

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Косыбаева А.Е.,¹ Choudhary S.,¹ Погуляева И.В.,¹
Кожамбердиева Д.А.,² Батирова С.Ф.¹

1–Карагандинский государственный медицинский университет

2–Казахский медицинский университет непрерывного образования

Резюме. Статья посвящена анализу данных литературы с изучением современных представлений о метаболическом синдроме. Высокий риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии придает метаболическому синдрому особое медико-социальное значение. Наличие метаболического синдрома ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Распространенность метаболического синдрома высока и в Казахстане – у 38,5% населения. Ожирение – одно из распространенных мультифакториальных нозологии, развивающимся при кооперации воздействия множества экзогенных и генетических факторов. Анализ данных показал, что генетические факторы являются причиной развитие ожирение в 40-70% случаев. За последние двадцать лет существовало 2 базовых подхода к определению роли наследственных факторов в развитии первичных заболеваний и состояний – поиск генов-кандидатов и выявление предрасполагающих генетических вариации. Выявление геномных вариаций является весомо новой исследовательской стратегией. Целью данного подхода служит скрининг всего генома для обнаружения генетических вариаций. В работах последних десятилетий установлена высокая корреляция между изменениями свойств мембран форменных элементов крови и характеристиками гомеостаза клеток внутренних органов. Такая общность строения позволяет предположить, что этот механизм имеет универсальное значение, но, безусловно, с учетом особенностей строения клеточных мембран поскольку липидные структуры мембран разных органов несколько отличаются между собой. То есть, данные об изменении проницаемости мембран эритроцитов могут с определенной достоверностью рассматриваться как показатель общей клеточной проницаемости и состояния организма в целом. Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии в республике делает проблему изучения новых патогенетических механизмов развития патологии и оптимизацию лечебно-профилактических мероприятий при метаболическом синдроме особенно актуальными.

Введение. Метаболический синдром (МС) в настоящее время по своей медико-социальной значимости, обусловленной высокой частотой и продолжающимся ростом распространенности, тесной корреляцией с развитием кардиоваскулярных событий, является одной из актуальных

клинических проблем медицины [1-3]. МС является мощным фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с сердечно-сосудистой и общей смертностью. Так, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3-4 раза выше, смертность от ИБС, инсульта выше, чем в 3 раза, все причины смерти в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [8,9]. Несмотря на то, что МС является значимым фактором риска развития ССЗ, выявление МС до настоящего времени не стало распространенным методом оценки риска сердечно-сосудистой патологии, нет единых подходов к диагностике МС, в критериях МС имеются несколько несогласованных позиций, отсутствуют протоколы диагностики и ведения пациентов с МС в нашей стране.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось изучить современные представления о метаболическом синдроме для формулирования дальнейших научных поисков по данной проблеме.

Материал исследования - аналитический обзор научных данных за последние 10 лет по проблеме исследования метаболического синдрома; систематизация имеющихся материалов. Методы исследования – теоретический, методологический, организационный, построение научной гипотезы.

Результаты исследования и их обсуждение. По современным данным принято указывать, что в 1988 г. G. Reaven ввел термин «синдром X» или «метаболический синдром», включающий в себя гиперинсулинемию, тканевую инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и артериальную гипертензию (АГ). Однако рассмотрение проблемы МС началось значительно раньше. В 1966 г. J. Samus предложил выявить взаимосвязь между развитием СД 2 типа, гипергликемии и подагры. Впоследствии, подобный вид нарушения он назвал метаболический трисиндром (*trisyndromemetabolique*). В 1968 г. Н. Mehnert и Н. Kuhlmann описали взаимосвязь факторов, приводящих к обменным нарушениям при АГ и СД, и ввели понятие «синдром избытка». В 1980 г. М. Henefeld и W. Leonhardt подобный вид нарушений стали описывать как МС. Несколько авторов (Christlieb A.R. et al., 1985; Modan M. et al., 1985; Landsberg L., 1986; Ferranini E. et al., 1987; Lithell H. et al., 1988) в конце 1980-х годов независимо друг от друга отметили взаимосвязь между развитием у пациентов АГ, гиперлипидемии, ИР и ожирения. После чего в 1989 г. г. N. Kaplan показал, что у большинства пациентов с этим синдромом преобладает церебральное ожирение. Предложенный им термин «смертельный квартет» характеризовал клиническую картину метаболических нарушений. В современной литературе наиболее употребляемым термином является «метаболический синдром». Нередко вместо этого синдрома используют в качестве синонима термин «синдром инсулинорезистентности», учитывая ведущий патогенетический механизм его развития.

В критериях МС существовало несколько несогласованных позиций. Например, в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. диагностическим уровнем АГ являлись значения артериального давления (АД) > 160/95 мм рт. ст., в руководствах Национальной Образовательной Программы Соединенных Штатов Америки (США) по холестерину третьего пересмотра (NCEPATRII) используется уровень АД > 130/85 мм рт. ст. В рекомендациях ААСЕ включались гиперкоагуляция, поликистоз яичников, дисфункция эндотелия как дополнительные критерии, чего не было в 2-х других рекомендациях. Микроальбуминурии отводилась роль основного (ВОЗ, 1998) или дополнительного диагностического критерия (ААСЕ, 2002). Гиперурикемия, отнесенная к основным диагностическим критериям ААСЕ, 2002, отсутствовала в двух других рекомендациях. Имелись некоторые различия и по определению нарушений углеводного обмена [24].

Сам диагноз «метаболический синдром» в Международной классификации заболеваний-10 (МКБ) (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрифицированы лишь эссенциальная АГ – код 110 и ожирение – код E 66.9. При постановке диагноза используется двойная кодировка (110 и E 66.9) в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место и в диагностических заключениях описываются все составляющие данного синдрома.

Ожирение - одно из распространенных мультифакториальных нозологий, развивающимся при кооперации воздействию множества экзогенных и генетических факторов. Анализ данных среди родственников и близнецов показал, что генетические факторы являются причиной развитие ожирение в 40-70% случаев. За последние двадцать лет существовало 2 базовых подхода к определению роли наследственных факторов в развитии первичных заболеваний и состояний - поиск генов-кандидатов и выявление предрасполагающих генетических вариации. Выявление геномных вариаций является весомо новой исследовательской стратегией. Целью данного подхода служит скрининг всего генома для обнаружения генетических вариаций (основная часть которых сопряжена с точечной заменой отдельных нуклеотидов, известных как *single nucleotide polymorphisms* (SNPs)), ассоциированных с присутствующими у данного лица симптомами/заболеваниями. Изучение геномных ассоциации не связаны с определением родственных взаимосвязей, что позволяет значительно расширить изучаемые группы популяции, по сравнению с типичными генетическими исследованиями среди родственников.

Новейший подход предоставляет возможность добиться значительного успеха в генетике ожирения, связанного с открытием 2-х независимых исследований гена FTO, ассоциированного с ожирением и массой жира (*fat mass and obesity associated gene*). Первое из этих открытий (Fraying T.M. с соавт.) было посвящено анализу геномных ассоциации при СД 2 типа. Была показана значимая положительная ассоциация группы распространенных SNPs в пределах одного интрона гена FTO с СД 2 типа, причем, связь была

опосредована индексом массы тела. Во втором исследовании, проведенном Scureti A. и соавт. включавшем более 4 тысяч сардинцев, также была показана выраженная ассоциация вариаций гена FTO с индексом массы тела (ИМТ), позднее подтвержденная среди американцев европейского и латиноамериканского происхождения.

В дальнейшем, множественными генетическими исследованиями роли FTO как гена предрасположенности к развитию ожирения у лиц европейской расы была удостоверена. Кроме выявления взаимосвязи ИМТ и повышенным риском развития избыточной массы тела и ожирения, была обнаружена ассоциация SNPs FTO с такими характеристиками ожирения, как уровень лептина, масса подкожного жира, общая масса жировой ткани, окружность талии и бедер. Значительную важность FTO как гена предрасположенности к развитию ожирения было предположено в исследовании геномных ассоциации, сравнивающим 487 молодых пациентов, имеющих морбидное ожирение, с 442 здоровыми лицами с нормальной массой тела. Из 440000 исследованных SNPs, было выделено лишь 15 (6 из них – в пределах гена FTO), достигших значимой ассоциации с данной патологией. Из этих 15-ти, только 6 SNPs располагающихся в гене FTO, в дальнейшем показали ассоциацию с ожирением в исследовании семей, имеющих хотя бы одного тучного ребенка. Воздействие гена FTO на ИМТ и риски формирования ожирения или избыточной массы тела достаточно умеренное, однако, относительно постоянное в ряде исследований, проводимых среди европейцев. Так, гомозиготы по неблагоприятной аллели имеют массу тела на 3-4 кг больше и в 1,6 раз больший риск развития ожирения по сравнению с лицами, не унаследовавшими неблагоприятную аллель. Значимость данного гена не должно быть недооценено, несмотря на умеренный эффект полиморфизма FTO. Выявляемость аллелей риска гена FTO в европейской расе достаточно высока: около 63% популяции имеют хотя бы одну неблагоприятную аллель и 16% являются гомозиготами по ней. Более того, популяционный риск ожирения, связанный с геном FTO, составляет около 20%, что сравнимо с соответствующим показателем гена TCF7L2 в отношении развития СД 2 типа. Таким образом, допускается предположение, что около 20% случаев ожирения среди европейской расы можно было предотвратить путем нейтрализации негативного воздействия неблагоприятной аллели FTO. Риск развития избыточной массы тела, связанный с полиморфизмом гена FTO, составляет около 13%. Вышеперечисленные риски демонстрируют, какой процент ожирения/ избыточной массы тела можно предугадать, обладая информацией об индивидуальных генотипах по гену FTO. Тем не менее, присутствие неблагоприятной аллели FTO не означает обязательного развития ожирения/ избыточной массы тела у данного человека, так как данная предрасположенность может быть нивелирована под действием физических нагрузок.

Нет сомнений, что основная масса генов, выявляющих наследственную предрасположенность к развитию ожирения, еще не открыта. В настоящее

время мы вступили в новую эпоху изучения генетических детерминант развития распространенных хронических заболеваний, в том числе ожирения.

Ford E.S. и Шалхарова Ж.С. отмечают, распространенность МС имеет прогрессивную тенденцию, принимая характер эпидемии, и встречается в среднем у каждого третьего взрослого человека среди населения различных стран. Данные ВОЗ показывают, что 65% населения мира живет в странах, где избыточный вес и ожирение убивают больше людей, чем недостаточный вес. Как избыточный вес, так и ожирение являются основными факторами риска ССЗ, в частности заболеваний сердца и инсульт, и диабет.

Международная федерация диабета сообщает, что по состоянию на 2011 год 366 миллионов человек страдают от диабета; по прогнозам, к 2030 году этот показатель возрастет более чем до полумиллиарда (около 552 млн. человек). 80% людей с диабетом живут в развивающихся странах, а в 2011 году диабет вызвал 4,6 миллиона смертей и около 78 000 детей были диагностированы с СД 2 типа.

Внутри стран распространенность также варьируется в зависимости от этнической принадлежности. В Национальном опросе по исследованию состояния здоровья и питания III (NHANES III) показатель распространенности по возрасту был на 30-40% выше у людей мексиканского происхождения, чем у лиц белого и афро-американского происхождения. По данным ВОЗ, также была выявлено увеличение распространения МС в зависимости от возраста больных (рис.).

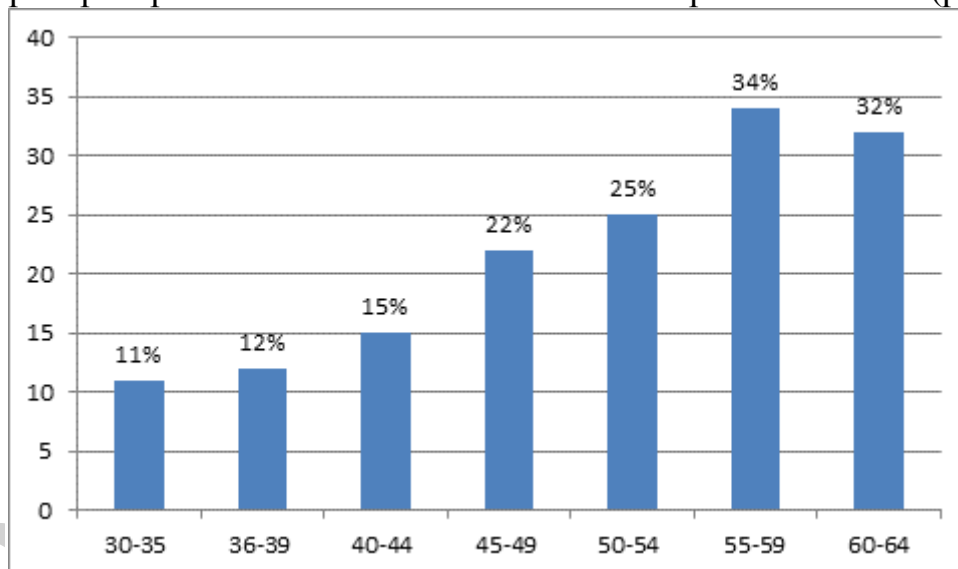


Рис. - Распространенность МС в зависимости от возрастного периода (ВОЗ)

Проблема МС актуальна и в Республике Казахстан (РК). Распространенность МС по критериям IDF (2005) согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Туркестанском регионе Южно-Казахстанской области, составляет 38,5% среди казахов и 42,1% среди узбеков [3]. Актуальность проблемы данного симптомокомплекса подчеркивается в проекте консенсуса по диагностике и ведению МС в РК [2]. Наряду с этим, распространенность ССЗ в РК также остается на высоком уровне, выявлено, что 12% экономически активного населения страны

страдает ССЗ, при этом официальные статистические данные считаются заниженными [1]. Высокий риск развития ИБС, СД 2 типа, ИР, АГ придает этому синдрому особое медико-социальное значение. Наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности (Isomaa B. et al., 2001; Bjorge T. et al., 2008). По данным Kuopio Ischaemic Disease Risk Factors Study, среди больных с МС риск развития ИБС оказался выше в 2,9-4,2 раза, смертность от ИБС – в 2,6-3,0 раза и смертность от всех причин – в 1,9-2,1 раза по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Гормонально - метаболического сдвига при МС обуславливают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, создающие предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования ряда тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В связи с этим особенно важны клинические исследования, направленные на выявление основных факторов риска возникновения и развития МС [10, 54].

Состояние адаптационных систем организма при МС. Проблема стресса зародилась в 1929 году, но вопреки этому, научное осмысление ее произошло лишь в последние десятилетия, что находит свое отражение как в стремлении к удовлетворению актуальных потребностей общества, так и в развитии современной науки о человеке. Исследование проблемы стресса (психического, эмоционального, производственного, спортивного, космического, военного и др.) с точки зрения современной науки нашла свое отражение в работах, посвященных физиологическим [Меерсон Ф. З., 1981, 1988; Федотов В. М., 1991], биохимическим [Виру А. А., 1981; Панин Л. Е., 1983; Робу А. И., 1989], психофизиологическим и психологическим [Космолинский Ф. П., 1976; Китаев-Смык Л. А., 1983; Бодров В.А., 2001; Щербатых Ю.В., 2006; Ильин Е.П., 2008], клиническим [Горизонтов П. Д., 1976; Короленко Ц. П., 1978] аспектам его проявлений.

Родоначальником теории о стрессе является канадский ученый Ганс Селье. К. И. Погодаев (1976) утверждает: «Стресс как состояние напряжения или перенапряжения процессов метаболической адаптации головного мозга, ведущих к защите или повреждению организма, на разных уровнях его организации посредством единых нейрогуморальных и внутриклеточных механизмов регуляции». В. Л. Марищук (1984, 1995) и др. сообщает, что виды стресса (эмоциональный, боевой, учебный, авиационный, спортивный и др.) выражаются содержанием стресс-фактора. А.А.Welford (1973), характеризует стресс как результат несоответствия возможностей организма и предъявляемых к нему требований.

МС, являясь интеграцией патогенетически взаимосвязанных состояний: ожирения, артериальной гипертензии, нарушения углеводного и липидного обменов, основой которого являются ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия. [14] считает, что в основе перечисленных состояний лежит нарушение адаптационных процессов. Механизмы формирования МС недостаточно изучены. Некоторые из механизмов развития МС, а именно предрасположенность к ИР, являются исторически сложившимися

механизмами адаптации организма к изменению внешней среды (голодание, болезнь) [47]. В.М. Дильман рассматривает позицию адаптационного направления перехода от здоровья к болезни, как процесс снижения приспособляемости организма к окружающей среде. Результатом данного процесса являются истощение и срыв механизмов адаптации.

Урбанизация, употребление высококалорийной пищи, «культура быстрого питания», хронический стресс приводят к изменениям адаптационных процессов, являясь причиной высокой распространенности МС.

Одним из превалирующих симптомов МС является абдоминально-висцеральное ожирение. В настоящее время ожирение рассматривается только с эстетической точки зрения, но также вошло в разряд медицинских проблем. По данным ВОЗ, 30% жителей нашей планеты имеют избыточную массу тела. В результате эпидемиологических исследований было подчеркнуто, что именно абдоминальное ожирение (АО) сопровождается наиболее ярко выраженными метаболическими и клиническими нарушениями. Наибольшая плотность β -адренорецепторов, рецепторов глюкокортикоидов и андрогенов расположены в жировой ткани висцеральной области, имеющая обильную иннервацию и кровоснабжение, что определяет ее высокую метаболическую активность. Ввиду особенностей липоцитов висцеральной жировой ткани при АО возникают и превалируют следующие характерные особенности углеводного и жирового обмена: усиление утилизации глюкозы, активизация липолиза и липогенеза (что приводит к нарастанию уровня свободных жирных кислот) и повышение ИР, компенсируемой гиперинсулинемией [30]. Механизмы развития ожирения полностью не изучены, однако известно, что оно является итогом активизации двух основных процессов: повышение объема жировых клеток вследствие накопления в них липидов без возрастания количества адипоцитов; интенсификация образования жировых клеток из их предшественников — проадипоцитов (Мельниченко Г.А., 2004). В данное время изучены многие аспекты патофизиологии жировой ткани при сахарном диабете: от теории низкой оксигенации в результате гипертрофии адипоцитов, которые приводят к активации воспалительных реакций и эндокринным модификациям, до рассмотрения жировой ткани в качестве гормонпродуцирующей ткани, выделяющей цитокины и гормоны, регулирующие обмен глюкозы липидов и других показателей крови (Hall J.E., daSilva A.A., doCarmo J.M. et al., 2010; Rodrigues T., Matafome P., 2014). Стремительные темпы роста числа больных ожирением привели к тому, что распространенность тесно ассоциированного с ним СД2 типа приняла характер пандемии (Hill J., Wyatt H., et al., 2003). Вполне объяснимо, что люди с избыточным весом и ожирением имеют более высокий риск развития МС, СД2, АГ и ИБС (Shapo L., Pomerleau J., McKee M. et al., 2003); (Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F. et al., 2005). Согласно данным, полученных в Соединенных Штатах, Mokdad и др. (Mokdad A.H, Ford E.S.,

Bowman В.А., 2000), вычислено, что увеличения массы тела на каждый килограмм риск СД 2 типа увеличивается на 9%.

Наряду со степенью ожирения, существует классификация ожирения по типу распределения жировой ткани. Следовательно, ожирение может быть абдоминальным, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, шее и лице, туловище (мужской, или андронидный, тип ожирения), и гипонидным, с преобладанием кумуляции жира на ягодицах и бедрах (женский, или глутеофemorальный, тип ожирения). В соответствии топографии жировой ткани, эти два типа ожирения еще в 1947 г. впервые выделил J. Vague. В его работе особый интерес уделялся тому, что у больных с андронидным типом ожирения (абдоминальным ожирением) чаще развивается СД2 типа и ССЗ (Vague J., Vague P., et al., 1983). Абдоминальный тип ожирения является важнейшим звеном МС, однако в настоящее время, достаточно дискуссионным является вопрос о единых показателях объем талии для определения АО в различных регионах (Alberti K.G., Eckel R.H., et al., 2009).

Показатель ОТ был утвержден как один из ключевых компонентов МС в 2005 году по критериям диагностики МС IDF и АНА/NHLBI (Табл.). Согласно рекомендациям IDF, АО у европеоидов верифицируется при ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин, тем временем у лиц других национальностей с большей предрасположенностью к ИР, например, у азиатов используются более низкие границы (IDF, 2005).

Таким образом, двумя международными организациями были предложены собственные критерии для оценки АО. Классические представления о МС претерпели изменения за последние четверть века. В 2005 году Международная федерация диабета дала новое понятие МС, согласно которому МС является сочетанием АО, ИР, гипергликемии, АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления[53].

Таблица– Окружность талии для определения абдоминального ожирения по критериям ВОЗ и IDF

Раса/национальность	ВОЗ (2000)		IDF (2005)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Европеоиды	≥94см ≥102см	≥80 см ≥88см	≥94 см	≥80 см
Азиаты	≥90 см	≥80 см	≥90 см	≥80 см
Африканцы и жители ближнего востока	—	—	≥94 см	≥80 см
Южно-африканцы	—	—	≥90 см	≥80 см

Расстройства органов и систем, объединенные рамками МС, длительно протекают бессимптомно, зачастую начинают развиваться в подростковом и

юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2 типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов [27, 3, 31, 50]. На основании эпидемиологических исследований показано, что в последнее десятилетие в подавляющем большинстве развитых стран заболеваемость и смертность от ССЗ только не снизилась, но и напротив, отметилась тенденция к их увеличению, несмотря на широкое проведение комплексной патогенетической терапии. По предположению большинства экспертов, одним из факторов является проявившееся за последние два десятилетия появление лиц, имеющих повышенную массу тела и ожирение. Ожирение и сопровождающие его метаболические расстройства на сегодняшний день вышли далеко за пределы эндокринологических и кардиологических проблем, не обойдя стороной ни одну из сфер медицины. Являясь фактором риска многих серьезных заболеваний, ожирение несет непомерную угрозу здоровью человечества, со скоростью эпидемии захлестывая развитые страны [Scuteri A. et al., 2010].

Основными факторами, определяющими развитие СД у больных МС по мнению ряда авторов являются количество и степень выраженности компонентов симптомокомплекса [34, 41, 45, 46, 56]. Ключевое значение в этом плане определяется АО. По мнению М.М. Гинзбурга (2006), у больных с ожирением I степени риск развития нарушений углеводного обмена и СД 2 увеличивается в 2–5 раз, при ожирении II степени этот показатель возрастает в 10 раз, а при ожирении III степени – в 30–40 раз [10]. Результаты исследования Nurses' HealthStudy свидетельствуют, что при увеличении у больных показателя ИМТ на 3 риск развития СД 2 увеличивается в 5 раз, а при возрастании на 7 – в 93 раза [39]. Немаловажным в развитии СД у больных МС является снижение антиоксидантной тканевой защиты, которая формируется у больных с висцеральным ожирением. При этом, чем больше степень АО, тем более значительными являются указанные нарушения [22, 53]. Не менее значимым фактором в развитии СД 2 у больных с метаболическими нарушениями является уровень гликемии. Установлено, что ежегодно у 5-10% больных с МС НТГ переходит в СД 2, за 5 лет - у 20-34%. При этом, сочетание показателя гликемии натощак более 5 ммоль/л и НТГ, увеличивает частоту развития СД 2 в первый год до 20-25%, а за пять лет – до 38-65%. Необходимо отметить, что вероятность перехода НТГ в СД 2 была выше у людей с избыточной массой тела [32]. Выраженность и длительность АГ у больных МС также является важным фактором в развитии СД 2. По данным L. Muckenen (1994) у лиц с АГ и АО риск развития СД 2 выше в 1,56 раза, чем у пациентов с нормальным уровнем АД, и в 1,88 раза больше, чем у пациентов, получающих гипотензивную терапию. Результаты ряда исследований (ALLHAT, ASCOT, HOPE, INVEST) также свидетельствуют, что достижение целевых значений АД у больных МС способствует снижению риска развития СД 2 типа на 25-40% [38, 43, 55, 57]. Кроме того, ряд авторов отмечают прямую зависимость развития СД 2 у больных с МС при наличии отягощенной наследственности по АО, АГ, нарушений режима питания и диеты [40], а также при отсутствии

своевременной и полноценной медикаментозной терапии [49]. Метаанализ ряда клинических исследований свидетельствует о высокой взаимосвязи быстрого прогрессирования атеросклероза и ССЗ с нарушениями углеводного обмена [11]. Американская ассоциация кардиологов с учетом высокого риска сосудистых осложнений при СД 2-го типа относит его к сердечно-сосудистым заболеваниям. Присоединение СД 2-го типа как ассоциированного состояния у больных с гипертонической болезнью приводит к максимальному повышению сосудистого риска [35]. Важнейшими факторами повреждения сосудистой стенки у больных СД 2-го типа признаны феномены глюкозотоксичности и дислипидпротеинемии. Вместе с тем у больных с ожирением и доклиническим нарушением углеводного обмена распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них также увеличивается вдвое по сравнению с таковыми у представителей общей популяции того же возраста без этих заболеваний [17]. Известно, что более чем у 60% больных СД 2-го типа продолжительность жизни будет сокращена в связи с ранним развитием у них ИБС [15]. Сосудистый эпителий - метаболически активная ткань, образованная кооперацией специализированных клеток, выстилающая внутренние поверхности органов сердечно-сосудистой и лимфатических систем, обеспечивающая их атромбогенные свойства и регулирующая обмен между кровью и тканью [17]. Эндотелиальная дисфункция является ключевым моментом в развитии проявлений СД и главной причиной сопутствующих сосудистых осложнений данного заболевания.

Инсулинорезистентность – нарушение биологического действия инсулина, ведущее к снижению потребления глюкозы тканями и имеющее следствием компенсаторную гипергликемию. G. Reaven (1991) описал синдром X, составной частью которого являются гиперинсулинемия и ИР. Доказано, что в патогенезе этого синдрома ключевую роль играют свободные жирные кислоты. Была создана доктрина о взаимосвязи глюкозы и жирных кислот. G. Reaven придавал особое значение связи между увеличением в крови содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ИР. При ИР наблюдается повреждение синтеза оксида азота в сосудистой стенке. Он оказывает подавляющее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, т.е. защищает стенки сосудов от повреждения. Нарушение функций сосудистого эндотелия, ведущее к ремоделированию сосудистой стенки, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости, усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов. Многочисленными исследованиями доказано, что эндотелиальная дисфункция ведет к акцелерации формирования атеросклеротических повреждений сосудов [25, 29]. Высокая концентрация свободных радикалов и окислительный стресс способствуют форсированному спаду оксида азота [44, 23]. Развитие дисфункции эндотелия при МС сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленного воздействием свободных радикалов и нарушением

процессов внутриклеточного энергообмена[9]. Одним из наиболее ранних признаков МС являются дислипидемия и АГ [8, 51]. Безусловно, не все составляющие МС встречаются одновременно.

АГ во всем мире занимает одно из лидирующих мест как причина заболеваемости и смертности. Как показали проведенные популяционные исследования Barbosa, et al. (2008 г.), гипертонической болезнью в мире страдают около трети всего трудоспособного контингента населения. С возрастом АГ увеличивается. Согласно данным Pickering, et al., (2005 г.), примерно половина популяции после 65 лет страдает гипертонической болезнью. Во взрослой популяции отмечается тенденция к увеличению распространенности АГ. Исследование, проведенное Tu K., et al. (2008 г.), приводит конкретную цифру роста распространенности гипертонической болезни — 4,4 % в год. Зачастую, одним из первых клинических симптомов МС является повышение АД. В основе патогенеза АГ при МС лежит ИР и обусловленная ею компенсаторная гиперинсулинемия в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [7]. Isomaa B. et al., 2001; Vjorge T. et al., 2008 утверждают: «Наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности». ИР благоприятствует развитию АГ, главным образом, через активацию симпатoadреналовой системы. Усиление фильтрации глюкозы клубочками почек приводит к увеличению обратной абсорбции глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона [18, 26]. Данный процесс, приводящий к гиперволемии и повышению содержания кальция и натрия в стенках сосудов, вызывает сосудистый спазм и возрастание общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Инсулин способствует повышению активности симпатической нервной системы (СНС), тем самым возрастает сердечный выброс, а на уровне сосудов вызывает их спазм и повышение ОПСС.

Таким образом, кластер факторов риска сердечно-сосудистой патологии тесно ассоциирован с СД 2-го типа и ИР, позволяющий выдвинуть гипотезу о существовании единого патофизиологического состояния, которое в дальнейшем получило название «метаболического синдрома», или «синдрома инсулинорезистентности». M. Hanefeld и G. Reaven в работах подчеркнули, что между звеньями МС имеется причинно-следственная связь. Все биологические клетки окружены со всех сторон биомембранами, которые придают им пространственную идентичность и определяют границу между внутри- и внеклеточным пространством. Основную часть данных структур составляют белки и липиды [42]. Однако, в 1972 г. Сингер и Николсон свели воедино все предложенные идеи и в 70-х годах предложили жидкостно-мозаичную модель. Из этой модели следует, что мембрана представляет собой текучий фосфолипидный бислой, в котором находятся свободно диффундирующие белки, образующие в нем своего рода мозаику. Данная модель так же подверглась модификациям, в частности, было показано, что не все мембранные белки свободно диффундируют в жидком липидном бислое [52].

Состояние биомембран является одним из важнейших факторов регуляции гомеостаза и обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме. Изменение в их структуре и функциях рассматривается в настоящее время как одно из основных универсальных звеньев в патогенезе различных заболеваний. В качестве клеточной модели для исследований на мембранном уровне используются эритроциты, мембранная организация которых аналогична мембранам других клеток. Отсутствие в эритроцитах межклеточных сочленений, интерстиция, других тканевых структур и внутриклеточных образований облегчает трактовку полученных результатов, т.к. их легко связать непосредственно с изменениями свойств мембран [33]. В работах последних десятилетий установлена высокая корреляция между изменениями свойств мембран форменных элементов крови и характеристиками гомеостаза клеток внутренних органов [28]. Такая общность строения позволяет предположить, что этот механизм имеет универсальное значение, но, безусловно, с учетом особенностей строения клеточных мембран, поскольку липидные структуры мембран разных органов несколько отличаются между собой. То есть, данные об изменении проницаемости мембран эритроцитов могут с определенной достоверностью рассматриваться как показатель общей клеточной проницаемости и состояния организма в целом [33].

При повреждении метаболизма организма мембраны эритроцитов подвергаются воздействию перекисного окисления [13, 21]. Воздействие факторов иммунного нарушения на мембраны эритроцитов приводит к перестройке белково-липидного строения мембран, приводящее к изменению внутриклеточного обмена.

Одним из наиболее важных свойств эритроцитов является их деформируемость. Форма эритроцитов определяется мембранными белками, особенно спектрином, а также зависит и от содержания липидов в плазматической мембране. Проходя через узкие капилляры эритроциты перестраивают свой скелет с последующим восстановлением своей формы. Липиды имеют решающее значение в поддержании формы эритроцита [48]. Воздействия инфекционных агентов при различных нозологиях приводят к перестройке фосфолипидов в мембранах эритроцитов и повышению их микровязкости [12,16].

Эти изменения в мембранах эритроцитов отражаются на функциональных процессах, проявляющихся в нарушении кислородтранспортной функции эритроцитов [24, 36]. Значительную роль в патогенезе МС играет состояние клеточных мембран: их проницаемость для гормонов и метаболитов, резистентность к различным факторам. Кровь отвечает количественными и качественными изменениями своего состава на любые экзогенные и эндогенные воздействия в целях поддержания гомеостаза [5,20]. Большинство авторов обращают внимание на красные клетки крови как уникальные рецепторы и адапторы внешних и внутренних воздействий. Известен факт, что состояние физико-химической организации мембраны эритроцитов отражает патологическое воздействие и может

являться критерием нарушения эндозекологии организма человека. Поэтому эритроциты могут служить универсальной моделью живой клетки организма [16, 37, 4].

В силу системности патологического процесса при МС представляется возможным в качестве объекта исследований использовать клетки крови, а именно, красные клетки крови, выражающие нарушения метаболизма в органах и тканях. Эритроциты претерпевают серьезные изменения структуры и функции, вовлекаясь в патологический процесс не только при гематологических заболеваниях, но и при болезнях разного генеза: нарушения обмена веществ, злокачественных новообразованиях, сердечно-сосудистой патологии, воспалении, инфекционных заболеваниях. [Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., 2002; Рязанцева Н.В. с соавт., 2002,2003; Терещенко С.Ю., 2002; Долгарева С.А. и др., 2011].

Выводы и заключение. Таким образом, повышение развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при наличии метаболического синдрома, отсутствие единых подходов в диагностике патологии, недостаточная изученность патогенеза метаболического синдрома требует дальнейшего изучения для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Литература.

1. Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области // Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан, 2007. - С. 21-23.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В.Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013. – 120с.
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Дислипидемии при сахарном диабете 2 типа (методическое пособие). М., 2001.- 32 с.
4. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2002; 1 (14): 10–14.
5. Баренбойм Т.М., Маленков А. Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. М. Наука. 198 6. 363с.
6. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром и атеросклероз// Медицинский академический журнал. 2007; № 7(1). С. 55–59.
7. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 2: 56 – 60.
8. Вермель А.Е. Кардиальный синдром Х // Клиническая медицина. – 2006. – №6. – С. 5-9.
9. Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // В сб. клин.статей стран СНГ «Клинический опыт применения милдроната в кардиологии». – 2011. – С. 13-18.

10. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.:Медпрактика, 2002.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике. М.: «Эко-Пресс», 2010. - 117 с.
11. Горшинская И.А., Глотина Л.Ю., Горло Е.И., Рова Т.А., Бордюшков Ю.Н. Изменение микровязкости мембран лимфоцитов и эритроцитов крови у онкологических больных // Вопросы мед.химии. - 1999. - Т.45. - № 1. - С.53-57.
12. Дзучкоев С.Г., Карсанова З.О., Турина А.Е. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита мембран клеток при сахарном диабете // НИИ медико-биологических проблем ВНЦ РАН и Правительства Алания. - 2017. - Т.20, № 36 - С.7-12.
13. Дильман В.М. Подходы к увеличению продолжительности жизни в свете эволюционного механизма развития, старения и формирования специфической возрастной патологии. В кн. Геронтология и гериатрия, М.: 1975.
14. Дизрегуляторная патология / Под ред. Г. Н. Крыжановского. М.:Медицина, 2002. 632 с.
15. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов // М.: Наука, 1989. - С.206.
16. Затейщикова А.А. Затейщикова Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9:68-76.2.
17. Зимин Ю. В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). Терапевтический архив 1998; 10: 15–20.
18. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Болелова С.М. Изменение микровязкости мембран эритроцитов крови у беременных, инфицированных вирусом герпеса // Бюл. Физиол. и патол. Дыхания СО РАМН, Благовещенск, 2006. - Вып.23 (приложение). - С.16-18.
19. Климов А.Н. Эпидемиология и факторы ишемической болезни сердца. 1989г; 60с.
20. Копытова Т.В., Химкина Л.Н., Суздальцева И.В. Окислительный стресс, эндоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. - № 2. - С.10-13.
21. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// Кардиология. - 2000. - №7. С.48-61.
22. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2005. - Т. 140, №7. - С. 48-51.

23. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Способ прогнозирования устойчивости мембран эритроцитов при обострении герпес-вирусной инфекции у беременных // Медицинская информатика. - 2009. - №1(19). - С.27-30.
24. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром // Consiliummedicum. – 2004. – Т.6. – №6. – С. 320-324, №19.
25. Оганов Р. Г., Александров А. А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам UnitedKingdomProspectiveDiabetesStudy. Русский медицинский журнал 2002; 10; 11: 486 – 491.
26. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2-го типа // Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М., 2000. – С. 111.
27. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Дис. ... д-р мед.наук, Казань; 1995.
28. Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Жижина С.А. и др. Артериальная гипертензия и метаболический синдром: к вопросу о возможностях метформина и бета-блокаторов //Consiliummedicum. – 2007. – Т.10, №5. – С.1-4.
29. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consiliummedicum 2002; 11; 587 – 590.
30. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия . – 2002. – Т.8. – №1. – С.7-10.
31. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: поиск оптимальных подходов к лечению (по результатам исследованияINVEST) //Consiliummedicum. 2004. №6. С.1-6.
32. Чирков В.П., Бордуновская В.П. Зависимость функциональных показателей организма от гемолитической устойчивости эритроцитов в оценке состояния адаптации // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, №4. – С. 175-176.
33. Alberti K. G. M. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement// Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2009. №26.Vol.3.P.306-309.
34. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1999; 100:1132-1133.
35. Bishop Ch. Overall red cell metabolism. In: The red blood cell. Ed. Bishop Ch. and Surgenor D. New York, 1964, P.147.
36. Brown S.A., Golstein J.L. The SREBP pathway regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor// Cell.-1997.-Vol.89.-P.1096-1107.
37. Chen X.L., Panek K., Rembold C.M. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca²⁺ influx and intracellular [Ca²⁺]/ J. Hypertens. 1997; № 15. P.269-74.
38. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S. et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and

thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men// *Atherosclerosis*. 2001. №157.P. 495-503.

39. Csaszar A. et al. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in Hungarian population.// *BloodPress*. 2006. № 15. P.101-106.

40. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome// *Angiology*. 2004. №6. Vol. 55. P. 3145-3152.

41. Demchenko A.P. Modern views on the structure and dynamics of biological membranes // *Biopolimers and cell*. 2012. Vol. 28. Iss. 1. P. 24-38.

42. Executive summary of the 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) // *JAMA*. 2001. № 285. P. 2486-2497.

43. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2004. – 1033: P. 79-91, №15.

44. Hunter S.J., Garvey W.T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system// *Am. J. Med*. 1998. № 105. P.331-45.

45. McNell A., Rosamond W., Girman C., Golden S. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study// *Diabetes Care*. 2005. № 28. Vol. 2. 385-390.

46. Neel J.M. Diabetes mellitus: a tifty genotype rendered detrimental by «progress»? *Am. J. Hum. Genet*. 1962; 14 (2): 353—362.

47. Pasini E.M., Kirkegaard M., Mortensen P. [et al.] Indepth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells // *Blood*. 2006. Vol. 108. P. 791-801.

48. Pihlajamaki J., Gylling H., Miettinen T.A., Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men// *J. Lipid. Res*. 2004.№ 3. Vol.45. P. 507-512.

49.Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – P. 286-288.

50.Reaven G.M. Insulin resistance / compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol.Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 2399-2403.

51. Singer S.J. The fluid mosaic model of the structure of cell membrane // *Science*. 1972. Vol. 175. P. 720-731.

52. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome // *European Heart Journal*. - 2005. - 7(D). - 10-13.

53. Stumvoll M, Mitracou et al. Use the Oral Glucose Toleranse Test to Assess Insulin Release and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*.2000; 23: 295–301.

54. Takeno M. et al. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients with Acute Myocardial Infarction// *Circulation Journal*. 2008. Vol. 72. P. 415–419.

55. Walker C.G, Zariwala M.G., HolnessM.J.,SugdenM.C. (2007) Diet, obesity and diabetes: a current update, //Clin. Sci. (Lond.) 2007. № 112. Vol. 2. P. 93-111.

56. YudkinJ.S., StehouwerC.D.A., EmeisJ.J. etal. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction - a potential role for cytokines originating from adipose tissue? // Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol. 1999. Vol. 19. P. 972-978.

Репозиторий КГМУ