

# Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром

Н.В.Блинова<sup>✉</sup>, Ю.В.Жернакова, И.Е.Чазова, Е.В.Ощепкова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

**Цель:** изучить поражение органов-мишеней у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени.

**Материалы и методы.** В исследование включены 20 здоровых добровольцев (группа контроля) и 60 пациентов с МС, АГ 1-й степени и тем или иным нарушением липидного обмена. Всем больным проводились измерение офисного артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, определение показателей углеводного обмена, уровня вазоактивных медиаторов, ультразвуковая доплерография сонных артерий, эхокардиография.

**Результаты.** У значительной части пациентов с МС и АГ 1-й степени определялись нарушения углеводного обмена, уровень вазоконстрикторов был достоверно выше по сравнению с группой контроля. У 30% больных выявлялось атеросклеротическое поражение сонных артерий и у 40% – гипертрофия миокарда левого желудочка.

**Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности поражения органов-мишеней у пациентов с МС и АГ 1-й степени.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, поражение органов-мишеней.

<sup>✉</sup>nat-cardio1@yandex.ru

**Для цитирования:** Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Пациенты высокого риска или условно здоровые: недиагностированный метаболический синдром. Системные гипертензии. 2016; 13 (4): 60–65.

## The patients of high cardiovascular risk of healthy: unrecognized metabolic syndrome

N.V.Blinova<sup>✉</sup>, Yu.V.Zhernakova, I.E.Chazova, E.V.Oshchepkova

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

**Aims:** to study the target organ damage in patients with metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH) 1 degree.

**Design and methods.** We included 20 healthy volunteers and 60 patients with MS, AH 1 degree and dyslipidemia. Office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, measurements of the endothelial vasoactive mediators, carotid ultrasonography and echocardiography had performed at baseline.

**Results.** The majority of patients with MS and AH 1 degree had metabolic abnormalities; the levels of vasoactive mediators were higher in comparison with control group; 30% of patients had signs of atherosclerotic process in carotid arteries; 40% of patients had left ventricular hypertrophy.

**Conclusion:** the results showed high prevalence of target organ damage in patients with MS and AH 1 degree.

**Key words:** metabolic syndrome, endothelial vasoactive mediators, target organ damage.

<sup>✉</sup>nat-cardio1@yandex.ru

**For citation:** Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E., Oshchepkova E.V. The patients of high cardiovascular risk of healthy: unrecognized metabolic syndrome. Systemic Hypertension. 2016; 13 (4): 60–65.

Распространенность метаболического синдрома (МС) и абдоминального ожирения прогрессивно увеличивается в популяции развитых и развивающихся стран, несмотря на проводимые социальные программы по информированию населения о негативном влиянии ожирения на уровень артериального давления (АД), углеводный, липидный обмен, что приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД). В настоящее время распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения также остается на высоком уровне. Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором риска, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит как от величины АД, так и наличия или отсутствия поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний [1]. Выявление ПОМ, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), микроальбуминурия и атеросклеротическое поражение сонных артерий (СА), предшествующих развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как при АГ, так и МС, играет роль при стратификации риска и назначения адекватной терапии [2]. Согласно недавним работам раннее ПОМ имеет место у 61–66,7% больных АГ, на поражение почек (микроальбуминурия) приходится 12–26,4%, на поражение сердца по данным электрокардиографии – 7,5–16%, а на атеросклеротическое поражение СА – 19–32% [3]. В ряде работ было установлено, что у больных АГ с МС достоверно чаще отмечается поражение хотя бы одного органа-мишени по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений – веро-

ятность иметь поражение хотя бы одного органа-мишени у больных АГ с МС более чем в 3 раза выше по сравнению с больными АГ без МС [4]. В работе С.Сuspidi и соавт., проведенной с участием более 3 тыс. пациентов с АГ, было показано, что наличие МС у лиц с АГ ускоряет развитие ПОМ и таким образом увеличивает сердечно-сосудистый риск независимо от возраста больных [5].

Представляет интерес оценка частоты наличия ПОМ у пациентов с МС на ранних этапах метаболического и сердечно-сосудистого континуумов.

### Материалы и методы

В исследование включены 60 больных обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет с МС согласно критериям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов – РМОАГ/ВНОК (2009 г.) [6]. В качестве дополнительных критериев МС все включенные пациенты имели АГ 1-й степени и дислипидемию. АГ 1-й степени соответствовал уровень клинического систолического АД (САД) 140–159 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) 90–99 мм рт. ст. согласно рекомендациям РМОАГ/ВНОК (2010 г.). К нарушениям липидного обмена относили: повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л. К исследованию допускались больные, не получавшие ранее антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также терапии, направленной на снижение массы тела (МТ).

Всем пациентам проводили физикальный осмотр, антропометрическое обследование с измерением роста, МТ, окружности талии (ОТ), с расчетом индекса МТ (ИМТ), также измерение АД клиническим методом Короткова, определение показателей липидного обмена (общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), показателей углеводного обмена (глюкозы и иммунореактивного инсулина – ИРИ натощак, а также в ходе проведения перорального глюкозотолерантного теста). Оценка инсулинорезистентности (ИР) осуществлялась с помощью расчета индекса HOMA-IR. Определяли уровень вазоактивных эндотелиальных медиаторов – эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана В<sub>2</sub>, 6-кетопроستاгландина (6-кето-ПГ) и метаболита оксида азота (NO). Из инструментальных методов исследования исходно и на фоне 24-недельной терапии проводились суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование СА с определением толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) и наличия атеросклеротического поражения, эхокардиография с определением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индексированной к идеальной площади поверхности тела, параметров диастолической функции ЛЖ, в том числе с использованием метода тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД).

Для анализа диастолической функции (ДФ) ЛЖ применяли традиционные доплеровские показатели трансмитрального потока (ТМП). Рассчитывали общепринятые показатели для трансмитрального доплеровского потока максимальную скорость в период раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). За нарушение ДФ считали отношение  $E/A < 0,8$  и  $> 1,5$ ,  $IVRT > 90$  мс,  $DT > 220$  мс.

Оценка ДФ также проводилась с использованием ТМД из апикальной области с установлением контрольного объема в области фиброзного кольца митрального клапана со стороны межжелудочковой перегородки (МЖП) и боковой стенки ЛЖ.

Анализ показателей ТМД включал измерение их пиковых скоростей: Em, Am, отношения Em/Am в области митрального кольца от двух стенок – МЖП и боковой стенки ЛЖ. Для анализа брали среднюю величину измерений трех сердечных циклов. Критериями диастолической дисфункции (ДД) при анализе тканевых доплерограмм митрального кольца считали  $Em < 8$  см/с, отношение  $Em/Am < 1$ ,  $E/Em$  бок  $> 10$ . Рассчитывалось также среднее значение для Em и E/Em от фиброзного кольца в области МЖП и от фиброзного кольца в области боковой стенки ЛЖ – Em average (Em av.) и E/Em average (E/Em av.).

Для сравнительного анализа содержания в крови маркеров функции эндотелия была сформирована группа контроля из 20 здоровых, некурящих добровольцев, которым планировалось определение уровня ЭТ-1, метаболитов NO, тромбоксана В<sub>2</sub>, 6-кето-ПГ. Полученные результаты принимались за норму.

**Результаты**

В ходе скрининга лишь 7 пациентов, соответствующих критериям включения, были набраны в условиях кардиологического стационара. Остальные больные были скринированы на уровне поликлинического звена: 19 – на амбулаторном приеме у кардиолога и 34 – на амбулаторном приеме у терапевта. Вместе с тем часть включенных пациентов, скринированных на приеме у терапевта, обратились за медицинской помощью по проблемам, не связанным с ССЗ, и не были осведомлены о наличии у них метаболических нарушений и АГ.

При анализе исходных данных СМАД (табл. 1, 2) в дневные часы среднее САД (САД ср.) составило  $133,15 \pm 12,73$  мм рт. ст., среднее ДАД (ДАД ср.) –  $82,93 \pm 7,77$  мм рт. ст., в ночное время –  $123,64 \pm 14,89$  и  $74,83 \pm 9,22$  мм рт. ст. соответственно.

Однако зарегистрированы повышенные значения показателя нагрузки давлением, оцениваемые по индексу времени (ИВ) САД и ДАД в дневные (САД дн.) и ночные часы (ДАД н., САД н.). В дневные часы в среднем ИВ САД составил  $35,11 \pm 27,48\%$ , ИВ ДАД –  $29,09 \pm 24,87\%$ , в ночное время ИВ САД –  $56,23 \pm 35,65\%$ , ИВ ДАД –  $38,73 \pm 29,49\%$ . Вариабельность АД в среднем по группе была нормальной. Среднее значение пульсового АД (ПАД) составило  $49,55 \pm 7,83$  мм рт. ст., прогностически неблагоприятное значение  $ПАД > 53$  мм рт. ст. было выявлено у 20 (34%) человек. У большинства включенных пациентов обнаружены нарушения суточного ритма АД, оцениваемые по показателю суточного индекса. Недостаточная степень ночного снижения АД (нондипперы) была установлена у 50% пациентов, устойчивое повышение ночного АД (найтпиперы) – у 15%, и доля больных с нормальными значениями суточного индекса (дипперы) составила 35% (рис. 1).

Все включенные в исследование пациенты имели то или иное нарушение липидного обмена, так как дислипидемия являлась критерием включения. Повышение уровня ХС ЛПНП отмечалось у 55 (92%) человек, ТГ – у 36 (60%), общего ХС – у всех включенных пациентов. Снижение уровня ХС ЛПВП выявлено у 41 (68%) человека. При этом средний уровень общего ХС составил  $6,36 \pm 0,83$  ммоль/л, ХС ЛПНП –  $4,12 \pm 0,78$  ммоль/л, ХС ЛПВП –  $1,25 \pm 0,34$  ммоль/л, а ТГ –  $1,95 \pm 0,88$  ммоль/л. Курение как фактор риска развития атеросклероза установлено у 16 (27%) больных.

Нарушение углеводного обмена было установлено у 32 (53%) пациентов, из них гипергликемию натощак имели 8 (13%) человек и нарушение толерантности к глюкозе – 24 (40%). Средней уровень глюкозы натощак составил  $5,72 \pm 0,7$  ммоль/л, а постпрандиальный уровень глюкозы –  $7,15 \pm 2,04$  ммоль/л. Увеличение уровня ИРИ натощак зарегистрировано у 28 (46%) пациентов, а через 2 ч после

**Таблица 1. Исходные показатели СМАД в дневные часы у пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60)**

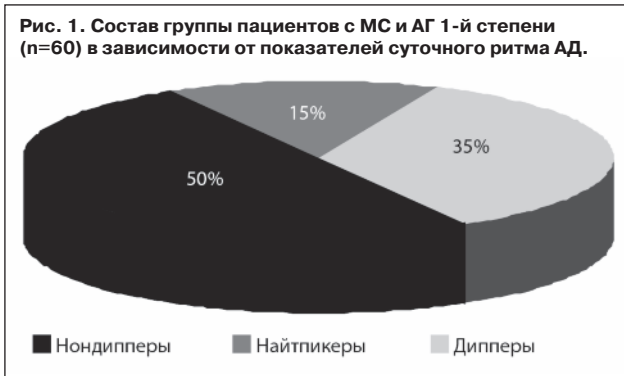
Показатели	M±Std
САД ср., мм рт. ст.	133,15±12,73
ДАД ср., мм рт. ст.	82,93±7,77
ПАД, мм рт. ст.	50,04±8,37
ИВ САД, %	35,11±27,48
ИВ ДАД, %	29,09±24,87
STD САД, мм рт. ст.	13,21±3,14
STD ДАД, мм рт. ст.	10,06±2,62
ЧСС, уд/мин	79,23±9,31

**Примечание.** ЧСС – частота сердечных сокращений, STD – вариабельность АД.

**Таблица 2. Исходные показатели СМАД в ночные часы у пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60)**

Показатели	M±Std
САД ср., мм рт. ст.	123,64±14,89
ДАД ср., мм рт. ст.	74,83±9,22
ПАД, мм рт. ст.	49,89±9,38
ИВ САД, %	56,23±35,65
ИВ ДАД, %	38,73±29,49
STD САД, мм рт. ст.	12,42±4,02
STD ДАД, мм рт. ст.	9,89±2,67
ЧСС, уд/мин	68,47±10,08

Рис. 1. Состав группы пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60) в зависимости от показателей суточного ритма АД.



нагрузки глюкозой – у 36 (60%). Средний уровень ИРИ натощак составил 15,43 (10,88; 21,17) мкМЕ/мл, через 2 ч после нагрузки глюкозой – 31,75 (14,00; 59,7) мкМЕ/мл. Значение индекса HOMA-IR > 2,5, являющееся косвенным признаком наличия ИР, установлено у большинства включенных пациентов – у 31 (52%) человека и в среднем составило 2,9 [1, 3–5].

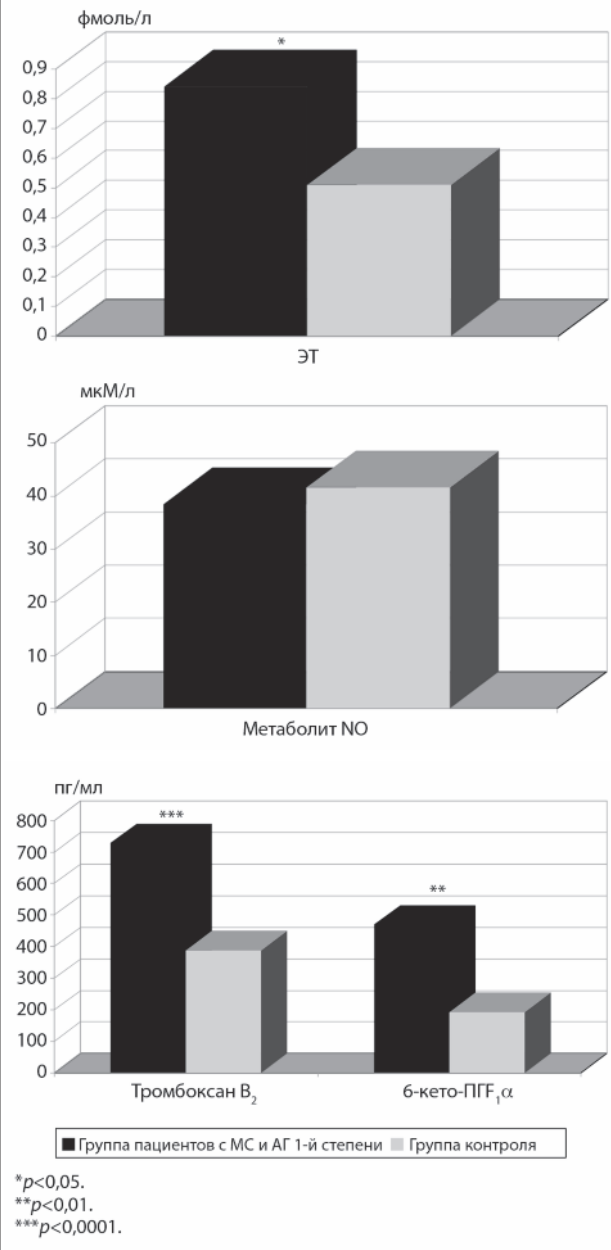
При анализе уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов до начала терапии у пациентов с МС и АГ 1-й степени были установлены значимые различия большинства показателей с группой контроля (рис. 2).

Средний уровень ЭТ-1 в сыворотке крови пациентов, включенных в исследование, достоверно превышал уровень ЭТ-1 в группе контроля и составил 0,84 (0,65; 1,01) фмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень метаболитов NO в среднем составил 38,45 (32,61; 50,23) мкМ/л и значимо не отличался от группы контроля. Уровни тромбосана  $V_2$  и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$  достоверно были выше по сравнению с группой контроля и составили 727,64 (592,38; 850,5) пг/мл ( $p < 0,0001$ ) и 470,6 (375,32; 807,6) пг/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Был установлен ряд взаимосвязей уровня вазоактивных медиаторов с некоторыми показателями углеводного обмена, параметрами СМАД, ТИМ СА и показателями, отражающими структурно-функциональное состояние ЛЖ. При анализе показателей, отражающих эндотелиальную дисфункцию, наибольшее количество корреляционных взаимосвязей было выявлено для ЭТ-1, тромбосана  $V_2$  и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ . Наименьшее их количество было характерно для метаболита NO, который достоверно коррелировал с возрастом ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и рядом показателей СМАД. Уровни ЭТ-1, тромбосана  $V_2$  и 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$  значимо коррелировали с некоторыми показателями углеводного обмена: уровнем ИРИ натощак ( $r = 0,37$ ,  $r = 0,4$ ,  $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$  соответственно) и уровнем ИРИ через 2 ч после нагрузки глюкозой ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,52$ ,  $r = 0,51$ ;  $p < 0,01$  соответственно). С индексом ИР (HOMA-IR) выявлена достоверная взаимосвязь у ЭТ-1 ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ) и тромбосана  $V_2$  ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружены корреляционные связи эндотелиальных медиаторов с рядом показателей СМАД, отражающих тяжесть АГ: у ЭТ-1 с САД дн., дневным ИВ САД, STD ДАД в дневные часы ( $r = 0,29$ ,  $r = 0,36$ ,  $r = 0,4$ ;  $p < 0,05$  соответственно); у тромбосана  $V_2$  с САД дн., дневным ИВ САД, ПАД в дневные и ночные часы ( $r = 0,25$ ,  $r = 0,27$ ,  $r = 0,31$ ,  $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$  соответственно); у 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$  с ночным ПАД, ИВ САД дн. ( $r = 0,39$ ,  $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$  соответственно); у метаболита NO: с дневным ИВ САД, ПАД в дневное и ночное время ( $r = 0,28$ ,  $r = 0,28$ ,  $r = 0,37$ );  $p < 0,05$  соответственно.

Выявлены высокодостоверная взаимосвязь уровня ЭТ-1 и показателя ТИМ ср. ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) и взаимосвязь слабой силы – тромбосана  $V_2$  и ТИМ ср. ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Взаимосвязи средней силы были установлены между структурно-функциональными показателями ЛЖ и уровнем вазоконстрикторов. Обнаружена корреляция уровня

Рис. 2. Сравнение уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов у пациентов с МС и АГ 1-й степени (n=60) и группы контроля (n=20).



ЭТ-1 с индексом ММЛЖ – ИММЛЖ ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и уровня тромбосана с показателем  $E/A^*$  ( $r = -0,36$ );  $p < 0,05$ . Отмечена прямая взаимосвязь уровня вазоконстрикторов с антропометрическими показателями. Уровень ЭТ-1 достоверно коррелировал с ОТ ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), уровень тромбосана  $V_2$  – с ОТ и ИМТ ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$  соответственно); табл. 3.

Утолщение комплекса итима–медиа общей СА (ОСА) обнаружено у 1/3 обследованных пациентов. Среднее значение ТИМ правой ОСА составило  $0,801 \pm 0,212$  мм, ТИМ левой ОСА –  $0,809 \pm 0,19$  мм, ТИМ ср. –  $0,805 \pm 0,27$  мм. Показатель ТИМ > 0,9 мм зарегистрирован в правой ОСА у 17 (28%) пациентов, в левой ОСА – у 12 (20%), ТИМ ср. более 0,9 мм – у 21 (35%). У 30% обследованных больных выявлены атеросклеротические бляшки СА, максимальный стеноз – 35%.

Были проанализированы взаимосвязи показателя ТИМ, который является маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Отмечались корреляции

\*E/A – соотношение пиков Е к А, параметр, характеризующий диастолическую функцию ЛЖ.

**Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов и основных клинико-функциональных показателей у пациентов с МС и АГ 1-й степени**

Показатели	ОТ	ИМТ	ИРИ натощак	ИРИ постпран.	НОМА-IR	САД дн.	ИБ САД дн.	ПАД дн.	ПАД н.	ТИМ ср.
ЭТ	0,33*	–	0,37*	0,43*	0,33*	0,29*	0,36*	–	–	0,54***
NO	–	–	–	–	–	–	-0,28*	-0,28*	-0,37*	–
Тромбоксан В <sub>2</sub>	0,37*	0,3*	0,4*	0,52**	0,39*	0,25*	0,27*	0,31*	0,26*	0,29*
6-кето-ПГФ <sub>1α</sub>	–	–	0,39*	0,51**	–	–	-0,37*	–	-0,39*	–

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

**Таблица 4. Взаимосвязи ТИМ с основными клинико-функциональными показателями у пациентов с МС и АГ 1-й степени**

Показатели	r	p
Возраст	0,64	0,01
Длительность АГ	0,43	0,027
ОТ	0,37	0,014
ХС ЛПВП	-0,4	0,024
ТГ	0,55	0,002
ИРИ постпрандиальный	0,32	0,015
ЭТ	0,45	0,005
САД дн.	0,61	0,015
ИБ САД дн.	0,48	0,04
ИБ САД н.	0,42	0,01
ИБ ДАД н.	0,4	0,008
STD САД дн.	0,41	0,021
ОТС	0,39	0,04
IVRT	0,32	0,036
DT	0,41	0,011
Em sept.	-0,44	0,028
Em/Am sept.	-0,42	0,007
Em lat.	-0,4	0,033

ляции ТИМ с возрастом, длительностью АГ, рядом параметров СМАД и некоторыми показателями липидного обмена. Обнаружены положительная достоверная связь между ТИМ и уровнем ТГ ( $r=0,55$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательная связь между ТИМ и концентрацией ХС ЛПВП ( $r=-0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Были выявлены взаимосвязи с выраженностью висцерального ожирения ( $r=0,37$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем ИРИ через 2 ч нагрузки глюкозой ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечена прямая достоверная взаимосвязь ТИМ с уровнем ЭТ-1 в плазме крови ( $r=0,45$ ;  $p < 0,01$ ). Корреляции средней силы были выявлены между ТИМ и структурными характеристиками ЛЖ и некоторыми показателями, отражающими диастолическую функцию сердца. Данные представлены в табл. 4.

При оценке структурных показателей миокарда ГМЛЖ обнаружена у значимой части (40%) обследованных пациентов. Средние значения ИММЛЖ, рассчитанные по формуле ASE, составили  $103,52 \pm 26,37$  г/м<sup>2</sup>. Средние значения объема левого предсердия, индексированного к площади поверхности тела, составили  $34,6 \pm 16,37$  мл/м<sup>2</sup>. Увеличение данного показателя в целом по группе выявлено у 25% пациентов ( $n=15$ ).

ДД ЛЖ, оцениваемая с помощью метода импульсно-волновой доплерэхокардиографии трансмитрального диастолического потока (ТМДП), была выявлена у большей части обследованных пациентов. Патологические величины показателя Е/А были отмечены у 34% больных ( $n=21$ ), при этом средние значения состави-

ли  $1,09 \pm 0,34$ . Увеличение показателя IVRT наблюдалось в 87% случаев ( $n=52$ ), и его величина в среднем была патологической –  $106,75 \pm 16,34$  мс, DT – в 30% ( $n=18$ ), в среднем составило  $205,83 \pm 45,7$  мс. При оценке методом ТМД ДД была обнаружена у 85% пациентов ( $n=51$ ). Средние значения параметров, отражающих диастолическую функцию МЛЖ, были патологически изменены и составили: Em sept. –  $7,63 \pm 2,05$  см/с, E/Em sept. –  $10,07 \pm 2,65$ , Em/Am sept. –  $0,77 \pm 0,19$ , Em lat. –  $9,59 \pm 3,03$  см/с, E/Em lat. –  $8,42 \pm 3,56$ , Em/Am lat. –  $1,07 \pm 0,44$ . В целом по группе средние показатели Em av. и E/Em av. составили  $8,43 \pm 2,55$  и  $9,05 \pm 3,13$  см/с соответственно.

### Обсуждение

Большая часть включенных в исследование пациентов считали себя «здоровыми» и не были информированы о наличии у них нарушений липидного, углеводного обмена, а также повышенного АД. Наличие признаков абдоминального ожирения расценивалось обследованными лицами как «физиологическая норма». У 57% пациентов была впервые диагностирована АГ 1-й степени. По данным исследования ЭССЕ-РФ, осведомленность населения Российской Федерации о наличии у них АГ составляет в среднем 70%, а контролируют АД лишь 1/3 женщин и 14,4% мужчин [7]. АГ является изолированной нозологией, но редко существует отдельно от других факторов риска ССЗ и ССО. Так, результаты Фре-



мингемского исследования показали, что АГ изолированно протекает менее чем у 20% больных [8]. Вместе с тем у пациентов с МС наличие АГ является патогенетически обусловленным, а также следствием ИР, компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) и сформировавшейся эндотелиальной дисфункции. В условиях ИР нарушается функция эндотелия, который является одним из главных органов-мишеней при ИР. В нашей работе проводилось определение уровня эндотелиальных вазоактивных медиаторов как маркеров эндотелиальной дисфункции. Пациентов с МС по сравнению с группой контроля, куда вошли здоровые добровольцы, отличали повышенные уровни вазоконстрикторов – тромбксана В<sub>2</sub> и ЭТ-1. Уровень метаболитов мощного вазодилатора NO в исследуемой группе существенно не отличался от группы контроля, а концентрация 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> в группе МС значимо превышала таковой в группе здоровых лиц. В литературе имеются данные, свидетельствующие, что для пациентов с МС характерен повышенный уровень вазоконстрикторов [9]. В клинических исследованиях повышенная концентрация ЭТ-1 и тромбксана В<sub>2</sub> определялась в плазме крови людей с ожирением и у пациентов с СД [10–12], при этом показано, что адипоциты тучных людей способствуют высвобождению ЭТ-1 в 2,5 раза больше, чем адипоциты лиц с нормальной МТ [13]. С другой стороны, при определении уровня вазодилаторов у пациентов с ИР в ряде работ выявлено его снижение, а в других – нормальный или повышенный уровень последних [14, 15]. Такие противоречивые данные могут быть обусловлены разной степенью выраженности дисфункции эндотелия. В исследовании российских ученых продемонстрированы значимые различия в выработке вазодилаторов у тучных лиц в зависимости от степени ожирения. Так, у пациентов с избыточной МТ выявлен высокий уровень метаболитов NO, нарастание степени ожирения сопровождалось достоверным снижением концентрации последнего [16]. У больных с МС без СД еще сохраняются механизмы компенсации, за счет которых увеличивается продукция вазодилаторов, в частности NO, как в ответ на повышенную выработку вазоконстрикторов, так и активацию свободнорадикальных процессов. С течением времени и усилением ИР, с развитием новых патологических состояний компенсаторные механизмы истощаются и повышенный уровень вазодилаторов постепенно снижается, в итоге становясь ниже нормальных значений [17]. Этим можно объяснить результаты, полученные в нашей работе. Нормальный уровень метаболитов NO у пациентов с МС, возможно, обусловлен сохранной компенсаторной реакцией эндотелия. Повышение базальной концентрации 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, очевидно, является также компенсаторным механизмом, направленным на усиление вазодилатации в ответ на высокие уровни вазоконстрикторов – ЭТ-1 и тромбксана В<sub>2</sub>.

Несмотря на удовлетворительное самочувствие (большинство субъективно не ощущали повышенных цифр АД), около 1/3 обследованных пациентов с МС уже имели ПОМ, что, как известно и доказано множеством исследований, значительно повышает риск развития ССО [18]. Так, в 1/3 случаев выявлялись признаки субклинического атеросклероза: у 30% – атеросклеротические бляшки СА, у 35% – увеличение ТИМ СА. Ряд исследований подтверждает достаточно высокую встречаемость субклинического атеросклероза среди взрослого населения, которая составляет в среднем 35–40% [19]. Доказано, что даже при отсутствии клинических проявлений наличие атеросклеротического поражения СА увеличивает риск развития ССО [20]. Нами был проведен корреляционный анализ в отношении показателя ТИМ СА. Были выявлены положительные взаимосвязи средней силы для ТИМ СА с возрастом, длительностью АГ, рядом параметров СМАД. По мнению многих авторов, возраст является одним из ведущих факторов, определяющих увеличение

ТИМ СА. Ассоциация АГ с увеличением ТИМ СА также показана во многих работах. Так, в исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study) убедительно доказана связь САД и ПАД с ТИМ у пациентов с АГ и умеренной гиперхолестеринемией [21]. Ожидаемые корреляции ТИМ были отмечены с показателями липидного обмена: отрицательные – с уровнем ХС ЛПВП, положительные – с уровнем ТГ. Представляют интерес выявленные положительные взаимосвязи ТИМ с выраженностью висцерального ожирения, уровнем постприандиального ИРИ, а также с концентрацией ЭТ-1. Установлено, что по мере увеличения ИМТ достоверно усиливается взаимосвязь последнего с ТИМ СА. В работах S.Hank Juo и соавт. было показано, что у молодых людей ТИМ ОСА больше в тех случаях, когда имеют место компоненты МС, такие как ожирение и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [22]. В исследовании R.Kawamoto и соавт. с участием 918 больных было установлено, что увеличение риска возникновения атеросклеротического поражения сосудов при СД и МС связано не с гипергликемией, как считалось ранее, а с ГИ. Показана тенденция к увеличению показателя ТИМ у пациентов с ГИ в зависимости от ее уровня и наличия НТГ [23]. В ряде работ показано, что изолированная ГИ не увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, однако этот риск возрастает при сочетании ГИ и гипертриглицеридемии [24]. Установленные в нашем исследовании достоверные взаимосвязи ТИМ СА как с уровнем ИРИ, так и ТГ у больных с МС подтверждают взаимное влияние ГИ и гипертриглицеридемии на развитие и потенцирование атеросклеротического процесса.

Исходно признаки ГМЛЖ, оцениваемые по показателю ИММЛЖ, были выявлены практически у 1/2 (40%) обследованных пациентов. Известно, что определение ГМЛЖ является неотъемлемым параметром для стратификации риска пациентов с АГ, а ее наличие – значимым прогностически неблагоприятным фактором развития ССО и смертности [6]. Важно отметить, что включенные в исследование пациенты имели 1-ю степень АГ, однако практически каждый второй уже имел признаки ГМЛЖ, что может быть обусловлено, по нашему мнению, негативным вкладом метаболических нарушений, таких как ИР и ГИ. Данная гипотеза находит подтверждение в ряде экспериментальных и клинических исследований. В GUBBIO Study подгруппа лиц с МС характеризовалась более высоким показателем ИММЛЖ и более высокой распространенностью ГМЛЖ (54,2% vs 25,4% соответственно) по сравнению с подгруппой лиц без МС [25]. Независимая ассоциация МС с ГМЛЖ и субклиническим атеросклерозом была доказана в работах С.Cuspidi и соавт., которые показали, что в общей популяции МС увеличивает риск развития ГМЛЖ более чем в 2,5 раза по сравнению с лицами без метаболических нарушений и абдоминального ожирения [26].

## Заключение

Таким образом, результаты нашей работы продемонстрировали высокую частоту ПОМ у пациентов с МС и АГ 1-й степени, что многократно потенцирует риск развития ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и СД, а также риск ССО. Большинство больных с МС и АГ 1-й степени не осведомлены об имеющихся у них нарушениях и не обращаются за медицинской помощью ни к терапевтам, ни к кардиологам, считая себя «здоровыми людьми», а в реальности относятся уже к группе лиц высокого риска ССО. Необходимо увеличивать информированность населения о негативном влиянии абдоминального ожирения, дислипидемии, АГ, даже 1-й степени. Именно на такой когорте пациентов с МС и АГ 1-й степени наиболее эффективно могут быть реализованы мероприятия не только по вторичной, но и первичной профилактике ССЗ, что является одной из приоритетных задач здравоохранения.

## Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиол. вестн. 2015. X (1): 3–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiol. vestn. 2015. X (1): 3–30. [in Russian]
2. Ferrara LA, Guida L, Ferrara F et al. Cardiac structure and function and arterial circulation in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 2007a; 21 (9): 729–35.
3. Viazzi F, Leoncini G, Parodi D et al. Impact of Target Organ Damage Assessment in the Evaluation of Global Risk in Patients with Essential Hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S89–S91.
4. Шарипова Г.Х. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Sharipova G.Kh. Osobennosti porazheniia organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v zavisimosti ot nalichiiia i otсутstviia metabolicheskogo sindroma. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
5. Cuspidi C, Meani S, Valerio C et al. Age and target organ damage in essential hypertension: role of the metabolic syndrome. *Am J Hypertens* 2007; 20 (3): 296–303.
6. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению МС (2-й пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика (Прил. 2). 2009; 7 (6). / Rekomendatsii ekspertov VNOK po diagnostike i lecheniiu MS (2-i peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika (Pril. 2). 2009; 7 (6). [in Russian]
7. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. / Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
8. Stoks JI, Kannel WB, Wolf PA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 1): 1–13.
9. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. *Int J Hypertens* 2013; 2013: 230868. DOI: 10.1155/2013/230868. Epub 2013 Mar 20.
10. Morise T, Takeuchi Y, Kawano M et al. Increased plasma levels of immunoreactive endothelin and von Willebrand factor in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18 (1): 87–9.
11. Da Silva AA, Kuo JJ, Tallam LS, Hall JE. Role of endothelin-1 in blood pressure regulation in a rat model of visceral obesity and hypertension. *Hypertension* 2004; 43 (2): 383–7.
12. Graziani F, Biasucci LM, Cialdella P et al. Thromboxane production in morbidly obese subjects. *Am J Cardiol* 2011; 107 (11): 1656–61.
13. Van Harmelen V, Eriksson A, Åström G et al. Vascular peptide endothelin-1 links fat accumulation with alterations of visceral adipocyte lipolysis. *Diabetes* 2008; 57 (2): 378–86.
14. Tessari P, Cecchet D, Artusi C et al. Roles of insulin, age, and asymmetric dimethylarginine, on nitric oxide synthesis in vivo. *Diabetes* 2013; 62 (10): e24–e24.
15. Caimi G, Hopps E, Montana M et al. Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6 (3): 132–5.
16. Куршаков А.А. Инсулинорезистентность и оксид азота на ранней стадии метаболического синдрома. Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова. 2009; 2/1 (31): 125–9. / Kurshakov A.A. Insulinorezistentnost' i oksid azota na rannei stadii metabolicheskogo sindroma. Vestn. Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii im. I.I.Mechnikova. 2009; 2/1 (31): 125–9. [in Russian]
17. Блинова Н.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. Влияние амлодипина и atorvastatina на вазоактивные медиаторы эндотелия у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 37–43. / Blinova N.V., Masenko V.P., Chazova I.E. Effects of amlodipine and atorvastatin on endothelial vasoactive mediators in patients with metabolic syndrome. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 37–43. [in Russian]
18. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (25): 50–103.
19. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11. / Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zaboolevanii v Rossiiskoi populatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovaniia ESSE-RF. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11. [in Russian]
20. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P et al. 34th Bethesda Conference: Task force # 1-Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1863–74.
21. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
22. Hank Joo S, Lin H, Rundek T et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study. *Stroke* 2004; 35: 2243–7.
23. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14 (2): 78–85.
24. Fontbonne A, Eschwège E, Cambien F et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32 (5): 300–4.
25. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the GUBBIO Study. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (10): 795–801.
26. Cuspidi C, Sala C, Lonati L et al. Metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis in hypertension: a gender-based study. *Blood Press* 2013; 22 (3): 138–43.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Блинова Наталья Владимировна** – лаб.-исследователь отд. гипертензии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

**Жернакова Юлия Валерьевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Чазова Ирина Евгеньевна** – acad. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК

**Ощепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. координации и мониторинга научных программ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК