

Г.Е.Ройтберг

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



**Москва
«МЕДпресс-информ»
2021**

УДК 612.015.38
ББК 54.15
Р65

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Ройтберг, Григорий Ефимович.

Р65 Метаболический синдром / Г.Е.Ройтберг. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 120 с.
ISBN 978-5-00030-832-5

В монографии представлены основные данные о метаболическом синдроме. Рассмотрены механизмы его развития. На основании проведенных собственных исследований на базе многопрофильной клиники АО «Медицина» под руководством академика РАН Григория Ефимовича Ройтберга построена модель формирования многокомпонентного метаболического синдрома, каждая часть которого представляет самостоятельное заболевание или состояние.

Рассмотрены основные факторы прогрессирования инсулинорезистентности, ее влияние на формирование артериальной гипертензии, ожирения и других ассоциированных с синдромом состояний. При помощи позитронно-эмиссионной компьютерной томографии впервые проведена оценка миокардиальной дисфункции. Подробно описаны особенности профилактики и лечения метаболического синдрома.

Монография предназначена для врачей всех специальностей, студентов медицинских вузов, а также всех медицинских работников, интересующихся проблемами формирования, развития и коррекции изменений, возникающих при метаболическом синдроме.

УДК 612.015.38
ББК 54.15

ISBN 978-5-00030-832-5

© АО «Медицина» (клиника академика Ройтберга), 2021
© Оформление, оригинал-макет издательство
«МЕДпресс-информ», 2021

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые читатели, мы предлагаем вашему вниманию совместный труд сотрудников кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, посвященный актуальной проблеме современной медицины – метаболическому синдрому.

С момента выхода в свет первой монографии «Метаболический синдром», над которой работал кафедральный коллектив, прошло более 10 лет. Многого произошло в мире медицины: появились новые теории развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, изменились взгляды на научные проблемы, стали иными и возможности оценки метаболического синдрома. Что осталось неизменным, так это наше желание узнать больше фактов, позволяющих помочь в решении одной из наиболее значимых проблем современной медицины – развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром остается состоянием высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность которого увеличивается с каждым годом. Как и в предыдущем издании, мы рассматриваем инсулинорезистентность как ключевой фактор развития всех нарушений и клинических состояний, которые объединены в понятие «метаболический синдром».

За 10 лет мы перешли от теоретических аспектов понимания метаболического синдрома к его клиническим проявлениям, и это нашло отражение в изложенной информации. Мы рады возможности представить результаты проведенных нами исследований, надеемся получить отзывы и обсудить с вами спорные вопросы.

*С уважением,
заведующий кафедрой терапии,
общей врачебной практики
и ядерной медицины
РНИМУ им. Н.И.Пирогова,
академик РАН, профессор,
заслуженный врач РФ
Г.Е.Ройтберг*

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| Сокращения | 5 |
| Глава 1. История развития представлений о метаболическом синдроме. <i>Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В.</i> | 7 |
| Глава 2. Определение и критерии диагностики метаболического синдрома. <i>Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., Ушакова Т.И., Трубино Е.А.</i> | 14 |
| Глава 3. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография в оценке миокардиальной дисфункции при метаболическом синдроме. <i>Ройтберг Г.Е., Шархун О.О.</i> | 20 |
| Глава 4. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена. <i>Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В.</i> | 28 |
| Глава 5. Факторы, способствующие развитию и прогрессированию инсулинорезистентности и формированию заболеваний – исходов метаболического синдрома. <i>Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Дорош Ж.В.</i> | 31 |
| Глава 6. Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с инсулинорезистентностью. <i>Ройтберг Г.Е., Слестникова И.Д.</i> | 51 |
| Глава 7. Инсулинорезистентность и ожирение. <i>Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В.</i> | 56 |
| Глава 8. Изменения гепатобилиарной системы и инсулинорезистентность. <i>Ройтберг Г.Е., Шархун О.О.</i> | 59 |
| Глава 9. Медикаментозное лечение метаболического синдрома и его клинических проявлений. <i>Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Слестникова И.Д.</i> | 79 |
| Литература | 101 |

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В.

*Врач – философ: ведь нет большой разницы
между мудростью и медициной.*

Гиппократ

История формирования понятия «метаболический синдром» (МС) – это поиск взаимосвязей между наиболее часто встречающимися неинфекционными заболеваниями. Концепция МС формировалась на протяжении XX в. Этому предшествовал длительный период поиска, открытий и разочарований (Шостак Н.А. и др., 2002; Ройтберг Г.Е., 2007; Учамприна В.А. и др., 2012; Хакунов Р.Н., 2012; Hanefeld M. et al., 1981). Многие талантливые исследователи посвятили свои изыскания изучению факторов, лежащих в основе формирования МС, однако лишь незначительная часть этих работ нашла отражение в научных публикациях, дошедших до наших дней (Диденко В.А., 1999; Бутрова С.А., 2001; Мамедов М.Н., 2004, 2006; Маколкин В.И. и др., 2012; Калашникова М.Ф., 2013; Бокарев И.Н., 2014). Следует подчеркнуть, что в качестве основоположников представлений о МС сегодня называют более 20 исследователей прошлых лет (Мамедов М.Н., 2004, 2006; Учамприна В.А. и др., 2012). Описание истории формирования учения о МС – это повод вспомнить наших учителей, врачей и научных работников, разрабатывавших концепцию формирования и развития синдрома.

Великий древнегреческий врач Гиппократ (460–370 гг. до н.э.) считал, что основным методом в медицине является «мыслящее» наблюдение. В произведении «О воздухах, водах и местностях» Гиппократ отмечал, что по прибытии в новый город врач должен изучить его

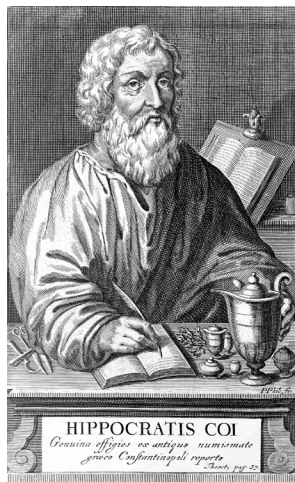


Рис. 1.1. Гиппократ
(460–370 гг. до н.э.).

климат, почву и образ жизни населения, и только в случае получения глубоких знаний он сможет успешно работать в этом городе в качестве врача. Описание Гиппократом методик врачевания основывалось на разработке диагностических, терапевтических и профилактических мер, обнаружении склонности к определенной патологии, ее устранении и в дальнейшем – предупреждении. Один из основных вопросов, освещаемых школой Гиппократата, – это вопрос влияния на человека продуктов питания и других экзогенных факторов. Описав *habitus apoplexicus*, Гиппократ отмечал, что весьма тучные от природы люди умирают чаще, чем худые (Калашникова М.Ф., 2013; Бокарев И.Н., 2014).

Важный вклад в формирование понятия МС внес голландский хирург и патологоанатом Николас Тульп (1593–1674), которому принадлежит известный девиз «Света другим, сгораю сам». Николас Тульп впервые представил наблюдение ожирения у пациента в сочетании с повышенным «кровяным жиром» (вероятно, речь шла о содержании хиломикронов в крови).

Итальянский врач и патологоанатом Джованни Баттиста Морганьи (1682–1771), автор исследования «О местонахождениях и причинах болезней, открываемых посредством рассечения» (1761), обнаружил связь между ожирением, артериальной гипертензией (АГ), подагрой, апноэ во сне и атеросклерозом (Hanefeld M. et al., 2007).

Изучению взаимосвязи нарушений углеводного обмена, подъемов артериального давления (АД) и гиперурикемии посвящены работы J.P.O’Hare (1920), G.Maranon (1922), E.Kylin (1923). В начале XX в. шведский врач E.Kylin (1923) сочетание этих нарушений уже рассматривал как отдельный патологический синдром. Несколько позже S.Major (1929) подтвердил наличие тесной



Рис. 1.2. Николас Тульп (1593–1674).

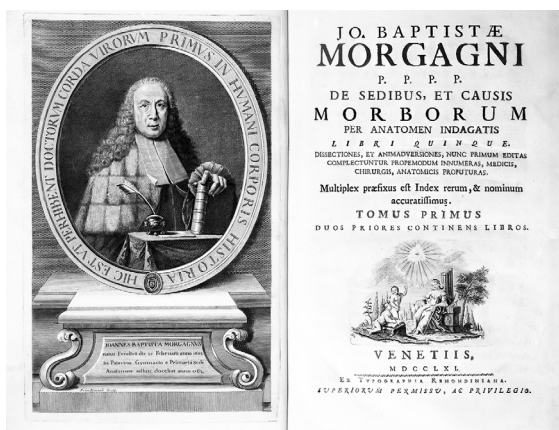
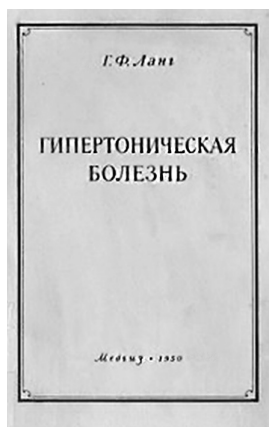


Рис. 1.3. Джованни Баттиста Морганьи (1682–1771) и его монография «О местонахождениях и причинах болезней, открываемых посредством рассечения» (1761).

Рис. 1.4. Г.Ф.Ланг (1875–1948) и его монография «Гипертоническая болезнь».



связи между повышенным АД и нарушением утилизации глюкозы и назвал подобное сочетание предиабетом. Дальнейшее развитие данное направление получило в работах W.Falta и R.Boller (1931). Авторами впервые была выдвинута гипотеза о лидирующей роли в патогенезе этого сочетания снижения чувствительности тканей к инсулину. Впоследствии эта идея была поддержана и нашла дальнейшее развитие в работах Н.Р.Himsworth и его единомышленников (1936, 1939).

Представители отечественной клинической школы также обратили внимание на частое сочетание АГ и нарушений углеводного обмена. Выдающийся советский терапевт Георгий Федорович Ланг (1875–1948), автор первой отечественной классификации болезней сердечно-сосудистой системы и учения о гипертонической болезни как о самостоятельном заболевании, также неоднократно подчеркивал тесную взаимосвязь повышения АД с ожирением, нарушениями углеводного обмена и гиперурикемией.

Обобщенные данные по гипертонической болезни, основанные на многолетнем исследовании данной проблемы, были представлены в монографии «Гипертоническая болезнь» (1950). Совместно со своими сотрудниками, Н.А.Толубеевой и Л.А.Павловской, профессор Г.Ф.Ланг подробно исследовал взаимосвязь уровня АД и нарушений толерантности к глюкозе у больных с гипертонической болезнью. Было показано, в частности, что лишь у 1/3 из них выявлялись нормальные гликемические кривые, тогда как у 39% пациентов был диагностирован сахарный диабет (СД) 2-го типа (Толубеева Н.А., 1939; Толубеева Н.А. и др., 1945).

В 1926 г. ученики Г.Ф.Ланга – Александр Леонидович Мясников и Давид Моисеевич Гротель, выступая на X съезде терапевтов СССР, представили новые данные о взаимосвязи гиперхолестеринемии, гиперурикемии, ожирения и АГ (Мясников А.Л., 1927; Ройтберг Г.Е., 2007). В 1938 г. в клинике Г.Ф.Ланга было открыто отделение эндокринологии, которое возглавил профессор Васи-

ГЛАВА 3. ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МЕТАБО- ЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Ройтберг Г.Е., Шархун О.О.

В настоящее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) широко применяется в различных областях медицины, например в онкологии для диагностики опухолей различных локализаций, в кардиологии для изучения поражения миокарда и оценки уровня кровоснабжения сердечной мышцы, в неврологии для диагностики болезни Альцгеймера (Бокерия Л.А., 2010; Усов В.Ю., 2014; Бузиашвили Ю.И., 2014; Cohn J.N., 1998). Метод позволяет объединить КТ и введение короткоживущих изотопов, необходимых для определения функциональной активности изучаемой ткани. Основным преимуществом метода является возможность оценки энергетических метаболических нарушений исследуемого органа (Никифоров В.С., 2017; Yoshinaga R., 2007).

Энергетический метаболизм сердечной мышцы представляет собой многоэтапный процесс, который включает образование высокоэнергетического соединения аденозинтрифосфорной кислоты в митохондриях, внутриклеточный транспорт молекул аденозинтрифосфата (АТФ) и их утилизацию в ходе энергозависимых процессов жизнедеятельности клетки (Сергиенко В.Б., 2011; Пармон Е.В., 2014). Основными метаболическими источниками биологического синтеза АТФ являются длинноцепочечные свободные жирные кислоты, а также глюкоза, обеспечивающая нормальное функционирование ферментов дыхательной цепи в митохондриях и регулирующая процессы окислительного фосфорилирования с образованием АТФ (Усов В.Ю., 2014; Ройтберг Г.Е., 2017). В нормальных физиологических условиях утилизация жирных кислот и углеводов абсолютно сбалансирована и зависит от доступности каждого из этих субстратов. При достаточном поступлении кислорода 60–80% АТФ образуется за счет окисления длинноцепочечных свободных жирных кислот (СЖК). Однако по сравнению с глюкозой жирные кислоты считаются менее рентабельным источником энергии, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода. Вклад СЖК в энергетический метаболизм уменьшается

при физической нагрузке, в стрессовой ситуации, при курении, в условиях гипоксии, а также при гипергликемии или гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность тканей и нарушение транспорта глюкозы сопровождаются митохондриальной дисфункцией и, как следствие, нарушением энергетического метаболизма клеток, в том числе кардиомиоцитов. В таких условиях существенно снижается β -окисление СЖК и основным источником АТФ для клетки становится гликолиз (Бокерия Л.А., 2010; Yoshinaga R., 2007). В связи с этим количественная оценка потребления глюкозы может быть использована для изучения активности этого метаболического пути с целью оценки функционального состояния миокарда. В настоящее время наиболее информативным является метод ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Попадая в клетку, ^{18}F -ФДГ фосфорилируется под действием гексокиназы до фтордезоксиглюкозо-6-фосфата – соединения, которое не вступает в дальнейшие реакции обмена. Так как клеточные мембраны для нее непроницаемы, то проникновение ^{18}F -ФДГ в клетку необратимо. Таким образом, накопление ^{18}F -ФДГ в миокарде пропорционально потреблению глюкозы и может быть использовано для расчета скорости ее утилизации и определения активности гликолиза.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что нарушения углеводного и липидного обмена патогенетически определяются состоянием печени (Musso G., 2012; Björnsson E. et al., 2013). По мнению ведущих организаций в области гепатологии, наличие признаков стеатоза печени при отсутствии причин для вторичного накопления жира трактуется как неалкогольная жировая болезнь печени. Согласно современным представлениям, НАЖБП рассматривается в тесной связи с МС и его компонентами – абдоминальным ожирением, дислипидемией, гипергликемией, атеросклерозом и АГ. В свою очередь, НАЖБП является не только дополнительным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и определяет их исход даже в большей степени, чем исход самих заболеваний печени (Ройтберг Г.Е., 2017). Имеются данные о наличии определенных гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, а также диастолической дисфункцией у пациентов с НАЖБП (Musso G., 2012; Björnsson E. et al., 2013). Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются малоизученными и до конца не ясны.

Для оценки метаболизма глюкозы, состояния ее перфузии в миокарде у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью на базе клиники АО «Медицина» были обследованы 2 группы пациентов. 1-ю группу составили 18 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП. Во 2-ю группу (группу контроля) вошли 12 человек без признаков НАЖБП и соответствующие критериям исключения. Критериями исключения из исследования были СД 1-го и 2-го типа, нарушения липидного обмена (в том числе врожденные нарушения и прием гипо-

липидемических препаратов), АГ, требующая медикаментозной коррекции, ИБС, ожирение II–III степени, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, прием заместительной гормональной терапии.

Диагноз НАЖБП был установлен на основании проведенного обследования как диагноз исключения другой патологии печени у пациентов с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза. ИР у пациентов оценивали при помощи лабораторной модели оценки гомеостаза – НОМА-IR. Пороговое значение НОМА составило 2,6 балла. ИР диагностировали при величине НОМА-IR >2,6 балла.

Всем пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате Vivid E80 фирмы GE Healthcare. В качестве основных структурно-геометрических показателей ЛЖ определяли конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – поперечный размер, продольный размер ЛЖ в диастолу, толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП). Значения структурно-геометрических показателей ЛЖ использовали для расчета индексов, отражающих процесс его ремоделирования: индекс сферичности – отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ – определяется в автоматическом режиме по формуле R.Devereux и N.Reichek, индекс относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ – отношение суммы ТЗС ЛЖ и ТМЖП к КДР ЛЖ. В зависимости от значений этих индексов выделяют различные типы геометрического ремоделирования ЛЖ (по классификации A.Ganau [1992]): нормальная геометрия левого желудочка (ОТС $\leq 0,42$ и ИММ ≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин), концентрическая гипертрофия левого желудочка (ОТС $> 0,42$ и ИММ > 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин); эксцентрическая гипертрофия (ОТС $\leq 0,42$ и ИММ > 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин); концентрическое ремоделирование (ОТС $> 0,42$ и ИММ ≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин).

Исследование ПЭТ-КТ проводилось на базе клиники ОАО «Медицина» на аппаратуре Biograph mCT Flow64-4R PET/CT system (Siemens Healthcare, Германия). Процедура выполнялась пациентам в покое натошак для исключения отрицательного влияния гиперинсулинемии на накопление радиофармпрепарата (РФП) в миокарде. Исследование проводили в статическом режиме на реконструированном изображении, на котором хорошо визуализировался левый желудочек. Для анализа выбирали зоны интереса, соответствующие миокарду ЛЖ. Обработку изображений проводили по срезам, сформированным по вертикальной, горизонтальной и короткой осям ЛЖ, с толщиной среза, равной 0,5 см. Визуальный анализ изображений проводился с использованием цветовой шкалы, позволяющей определять интенсивность накопления РФП в очаге, его локализацию, размер, контуры и характер распределения препарата.

Все включенные в исследование пациенты предварительно обследованы и имели клинические и лабораторно-инструментальные признаки НАЖБП.

При этом были выделены две формы заболевания – неалкогольный стеатоз (жировое перерождение печени при нормальном уровне аминотрансфераз) и неалкогольный стеатогепатит (с повышением уровня печеночных ферментов крови) – у 12 пациентов основной группы и 6 – контрольной. Расчетный лабораторный индекс НОМА-IR превышал пороговые значения у всех пациентов изучаемой группы, составив в среднем $4,41 \pm 3,80$, что свидетельствовало о наличии ИР у данной категории пациентов. В контрольную группу исследования были отобраны 12 человек (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст – $44,0 \pm 6,5$ года), которые не имели признаков НАЖБП, а также нарушений углеводного обмена и ИР (НОМА-IR – $1,29 \pm 0,98$).

При проведении ЭхоКГ у пациентов исследуемой группы было выявлено изменение размеров камер сердца по сравнению с группой контроля. Так, средние показатели КДР ЛЖ составили $4,87 \pm 0,38$ см против $4,73 \pm 0,32$ см ($p < 0,05$), средние показатели продольного размера ЛЖ – $7,87 \pm 0,86$ см против $8,38 \pm 0,50$ см ($p < 0,05$). Индекс сферичности ЛЖ, рассчитанный как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси, в норме не превышает 0,6 и характеризует эллипсоидную форму ЛЖ. В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП и ИР средние значения индекса сферичности превышали норму и достоверно отличались от группы контроля ($0,62 \pm 0,06$ против $0,58 \pm 0,05$ [$p < 0,05$]). В большинстве случаев (у 13 из 18 пациентов, или у 72,2%) этот показатель был $> 0,6$, что указывало на отчетливую тенденцию к формированию сферической формы ЛЖ.

Средние показатели ТЗС ЛЖ и ТМЖП составили $0,99 \pm 0,12$ см и $1,01 \pm 0,13$ см в группе НАЖБП и ИР против $0,94 \pm 0,10$ см и $0,95 \pm 0,09$ см в контрольной группе соответственно. Значения ИММ ЛЖ превышали норму только в группе пациентов с ИР и НАЖБП, составляя в среднем $116,61 \pm 11,03$ г/м² у мужчин и $96,03 \pm 7,46$ г/м² у женщин. У 7 из 18 пациентов (38,9%) индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС) превышал 0,42, тогда как у всех пациентов группы контроля он был в норме.

На основании полученных данных оценивались геометрическая модель сердца и тип ремоделирования ЛЖ. Распределение пациентов согласно различным типам ремоделирования ЛЖ представлено в таблице 5.

Таблица 5

**Распределение типов ремоделирования левого желудочка
в изучаемой группе**

| Геометрическая модель ЛЖ | ЭхоКГ-признаки | Количество пациентов, n (%) |
|---------------------------------|--|-----------------------------|
| Эксцентрическая гипертрофия | ОТС $\leq 0,42$ ИММ ≤ 95 г/м ² ♀, ≤ 115 г/м ² ♂ | 8 (44,4) |
| Концентрическая гипертрофия | ОТС $> 0,42$ ИММ > 95 г/м ² ♀, > 115 г/м ² ♂ | 7 (38,9) |
| Концентрическое ремоделирование | ОТС $> 0,42$ ИММ ≤ 95 г/м ² ♀, ≤ 115 г/м ² ♂ | 3 (16,7) |

ГЛАВА 5. **ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ И ПРОГРЕССИРОВАНИЮ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФОРМИРОВАНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ИСХОДОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Дорош Ж.В.

Генетические факторы

Концепция МС, объединившая в конце прошлого столетия интересы врачей разных специальностей, состоит в признании существования кластера факторов, имеющих общую патогенетическую основу – инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемию (ГИ). Каждый из этих факторов, как в отдельности, так и в совокупности с другими, оказывает значительное влияние на риск развития СД 2-го типа и атеросклероза – болезней, которые в настоящее время являются основными причинами смертности населения развитых стран (Старкова Н.Т., Дворяшина И.В., 2004; Reaven G.M., 2003).

До настоящего времени нет единого мнения о первопричине возникновения МС: является ли это состояние predetermined генетически или развивается исключительно вследствие воздействия факторов внешней среды (Дедов И.И., 2014). Ряд исследователей полагают, что развитие МС обусловлено существованием одного или группы взаимодействующих между собой генов, которые могут одновременно стимулировать развитие всех компонентов МС. В данном контексте в своем дебюте МС рассматривается не как последовательность событий, а изначально как некое «аккордно» развивающееся состояние. Однако, несмотря на значительные успехи в области генетики и молекулярной биологии, вопрос о влиянии генетических факторов на риск развития и особенности течения МС и сердечно-сосудистых заболеваний остается малоизученным. Так, в семьях больных СД 2-го типа прослеживается наследственный компонент ИР. Данные, полученные в исследованиях с участием близнецов, свидетельствуют о том, что наследование ИР варьирует от 47 до 66% (Старкова Н.Т., Дворяшина И.В., 2004; Ройтберг Г.Е., 2004; Dagenais G.R. et al., 2005). Генетическая предрасположенность к развитию СД 2-го типа показана во многих исследованиях,

однако очень сложно отличить влияние генов самих по себе от формирования фенотипа под воздействием факторов внешней среды. Даже появление ИР у монозиготных близнецов не всегда доказывает генетическую природу заболевания. Например, курение во время беременности может повлиять на массу тела ребенка при рождении, а этот фактор потенциально связан с ИР. Тем не менее большинство авторов признают роль генетических факторов в формировании синдрома.

При изучении генетических аспектов формирования ИР активно обсуждается вопрос, какое количество генов оказывает такое влияние на действие инсулина: небольшая группа основных генов и каждый из них с большим количеством эффектов или большая группа «полигенов», каждый из которых обладает небольшим эффектом. Г.И.Шумахер и соавт. (1992) изучали данные пациентов белой расы с ГИ натошак (Ройтберг Г.Е., 2004). Используя комплексный сегрегационный анализ, они показали, что в каждом третьем случае имела мутация только одного гена (Ройтберг Г.Е., 2004, 2007). Похожие результаты получили в исследованиях мексикано-американской популяции. К.L.Edwards и соавт. (1997) в исследовании женщин-близнецов белой расы показали, что основные проявления МС (ГИ, дислипидемия и АГ) могут быть врожденными (Edwards С.J. et al., 2000). Несмотря на эти данные, убедительных доказательств того, что на уровень инсулина влияет небольшая группа основных генов, пока нет.

В последние годы ведется активный поиск генов – кандидатов ИР, т.е. генов, белковый продукт которых в соответствии со своей биологической активностью способен оказывать влияние на основные этапы патологического процесса. Например, ген мембранного гликопротеина РС-1 может рассматриваться как ген – кандидат ИР, так как в культуре фибробластов этот белок ингибирует тирозинкиназную активность инсулинового рецептора. Гены-кандидаты, расположенные на хромосоме в непосредственной близости от локусов, для которых доказана связь с патологическим процессом, рассматриваются как «позиционные» гены-кандидаты.

В то время как поиск генов-кандидатов призван установить наличие мутаций в уже известных генах, метод сканирования генома и анализа генетического сцепления в группе семей и среди sibсов помогает обнаружить ранее неизвестные гены, ответственные за развитие ИР (Matthaei S. et al., 1992). Этот метод позволил установить новые локусы диабета на различных хромосомах, которые расположены в непосредственной близости от уже известных генов, таких как печеночный ядерный фактор 1 α , рецепторы сульфонилмочевины, аполипопротеин А2 и др. Большинство исследований с использованием метода сканирования генома подтверждают, что в развитии ИР и СД 2-го типа принимают участие различные участки хромосом (Ройтберг Г.Е., 2007).

В настоящее время рассматриваются следующие гены – кандидаты ИР: ген инсулинового рецептора, гены белков семейства IRS (IRS-1 и -2), гены

Таблица 6

Количество клинических исходов в различных возрастных группах пациентов с инсулинорезистентностью и инсулиночувствительностью

| Возрастная группа | Выявленные случаи, n (%) | | | | |
|------------------------------|--------------------------|------------|------------|------------|-----------|
| | АО | НУО | ДЛ | АГ | ИБС |
| 1-я группа (n=424) | 82 (19,3) | 29 (6,8) | 41 (9,7) | 36 (8,5) | 0 (0) |
| <i>Мужчины (n=185)</i> | 33 | 13 | 27 | 21 | 0 |
| ИР (n=30) | 6 | 3 | 8 | 8 | 0 |
| ИЧ (n=155) | 27 | 10 | 19 | 13 | 0 |
| <i>Женщины (n=239)</i> | 49 | 16 | 14 | 15 | 0 |
| ИР (n=37) | 9 | 9 | 2 | 2 | 0 |
| ИЧ (n=202) | 40 | 7 | 12 | 13 | 0 |
| 2-я группа (n=203) | 63 (31,0) | 54 (26,6) | 64 (31,5) | 71 (35,0) | 5 (2,5) |
| <i>Мужчины (n=108)</i> | 34 | 22 | 34 | 46 | 4 |
| ИР (n=19) | 16 | 10 | 14 | 16 | 4 |
| ИЧ (n=89) | 18 | 12 | 20 | 30 | 0 |
| <i>Женщины (n=95)</i> | 29 | 32 | 30 | 25 | 1 |
| ИР (n=15) | 8 | 14 | 8 | 5 | 1 |
| ИЧ (n=80) | 21 | 18 | 22 | 20 | 0 |
| 3-я группа (n=84) | 37 (44,1) | 41 (48,8) | 46 (54,8) | 42 (50,0) | 25 (29,8) |
| <i>Мужчины (n=34)</i> | 16 | 23 | 21 | 14 | 16 |
| ИР (n=8) | 7 | 6 | 7 | 3 | 4 |
| ИЧ (n=26) | 9 | 17 | 14 | 11 | 12 |
| <i>Женщины (n=50)</i> | 21 | 18 | 25 | 28 | 9 |
| ИР (n=12) | 5 | 6 | 6 | 9 | 3 |
| ИЧ (n=38) | 16 | 12 | 19 | 19 | 6 |
| Итого по всем группам, n (%) | 182 (25,6) | 124 (17,4) | 151 (21,2) | 149 (21,0) | 30 (4,2) |

ностью к инсулину в различных возрастных группах среди мужчин и женщин представлено в таблице 6.

Всего на первом этапе исследования ИР была диагностирована по уровню НОМА-IR у 121 человека, у остальных 590 пациентов (82,98%) чувствительность к инсулину была сохранена.

Через 5 лет признаки АО были выявлены у 182 пациентов (25,6%). Среди пациентов с ИР АО обнаруживалось значительно чаще ($p < 0,001$), чем у пациентов без ИР (42,1% против 22,2% случаев). При этом с возрастом отмечалась тенденция к увеличению ОТ и частоты формирования АО, встречаемость которого в целом составила 19,3; 31,0 и 44,1% в исследуемых группах соответственно.

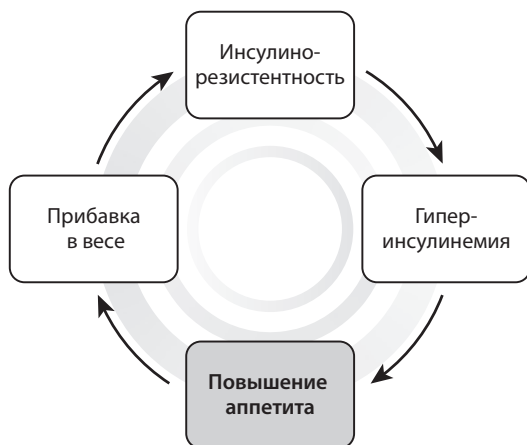


Рис. 9.1. «Порочный круг» при метаболическом синдроме.

сих пор остается неясным. *In vitro* получены данные о том, что сульфонилмочевина улучшает транспорт глюкозы, стимулированный инсулином, а также липогенез, однако *in vivo* эти данные не подтверждены. В шести больших проспективных исследованиях показано, что сульфонилмочевина снижает продукцию эндогенной глюкозы. Однако также было показано, что при лечении препаратами этой группы уровень гиперинсулинемии натощак возрастает в среднем на 20%. Возможно, поэтому снижение продукции эндогенной глюкозы является вторичным по отношению к инсулинотропному действию сульфонилмочевины (Best J.D. et al., 1982; Gerich J.E., 1985).

Клинический опыт показывает, что монотерапия некоторыми секреторегуляторами инсулина у больных с МС обычно оказывается неэффективной даже в максимальных дозах из-за нарастающей ИР – наступает истощение секреторной способности β -клеток поджелудочной железы.

В настоящее время производные сульфонилмочевины не рекомендованы для стартового лечения пациентов с ИР, так как при применении этих препаратов замыкается «порочный круг» (рис. 9.1).

Инсулинотропные препараты могут усугублять ИР, поэтому показания к их применению при МС ограничиваются пациентами без ожирения, для которых основным патофизиологическим механизмом является нарушенная секреция инсулина.

В настоящее время предпринимаются попытки создания комбинированных препаратов для лечения ИР, которые сочетают в себе свойства различных групп инсулиновых сенситайзеров. Появляется первый клинический опыт применения комбинированных препаратов: росиглитазон/метформин и глибенкламид/метформин. Благодаря многовекторности действия можно надеяться, что комбинированные препараты окажутся более эффективными в преодолении ИР, чем монотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Абдельлатиф Ф.М., Шувалова Ю.А., Сливкина А.А. и др.* Влияние метаболического синдрома на отдаленный прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Атеросклероз и дислипидемия. – 2016. – Т. 1(22). – С. 68–75.
- Александров А.А., Поддубская Е.А. и др.* Геометрия левого желудочка, артериальная гипертензия и ожирение: поиск новых путей профилактики // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – М.: Медиасфера, 2003. – Т. 5. – С. 6–11.
- Баранов В.Г., Благосклонная Я.В., Николаенко Н.Ф.* Роль гормональных факторов в патогенезе гиперхолестеринемии и атеросклероза. Влияние эстрогенов на обмен липидов и на развитие атеросклероза // Тер. архив. – 1964. – №3. – С. 3.
- Баранов В.Г., Дильман В.М.* О так называемой климактерической гипертензии // Клиническая медицина. – 1949. – №12. – С. 38–45.
- Баранов В.С.* Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предикативная персонализированная медицина // Экологическая генетика. – 2011. – №IX(3). – С. 3–14.
- Бирюкова Е.В.* Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.03. – М., 2009. – 48 с.
- Благосклонная Я.В.* Взаимоотношение между уровнем глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот в крови. Влияние возраста // Физиология человека. – 1978. – Т. 4. – С. 645–649.
- Благосклонная Я.В.* Влияние половых гормонов на нарушения углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 1968. – №1. – С. 67–71.
- Благосклонная Я.В.* Роль некоторых гормональных и гипоталамических нарушений в патогенезе атеросклероза: Дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1969. – С. 510.
- Бокарев И.Н.* Метаболический синдром. – 2014. – Т. 92. – С. 71–76.
- Бокерия Л.А., Ключников И.В., Березинец О.Л. и др.* Влияние метаболического синдрома на результаты реваскуляризации миокарда у больных с ИБС // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева. – 2007. – Т. 8(S3). – С. 41.
- Бокерия Л.А., Шурупова И.В., Асланиди И.П.* Оценка перфузии и метаболизма у больных с дилатационной кардиомиопатией // Креативная кардиология. – 2010. – №1. – С. 43–54.
- Бондарь И.А., Фидипенко М.Л., Шабельникова О.Ю. и др.* Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG (Pro12Ala) с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 17–22.
- Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю.* Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 11–16.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Олферьев А.М., Бондаренко И.З.* Модификация уровней липопротеинов и аполипопротеинов крови с помощью физических нагрузок раз-