрам пищи, за исключением ее количества. Это и составляет основу лечения и профилактики метаболического синдрома - ограничение индукции физиологическим субстратом [40]. Эффективных механизмов противостояния переизбытку *in vivo* на ступнях филогенеза не создано. Эффективной в данной ситуации может оказаться только биологическая функция интеллекта. Если переизбыток длится годами, в определенном числе наблюдений, одной диетотерапии для нормализации индукции субстратом может оказаться явно недостаточно. На повестку дня встанет вопрос о необходимости начала гиполипидемической терапии [40, 41]. Рациональным может оказаться и медикаментозная коррекция афизиологической активации липолиза в условиях реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, когда избыточная секреция в кровь НЭЖК, пула

СЖК становится причиной нежелательных осложнений. Эти вопросы коллегиально решают терапевты, кардиологи, эндокринологи, липидологи и клинические биохимики.

Список литературы

1. Grundy S.M. *Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 629 – 636.
2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии К. Рокитанского, клеточная патология Р. Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. *Этиология и патогенез «метаболических пандемий». Клиническая медицина.* 2013; 4: 4 – 11.
3. Фурсов А.Н., Чернавский С.В., Потехин Н. П., Яковлев В.Н. Эволюция метаболического синдрома: от полиметаболических нарушений к формированию нозологических форм заболеваний. *Клиническая медицина.* 2012; 2: 70 – 73.
4. Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. *Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза. Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 3: 7 – 10.
5. Matsusava Y., Funahashi T., Nakamura T. *The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. J. Atheroscler. Thromb.* 2011; 18: 629 – 639.
6. Лейтес С.М., Лаптева Н.Н. *Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. М. 1967. Медицина. 386 стр.*
7. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет. М. 2013. ИНФРА-М. 335 стр.*
8. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. *Жировая ткань как эндокринный регулятор (Обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2008; 1(11): 32 – 43.
9. Титов В.Н. *Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез «метаболических пандемий». Сахарный диабет. ИНФРА-М. М. 1914. 222 стр.*
10. Sethi J.K., Vidal-Puig A.J. *Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. J. Lipid. Res.* 2007; 48(6): 1253 – 1262.

11. Paar M., Jungst C., Steiner N.A. et al. Remodeling of lipid droplets during lipolysis and growth in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(14): 11164 – 11173.
12. Jensen M.D. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(1): 57 – 63.
13. Mondal A K., Das S. K., Varma V. et al. Effect of endoplasmic reticulum stress on inflammation and adiponectin regulation in human adipocytes. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2012; 10(4): 297 – 306.
14. Hummasti S., Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circ. Res.* 2010; 107: 579 – 591.
15. Tramontato A. Integral and differential form of the protein folding problem. *Physics. Life. Rev.* 2004; 1: 103 – 127.
16. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796 – 1808.
17. Tripathi Y.B., Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. *Front. Immunol.* 2012; 3: 240 – 248.
18. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии.* 2009; 55(4): 44 – 49.
19. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29: 415 – 445.
20. Douglas R.S., Bell C. Chronic sympathetic activation: consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes.* 2004; 53: 276 – 284.
21. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21(6): 687 – 738.
22. Wang H., Sreenevasan U., Hu H. et al. Perilipin 5, a lipid droplet-associated protein, provides physical and metabolic linkage to mitochondria. *J. Lipid. Res.* 2011; 52(12): 2159 – 2168.
23. Заводник И.Б., Лапшина Е.А., Брышевская М. Эффект свободных жирных кислот на состояние липидного и белкового компонентов мембран. *Биол. мембраны.* 1995; 12(5): 516 – 523.
24. Белослудцев К.Н., Миронова Г.Д. Митохондриальная липидная пальмитат/Ca²⁺ - индуцированная пора и ее возможная роль в деградации нервных клеток. *Патол. физиол. и эксп. терапия.* 2012; 3: 20 – 32.
25. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. – М. 1987. Медицина, 192 с.
26. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липосахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления. *Клин. лаб. диагностика.* 2010; 4: 21 – 37.
27. Fessler M.B., Rudel L.L., Brown M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20(5): 379 – 385.
28. Пеньков Д.Н., Егоров А.Д., Мозговая М.Н., Ткачук В.А. Связь инсулиновой резистентности с адипогенезом: роль транскрипционных и секретуемых факторов. *Биохимия.* 2013; 78(1): 14 – 26.
29. Анисимов В.Н. Роль системы гормон роста – инсулиноподобный фактор роста-1 – инсулин в старении и долголетию: эволюционный аспект. *Росс. Физиол. журнал.* 2008; 94(9): 1092 – 1109.
30. Panchal S.K., Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2011: 14 p.
31. Караман Ю.К. Механизмы адаптации организма к алиментарной высокожировой нагрузке. Автореф. дисс. 03.03.01, 03.01.04. Владивосток. 2011.
32. Панков Ю.А. Мутации в ключевых генах, контролирующих развитие ожирения и сахарного диабета. *Молекулярная биология.* 2013; 47(1): 38 – 49.
33. Guo S., Gonzalez-Perez R.R. Notch, IL-1 and leptin crosstalk outcome (NILCO) is critical for leptin-induced proliferation, migration and VEGF/VEGFR-2 expression in breast cancer. *PLoS ONE.* 2011; 6(6): 21467 – 21478.
34. van der Kallen C., van Greevenbroek M., Stehouwer C., Schalkwijk C.G. Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the development of diabetes: is there a role for adipose tissue and liver? *Apoptosis.* 2009; 14(12): 1424 – 1434.
35. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.Б., Быстрова А.А. и др. Адипозопатия – ключевое

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- звено развития состояния инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2012; 18(2): 164 – 176.
36. Feve B. Adiponectin: an anti – carcinogenic adipokine? *Ann. Endocrinol.* 2013; 74(2): 102 – 105.
37. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Беркович О.А., Баранова Е.И. Лептин и метаболический синдром. *Росс. физиол. журнал.* 2010; 96(10): 945 – 965.
38. Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region current status. *J. Endocrinol. Metabg.* 2012; 16(1): 72 – 80.
39. Kien C.L. Dietary interventions for metabolic syndrome: role of modifying dietary fats. *Curr. Diab. Rep.* 2009; 9(1): 43 – 50.
40. Алмазов В.А., Благосклонная А.В., Шляхто Е.Н., Красильникова В.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. Спб.: Изд-во СПбГМУ. 1999. 208 с.
41. Чазова Е.И., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика. 2004. 168 с.

Ф.Ф. Бязрова, В.В. Буза, В.В. Лопухова, К.А. Зыков,
Ю.А. Карпов.

F.F. Byazrova, V.V. Buza, V.V. Lopukhova, K.A. Zykov,
Yu.A. Karpov

Эозинофильный катионный белок и его значение у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Eosinophilic cationic protein and its role in patients with coronary artery disease.

Резюме

В последние годы появились предположения о возможном участии эозинофилов в патогенезе атеросклероза. Свое воздействие на окружающие ткани эозинофилы реализуют путем выделения ряда белков, среди которых особая роль отводится эозинофильному катионному белку (ЭКБ). Уровень ЭКБ в биологических жидкостях может быть использован в качестве маркера активности эозинофилов. На основании данных ряда исследований можно предположить, что повышенный уровень ЭКБ является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Аллергическая реакция на компоненты стента возможно играет роль в развитии поздних рестенозов в стентах с лекарственным покрытием. В связи с этим в РКНПК проводятся работы по оценке выраженности эозинофильной воспалительной реакции после имплантации стентов с лекарственным покрытием, изучается возможность использования ЭКБ как предиктора неблагоприятных событий у пациентов после стентирования. Мы надеемся, что полученные данные помогут разобраться в значении эозинофилов и ЭКБ у пациентов с ИБС и понять оказывает ли ЭКБ влияние на патогенез атеросклероза либо является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Ключевые слова: эозинофильный катионный белок, атеросклероз коронарных артерий, стентирование, рестеноз.

Summary

In recent years, during a more detailed study of the pathogenetic aspects of atherosclerosis, there have been assumptions about a possible involvement in the process of eosinophilis. Its effect on the surrounding tissues is realized by allocating several proteins among which a special role is given to the eosinophil cationic protein (ECP). The ECP level is defined in most biological fluids and may be used as a marker of eosinophil activity. Several studies have showed that the elevated level of the initial ECP is a predictor of adverse cardiovascular events in patients after implantation of drug-eluting stents. An allergic reaction to the stent components possibly plays a role in development of late restenosis in drug-eluting stents. In this regard, our institute is working on assessing the severity of the eosinophilic inflammatory response after implantation of drug-eluting stents, and we are studying the possibility of using the ECP as a predictor of adverse events in patients after stents are implanted. We hope that the findings will help facilitate understanding of the role of eosinophilis and ECP in patients with coronary artery disease and whether the ECP has an impact on the pathogenesis of atherosclerosis or is an independent predictor of adverse cardiovascular events in patients with coronary atherosclerosis.

Keywords: eosinophilic cationic protein, coronary atherosclerosis, stenting, restenosis

Бязрова Фарица Фидаровна	аспирант отдела ангиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: farya86@mail.ru
Буза Виталий Викторович	к.м.н., врач того же отдела
Лопухова Вероника Викторовна	к.м.н., старший научный сотрудник того же отдела
Зыков Кирилл Алексеевич	д.м.н., руководитель лаборатории иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ
Карпов Юрий Александрович	д.м.н., проф., зам. генерального директора, рук. отд. ангиологии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - это поражение миокарда, вызванное нарушением коронарного кровотока [1]. ИБС является одной из основных причин заболеваемости и смертности в большинстве экономически развитых стран мира. По оценкам ВОЗ ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 17 млн человек, из них от ИБС – более 7 млн. Результаты эпидемиологических исследований последних лет свидетельствуют о значительно более высокой заболеваемости ИБС в России по сравнению с другими развитыми странами. В России смерть от болезней системы кровообращения составила 57,1% всех случаев, из них 28,9% приходится на ИБС.

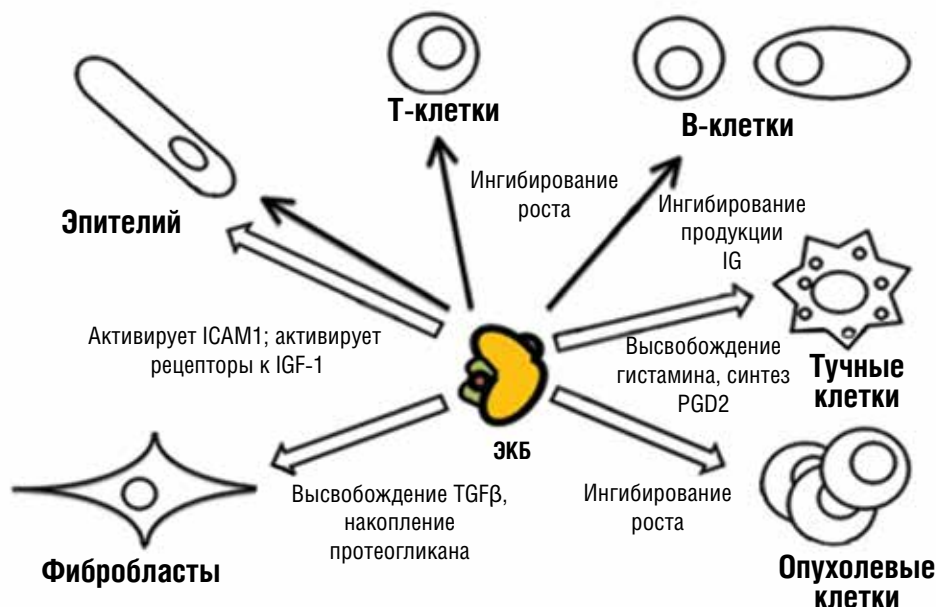
Несмотря на то, что за последние десятилетия был достигнут определенный прогресс в лечении этого заболевания, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС по-прежнему остается высоким. Выявлено немало маркеров воспаления, которые в большей или меньшей степени показали себя как предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Это такие как: С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6, интерлейкин 1-бета, плацентарный фактор роста (PIGF), белок, ассоциированный с беременностью (PAPP-A), неоптерин, фактор некроза опухоли (ФНО). В ряде исследований было показано, что добавление новых факторов риска к уже существующим стандартным моделям оценки риска позволяет точнее предсказать вероятность развития ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Однако возможность широкого использования их в рутинной практике для оценки кардиоваскулярного риска требует дополнительного изучения.

Атеросклероз и воспаление

В последние десятилетия все больший интерес вызывает изучение вклада воспаления в атеросклеротический процесс [1, 2]. При гистологическом исследовании уже на ранних стадиях развития атеросклеротического поражения можно обнаружить признаки воспалительного процесса [3]. Нарушение гемодинамики в области атеросклеротической бляшки ведет к повреждению эндотелиальных клеток и скоплению липопротеинов в интиме сосуда. Поврежденные эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы для адгезии моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов. В просвет сосуда эндотелий секретирует целый набор цитокинов (интерлейкин 6, интерлейкин 1, фактор некроза опухоли) которые ускоряют локальное накопление и миграцию этих клеток крови через эндотелий в интиму. Эти сигнальные молекулы активируют макрофаги интимы, которые в свою очередь секретируют в субэндотелиальное пространство набор цитокинов, вызывающих дальнейшую активацию эндотелия (интерлейкины 1, 6, 8, 10, ФНО). Активация эндотелия вызывает усиление проницаемости к атерогенным липопротеинам низкой плотности (ЛНП), которые, проникая в интиму сосуда, подвергаются перекисному окислению и гликозилированию. Модифицированные ЛНП с помощью специальных

Рис. 1 Действие эозинофильного катионного белка (ЭКБ) на различные типы клеток [14]



Примечание: Ig – иммуноглобулины; TGFβ – трансформирующий ростовой фактор; IGF – инсулиноподобный фактор роста; ICAM – межклеточные молекулы адгезии; PGD – простагландин.

рецепторов захватываются макрофагами и превращаются в пенистые клетки. Таким образом, моноциты/макрофаги принимают существенное участие в формировании атеросклеротической бляшки. За последние годы появились предположения о возможном участии эозинофилов в данном процессе. Существует ряд проспективных исследований, показавших связь между уровнем эозинофилов, степенью их активности и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [8]. Кроме того, эотаксин (специфический эозинофильный хемоаттрактант) избыточно вырабатывается при атеросклеротическом поражении, и по данным ряда исследований [9,10] у пациентов с ИБС отмечается его более высокий уровень по сравнению с группой контроля [11]. Была показана связь между количеством пораженных коронарных артерий и уровнем циркулирующего эотаксина, что свидетельствует о возможном участии эозинофилов в прогрессировании атеросклеротического поражения [10].

Эозинофилы и эозинофильный катионный белок

Эозинофильные полиморфноядерные грану-

лоциты представляют собой специализированную популяцию лейкоцитов, обладающих выраженным цитотоксическим действием. Они содержат двухдольчатое ядро и множество цитоплазматических гранул. Гранулы зрелых эозинофилов – это окруженные мембранами клеточные органеллы с «кристаллоподобной» сердцевиной, которые окрашиваются кислыми красителями, например эозином. В гранулах эозинофилов содержится ряд протеинов, и свое воздействие на окружающие ткани эозинофилы реализуют путем дегрануляции и высвобождения этих белков. Основная функция эозинофилов в организме заключается в обезвреживании и разрушении токсинов белкового происхождения, чужеродных белков, комплексов антиген-антитело. Они также обладают фагоцитарной способностью, но из-за малого количества в крови их роль в этом процессе невелика. [7].

Свое воздействие на окружающие ткани эозинофилы реализуют путем выделения ряда белков, таких как большой основной протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный белок (ЭКБ). Этот протеин представляет собой цинксодержащий катионный белок, который находится в гра-

нулах эозинофилов и секретируется под действием различных пусковых факторов, например иммуноглобулинов и компонентов комплимента [12]. Это крупная молекула, состоящая из одной цепи, с молекулярной массой от 16 до 22 кД, состоящая из последовательности 133 аминокислот, гомологичной семейству РНКаз (рибонуклеаза 3).

Уровень ЭКБ определяется в большинстве биологических жидкостей и может быть использован в качестве маркера активности эозинофилов [13]. ЭКБ обладает выраженными цитотоксическими эффектами, антибактериальной и противовирусной активностью. В дополнение к этому он обладает рядом мощных не цитотоксических эффектов [14] (рис. 1), активирует межклеточные молекулы адгезии-1, экспрессирующиеся на эндотелиальных клетках, что позволяет моноцитам связываться с эндотелиальными клетками [15].

In vitro у ЭКБ выявлены также ряд иммуотропных эффектов, включая ингибирование пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на антиген и ингибирование синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами.

Активированный эозинофил обладает протромботической активностью, но в ряде исследований ЭКБ продемонстрировал свое влияние на компоненты системы свертывания, которое приводило к потенцированию фибринолитической активности [15a]. Кроме того, ЭКБ модулирует активность фибробластов, что приводит к повышению синтеза коллагена, оказывающего стабилизирующее влияние на атеросклеротическую бляшку [16].

Исследование уровня эозинофильного катионного белка у пациентов с ИБС

Наиболее широко определение активности эозинофилов применяется при аллергических и atopических заболеваниях. Показано, что увеличение уровня ЭКБ в сыворотке крови может быть связано с наличием и степенью активности бронхиальной астмы, ревматоидного артрита, псориаза [12, 13]. А в последнее время вызывает интерес изучение роли эозинофильного катионного белка у пациентов с ИБС. Предполагают, что он принимает участие в развитии атеросклеротического процесса. Одним из наиболее изученных и широко известных в этой области маркеров воспаления является СРБ — высокочувствительный,

неспецифичный маркер системного воспаления, повышенный уровень которого определяется как предиктор повышенного риска развития сердечно-сосудистых [17-19].

В исследовании N. Cosentino et. al. [20] оценивалась связь уровней эозинофильного катионного белка и СРБ с тяжестью коронарного атеросклероза с одной стороны и нестабильностью атеросклеротической бляшки с другой стороны. Было показано, что повышенный уровень ЭКБ, чувствительного маркера активации эозинофилов, возможно, связан с атеросклерозом коронарных артерий. Если у больных с болевым синдромом в грудной клетке, помимо основных факторов риска, определяется повышенный уровень ЭКБ, это позволяет с большей степенью вероятности обнаружить у них коронарный атеросклероз. Если у пациента имеет место повышение уровней СРБ и ЭКБ, это дополнительно может увеличить вероятность выявления коронарного атеросклероза.

Существует мнение, что эти два маркера воспаления отражают различные аспекты ИБС: повышение уровня ЭКБ ассоциировано с тяжестью атеросклеротического поражения, а уровень СРБ отражает нестабильность атеросклеротической бляшки. В исследовании N. Cosentino et. al. было включено 198 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС (сюда входили пациенты со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST - ОКСбпST) и группа пациентов с нормальными коронарными артериями по данным ангиографии. Всем пациентам, помимо эозинофильного катионного белка, был определен уровень СРБ. Уровень эозинофильного катионного белка значительно был выше у пациентов со стабильной ИБС (30 мкг/л, $p < 0,001$) и ОКСбпST (21,8 мкг/л, $p = 0,016$) по сравнению с пациентами без ИБС (9,7 мкг/л), но между собой результаты этих групп существенно не отличались. Уровень СРБ был значительно выше у пациентов с ОКС (2,38 мг/л по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией (1,48 мг/л, $p = 0,03$) и с пациентами без ИБС (1,09 мг/л, $p < 0,001$) и не было существенной разницы между пациентами стабильной стенокардией и пациентами без ИБС.

Прогностическое значение уровня эозинофильного катионного белка после имплантации стентов у пациентов с ИБС

За последние годы в лечении больных ИБС достигнут определенный прогресс. Появились не только новые направления медикаментозной терапии, но и значительно расширились возможности инвазивных вмешательств. Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) стали одной из самых массовых медицинских процедур.

Применение голометаллических стенов улучшило ангиографический результат и заменило обычную ангиопластику в лечении коронарных стенозов. Основными неблагоприятными событиями после имплантации стенов являются рестеноз и тромбоз стента [21, 22]. Помимо факторов, связанных непосредственно с процедурой чрескожного коронарного вмешательства, важную роль играет индивидуальная восприимчивость к компонентам стента. В частности, воспалительный статус, оцениваемый по уровню СРБ, является предиктором рестеноза после имплантации голометаллических стенов, [23] но не предсказывает риск развития тромбоза. Существуют данные, что исходный повышенный уровень СРБ и СОЭ является предиктором развития рестеноза после имплантации стенов с лекарственным покрытием. [24]

Применение стенов с лекарственным покрытием значительно снизило частоту рестеноза по сравнению с голометаллическими стентами, хотя риск его развития по-прежнему остается (5%). [25] Кроме того, с появлением стенов с лекарственным покрытием возникают новые проблемы: поздние рестенозы и тромбозы стента. Наряду с техническими и механическими факторами, немаловажное значение имеет индивидуальный ответ на имплантацию стента. Существуют предположения, что патогенез этих явлений связан с аллергическими реакциями на полимер, процесс, в котором эозинофилы играют важную роль. Отмечено, что уровень эозинофилов выше после имплантации стенов с лекарственным покрытием, чем после имплантации голометаллических стенов. [25] Инфильтрация пораженных тканей эозинофилами и их дегрануляция (преимущественно за счет высвобождения из гранул катионных белков) сопровождается усилением фиброза тканей. Учитывая

эти данные можно предположить, что аллергический компонент воспаления может быть вовлечен в процесс возникновения рестенозов стенов с лекарственным покрытием.

Следует отметить, что благодаря появлению стенов с лекарственным покрытием, снизилась частота развития рестеноза в первый год наблюдения. Но, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в ходе начальных исследований по оценке безопасности и эффективности стенов с лекарственным покрытием первого поколения (стенты покрытые сиролимусом и паклитакселем), в дальнейшем было отмечено, что в этих стентах тоже происходит развитие рестеноза, но в более поздние сроки. Некоторые исследователи полагают, что антипролиферативные вещества, покрывающие стент, во многом снижают риск развития рестеноза, но не предотвращают его [26].

G. Niccoli et. al. в 2009г было опубликовано исследование, в котором было показано, что исходно повышенный уровень ЭКБ может предсказывать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после имплантации стенов с лекарственным покрытием [27]. В исследование были включены 200 пациентов с ИБС. 105 из них были имплантированы стенты, покрытые паклитакселем, а 95 – стенты, покрытые сиролимусом. При дальнейшем наблюдении стало известно, что у 22 больных развивались неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Четверо больных (2%) умерли (у одного пациента - внезапная смерть, два пациента – в результате развития фатального инфаркта миокарда, один пациент умер от острой сердечной недостаточности). И у одного пациента (0,5%) развился нефатальный инфаркт миокарда вследствие развития тромбоза стента. У 17 пациентов (8,5%) наблюдались рестенозы, причем 12 из них были имплантированы стенты, покрытые сиролимусом, а 5 – стенты, покрытые паклитакселем. Важно отметить, что 60% событий произошло более чем через 180 дней после имплантации стенов и 27% после 360 дней наблюдения. По лабораторным данным у всех этих пациентов исходный уровень эозинофильного катионного белка в сыворотке был выше [30,5 (14,4-50) мг/л], по сравнению с пациентами без каких-либо клинически значимых событий [12,2 (4,4-31) мг/л],

$p=0,004$. Уровень СРБ в сыворотке крови напротив, не различался у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями и без них (8,9±2,7 против 7,8±2,4, $P = 0,09$).

В РКНПК проводится ряд работ, направленных на оценку активации эозинофилов, а также реакции организма после имплантации стентов с лекарственным покрытием.[28]. В исследование были включены 32 больных с ИБС, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием в плановом порядке и которым в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда была проведена повторная коронароангиография. Было отмечено, что исходный повышенный уровень ЭКБ в плазме крови связан с более частым развитием рестеноза внутри стента (уровень ЭКБ у пациентов с рестенозом составил 17,7 нг/мл, у пациентов без рестеноза 9 нг/мл, $p=0,017$)

Таким образом, на основании данных ряда исследований можно предположить, что исходно повышенный уровень ЭКБ может являться предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Возможно, что аллергическая реакция на компоненты стента может быть причиной, играющей роль в развитии поздних рестенозов в стентах с лекарственным покрытием. В связи с этим в РКНПК продолжают проводиться работы по оценке выраженности эозинофильной воспалительной реакции после имплантации стентов с лекарственным покрытием, изучается возможность использования ЭКБ как предиктора неблагоприятных событий у пациентов после стентирования. Мы надеемся, что полученные данные помогут разобраться в значении эозинофилов и ЭКБ у пациентов с ИБС и понять, оказывает ли ЭКБ влияние на патогенез атеросклероза либо является независимым предиктором развития неблагоприятных ССО у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Литература:

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения. 2012.
2. Libby P, Theroux P. *Pathophysiology of coronary artery disease*. *Circulation* 2005;111:3481–3488
3. Ross R. *Atherosclerosis: An inflammatory disease*. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
4. Gerrity RG. *The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions*. *Am J Pathol* 1981; 103: 181-190.
5. Gordon S. *Macrophage heterogeneity and tissue lipids*. *J Clin Invest* 2007; 117: 89-93.
6. Mosser DM, Edwards JP. *Exploring the full spectrum of macrophage activation*. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология. Практическое руководство*. 2000.
8. Prentice RL, Szatrowski TP, Fujikura T, et al. *Leukocyte counts and coronary heart disease in a Japanese cohort*. *Am J Epidemiol* 1982;116:496–509.
9. Economou E, Tousoulis D, Katinioti A, et al. *Chemokines in patients with ischaemic heart disease and the effect of coronary angioplasty*. *Int J Cardiol* 2001;80:55–60.
10. Emanuele E, Falcone C, D'Angelo A, et al. *Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease*. *Atherosclerosis* 2006;186:140–145.
11. Economou E, Tousoulis D, Katinioti A, et al. *Chemokines in patients with ischaemic heart disease and the effect of coronary angioplasty*. *Int J Cardiol* 2001;80:55–60.
12. Venge P, Byström J, Carlson M, et al. *Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease*. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1172–1186.
13. Hellgren R, Venge P. *The eosinophil in inflammation*. In: Matsson P, Ahlstedt S, Venge P, Thorell J, editors. *Clinical Impact of the Monitoring of Allergic Inflammation*. London/San Diego: Academic Press; 1991.
14. Byström J, Amin K, Bishop-Bailey D. *Analysing the eosinophil cationic protein—a clue to the function of the eosinophil granulocyte*. *Respir Res* 2011;6(10):e26591.
15. Chihara J, Yamamoto T, Kurachi D, et al. *Possible release of eosinophil granule proteins in response to signaling from intercellular adhesion molecule-1*

- and its ligands. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 52-54.
- 15a. Samoszuk M, Corwin M, Hazen SL. Effects of human mast cell tryptase on the kinetics of blood clotting. *Thromb Res* 2003;109:153-156.
16. Hernnäs J, Särnstrand B, Lindroth P, et al. Eosinophil cationic protein alters proteoglycan metabolism in human lung fibroblast cultures. *Eur J Cell Biol* 1992; 59: 352-363.
17. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. *J Am Col Cardiol* 2006;47:19-31.
18. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:2-10.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
20. Niccoli G., Ferrante G., Cosentino N. et al. Eosinophil cationic protein: A new biomarker of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 211: 606-611.
21. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, et. al. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation* 2007;115:2842-2847.
22. Tsimikas S. Drug-eluting stents and late adverse clinical outcomes: lessons learned, lessons awaited. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2112-2115.
23. Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2004;25:1679-1687.
24. Karpov Y, Buza V. Pre-procedure C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate but not Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Predict Clinical Outcomes after Drug-eluting Stents Implantation in Patients with Stable Coronary Disease on Chronic Statin Therapy. *Circulation* 2012;126 (suppl): A9356.
25. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
26. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et. al. Vascular responses to drug-eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1500-1510.
27. Niccoli G., Schiavino D., Belloni F. et al. Pre-intervention eosinophil cationic protein serum levels predict clinical outcomes following implantation of drug-eluting stents. *Eur Heart J* 2009; 30: 1340-1347.
28. З.А. Габбасов, С.Г. Козлов, О.С. Сабурова, А.Э. Имаева, Е.Г. Босых, А.А. Лякишев, К.А. Зыков, В.П. Масенко, Эозинофильный катионный белок и развитие рестеноза стентов с лекарственным покрытием. *Кардиология* 2011; 6: 49-54.

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ



К 60-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ АНАТОЛИЯ НИКОЛАЕВИЧА САМКО ON THE 60TH ANNIVERSARY OF ANATOLIY N. SAMKO

В этом году празднует свой юбилей – 60-летие – руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, профессор, д.м.н. Самко Анатолий Николаевич.

В 1977 г. А.Н. Самко окончил лечебный факультет ММСИ им. Н.А. Семашко (ныне МГМСУ им. А.И. Евдокимова). С 1977 по 1979 гг. проходил клиническую ординатуру в НИИ СП им. Склифосовского, затем там же работал врачом-кардиологом в инфарктном отделении. С 1983 г. и по настоящее время Анатолий Николаевич работает в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, пройдя свой трудовой путь с младшего научного сотрудника до руководителя лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения (с 1996 г.), а затем руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения института.

В 1987 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1994 – докторскую. В 2003 г. присвоено звание профессора.

А.Н. Самко является действительным членом Нью-Йоркской академии наук, академиком Академии изучения проблем национальной безопасности, с 2007 г. – член американского общества по ангиографии и коронарным интервенциям (SCAI). Последние 15 лет являлся членом оргкомитетов съездов интервенционных радиологов и эндоваскулярных хирургов и кардиоангиологов, участник и член оргкомитета Национального конгресса кардиологов России и стран СНГ, председатель секции интервенционной кардиологии Российского кардиологического общества.

Анатолий Николаевич многие годы передает свой опыт ординаторам и аспирантам, более 10 лет читает лекции и проводит семинары на кафедре кардиологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова, является консультантом Медцентра УД Президента РФ. Под его руководством защищены 4 докторские (еще 2 в стадии написания) и 15 кандидатских диссертаций (еще в 2-х является соруководителем), автор или соавтор более 250 печатных работ, член редколлегий Европейского журнала общей медицины, Международного журнала интервенционной кардиоангиологии, журнала «Атеросклероз и дислипидемии», журнала «Эндоваскулярная хирургия», журнала «Кардиологический вестник».

В 2001 г. Анатолий Николаевич награжден «Звездой Вернадского» 2 степени, в 2005 г. – знаком «Отличник здравоохранения». С 2009 г. – является Ветераном Труда; награжден медалью «850-летия Москвы».

За долгие годы работы в институте, а это более 30 лет, зарекомендовал себя как высококвалифицированный специалист в области инвазивных методов диагностики и лечения кардиологических больных, владеет многими методами ангиографии и катетеризации сердца и сосудов.

Основа успеха научной деятельности Анатолия Николаевича – это его личные качества: открытость, доброжелательность, убежденность, энергичность, глубокое видение проблем.

Многоуважаемый Анатолий Николаевич! Примите наши самые искренние, исходящие от самого сердца поздравления с юбилеем. Желаем Вам и дальше оставаться ориентиром для молодых ученых и надежным товарищем для своих коллег, крепкого Вам здоровья и личного счастья!

Редакционная коллегия журнала «Кардиологический вестник»

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

ФЕВРАЛЬ

X ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ	19.03.2014-21.03.2014	Москва	http://www.gipertonik.ru/kongress-19-mart-21-mart-2014
III МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ	25.03.2014-27.03.2014	Москва	http://www.scardio.ru/events/iii_mezhdunarodnyy_forum_kardiologov_i_terapevtov/

АПРЕЛЬ

II НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ	02.04.2014-03.04.2014	Москва	http://www.scardio.ru/events/ii_nauchnoobrazovatelnyy_forum_molodyh_kardiologov/
ВЕЧЕРНЯЯ ШКОЛА ДЛЯ ВРАЧЕЙ «СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – 2014»	07.04.2014-19.04.2014	Санкт-Петербург	http://www.scardio.ru/events/vechernyaya_shkola_dlya_vrachej_sovremennye_strategii_lecheniya_serdechnoy_nedostatochnosti_2014/
ШКОЛА-СЕМИНАР «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ»	21.04.2014	Ростов-на-Дону	http://www.gipertonik.ru/kongress-21-apr-2014

МАЙ

VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ	14.05.2014-15.05.2014	Москва	http://imfd.ru/events/2014/diagnost/
V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «КАРДИОЛОГИЯ НА ПЕРЕКРЕСТКЕ НАУК»	21.05.2014-23.05.2014	Тюмень	http://www.infarkta.net

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
VIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ «РАДИОЛОГИЯ – 2014»	28.05.2014-30.05.2014	Москва	Http://www.mediexpo.ru/calendar/forums/rad-2014/
ТРИНАДЦАТЫЙ СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ЮГА РОССИИ	29.05.2014-31.05.2014	Ростов-на-Дону	http://www.scardio.ru/events/trinadcatyy__sezd_kardiologov__yuga_rossii/

ИЮНЬ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА – 2014»	04.06.2014-06.06.2014	Санкт-Петербург	Http://www.scardio.ru/events/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca/obrazovatelnyy_forum_rossiyskie_dni_serdca__2014/
ЮБИЛЕЙНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ (54 ЕЖЕГОДНАЯ СЕССИЯ РКНПК) «ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ»	09.06.2014-10.06.2014	Москва	http://cardioweb.ru/

ОКТАБРЬ

ШКОЛА-СЕМИНАР «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ»	24.10.2014	Сочи	http://www.gipertonik.ru/kongress-24-oct-2014
---	------------	------	---

НОЯБРЬ

VII ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2014»	26.11.2014-27.11.2014	Москва	http://cardioweb.ru/conferentions/item/373-vii-vserossijskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2014
---	-----------------------	--------	---

ДЕКАБРЬ

II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	11.12.2014-12.12.2014	Москва	http://www.gipertonik.ru/kongress-11-dec-12-dec-2014
---	-----------------------	--------	---

Тензотран моксонидин 0,2 и 0,4 мг, №14 и №28 Решение многих проблем!

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ



ИЗБЫТОЧНЫЙ
ВЕС

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
СИНДРОМ

САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ



Оптимальный выбор для комбинированной терапии больных артериальной гипертензией с избыточным весом:¹

-  улучшение контроля артериального давления¹
-  снижение риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений²



Упаковка
№14 и №28



Упаковка
№14 и №28