

ЭВОЛЮЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОТ ПОЛИМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ К ФОРМИРОВАНИЮ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. Н. Фурсов¹, С. В. Чернавский¹, Н. П. Потехин¹, В. Н. Яковлев²

¹ФБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко МО РФ», Москва; ²ГУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина», Москва

В начале третьего тысячелетия среди всех причин заболеваемости и смертности на первое место по своей актуальности вышла проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа [1, 2].

Взаимосвязь между ожирением, нарушениями углеводного обмена, гиперхолестеринемией и артериальной гипертензией (АГ) еще в начале прошлого столетия отмечали Г. Ф. Ланг и А. Л. Мясников [3]. В 1988 г. Gwerard M. Reaven в знаменитой Бантингской лекции предложил концепцию метаболического синдрома (МС), в соответствии с которой сочетание нарушенной толерантности к глюкозе с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ), повышением уровня триглицеридов (ТГ), низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и АГ не случайно, а развивается в результате общего пускового патогенетического механизма — снижения чувствительности тканей к инсулину [4].

Хотя абдоминальное ожирение (АО) и не было включено в основной комплекс нарушений, вызываемых инсулинорезистентностью (ИР), была отмечена тесная взаимосвязь между увеличением массы тела и прогрессированием ИР/ГИ. По мнению многих исследователей, именно центральный, абдоминальный или висцеральный тип ожирения, при котором белый жир преимущественно аккумулируется в брюшной полости и сальнике, является предиктором развития СД 2-го типа и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости, в отличие от ожирения другой локализации с отложением бурого жира [1, 4]. В настоящее время висцеральная жировая ткань расценивается как самостоятельный эндокринный орган в связи с тем, что в ее адипоцитах синтезируется большое количество гормонально-активных веществ [5, 6].

Как уже было сказано, ключевым моментом формирования МС является ИР, которая запускает порочный круг, приводящий в итоге к появлению ССЗ и их осложнений [7]. В связи с этим нельзя рассматривать МС как конгломерат всех существующих риск-факторов только лишь по тому, что они имеют какое-либо значение в развитии метаболических нарушений и их осложнений [8].

За последние десятилетия произошла существенная эволюция наших представлений о МС — от состояния,

повышающего риск развития СД 2-го типа, до понимания непрерывной и неразрывной связи между нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов, регуляцией АД и степенью сердечно-сосудистого риска [6, 9]. По аналогии с хорошо известным термином «кардиоренальный континуум», объясняющий взаимосвязь патологии двух систем организма, сегодня мы имеем все основания говорить о «кардиометаболическом континууме» [6, 8].

Основная идея создания концепции МС заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может значимо повлиять на основные показатели здоровья.

В медицинском сообществе до сих пор имеются разночтения в понимании сути МС. Нередко в ряде публикаций приходится сталкиваться с включением в понятие МС таких нозологических форм заболеваний как СД 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт. Некоторые авторы выделяют полную и неполную формы МС, осложненный и неосложненный его варианты [10, 11]. Считаем необходимым отметить, что согласно рекомендации Всероссийского общества кардиологов (ВНОК) развитие у больного с МС коронарной болезни сердца, СД 2-го типа, других ассоциированных клинических состояний автоматически позволяет отнести пациента в группу крайне высокого риска и не предполагает рассматривать его в рамках МС [8]. Аналогичное мнение было высказано Российскими экспертами ВНОК в консенсусе по МС, которые не посчитали обоснованным включение СД 2-го типа в перечень компонентов МС, в отличие от рекомендаций Американской ассоциации сердца/Национального института сердца, крови и легких (АНА/ННЛВЛ), связывая это с тем, что понятие «синдром» обозначает «совокупность симптомов с общим патогенезом», а СД 2-го типа нельзя отнести к симптому, поскольку он является самостоятельным серьезным заболеванием, имеющим свою этиологию и патогенез, зачастую с необратимым изменением инсулярного аппарата [12]. Ведущие российские и зарубежные ученые, занимающиеся проблемой МС, рассматри-

вают его как преадию атеросклероза и СД 2-го типа, что нашло подтверждение в целом ряде клинических и экспериментальных исследований [2, 6, 7, 11]. Таким образом, в основе выделения МС лежит принцип возможности первичной профилактики СД, атеросклероза и их последствий. И только такой подход к проблеме делает оправданным, на наш взгляд, выделение МС как самостоятельного понятия.

В настоящее время описаны различные клинические проявления полиметаболических нарушений, что обуславливает формирование различных классификаций МС [10, 11, 13, 14]. Необходимо отметить, что представленные в настоящее время принципы классификации МС основаны на представлении симптомокомплекса в виде «статичной», уже сформировавшейся структуры. По нашему мнению, изучение особенностей течения (эволюции) различных вариантов МС как последовательности связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм должно способствовать разработке целенаправленных подходов к профилактике развития тех или иных осложнений заболеваний, развитие которых индуцировано обменными нарушениями, входящими в понятие МС. Этой же цели способствует выделение предикторов развития кардиоваскулярных осложнений МС, для чего необходимо установить количественный вклад каждого из симптомокомплексов, и входящих в них признаков, определяющих МС в целом.

Исходя из изложенного выше нами выполнено 7-летнее исследование эволюции МС у 634 больных от наличия у них полиметаболических (доклинических) изменений до формирования нозологических форм и развития кардиocereбральных осложнений. Первый этап исследования включал в себя расширенное клинико-инструментальное обследование пациентов для выделения групп лиц, подходящих под общепризнанные диагностические критерии МС, выявление у них социально-экономических, семейных и других факторов, способствующих формированию синдрома. Кроме того, математически обосновывалось наличие ведущих (наиболее значимых) критериев синдрома и их сочетание в целом у пациентов с МС и в различных возрастных группах. Второй этап — оценка изменения клинической значимости отдельных компонентов синдрома и их совокупности в ходе проспективного наблюдения за пациентами с МС. Третий этап представлял собой создание на основе факторного анализа совокупности основных критериев МС и дополнительных клинических характеристик лиц с МС, математической модели различных вариантов синдрома.

Критериями отбора пациентов для включения в исследование явилось наличие симптомов МС согласно общепринятому определению (АО, нарушение липидного обмена, снижение толерантности к глюкозе, АГ), при отсутствии клинически значимой соматической патологии на момент начала исследования [8]. Обследовали 457 мужчин и 177 женщин. Средний возраст к началу исследования составил $50,8 \pm 3,3$ года; показатели АД соответствовали «мягкой» АГ (систолическое АД — $140,3 \pm 4,5$ мм рт. ст., диастолическое АД — $89,4 \pm 3,8$ мм рт. ст.), индекс массы тела ИМТ $32,0 \pm 2,9$, уровень

гликемии натощак $6,0 \pm 0,5$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии $7,4 \pm 0,4$ ммоль/л, ТГ $1,8 \pm 0,03$ ммоль/л, общий холестерин сыворотки крови $5,9 \pm 0,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,0 \pm 0,03$ ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л.

В клинической практике все чаще применяются методы математического моделирования, в частности факторный анализ, который является математической моделью синдромологического подхода в медицине [15, 16]. Обработка клинико-инструментальных данных 634 больных с использованием факторного анализа позволило объединить признаки в группы, установить связи между ними и выявить особенности начальных проявлений МС у обследованных больных на донозологическом этапе его существования. Всего было выделено 5 групп факторов (симптомокомплексов), с условным названием по наиболее значимому признаку, объединяющих 62% дисперсии системы. С учетом степени факторной нагрузки, определяющие МС симптомокомплексы по своей значимости распределились в следующем порядке: «абдоминальное ожирение» (23%), «нарушения углеводного обмена» (18,2%), «артериальная гипертония» (7,8%), «нарушение липидного обмена» (7%) и «нарушение реологии крови» (6%).

Полученные нами результаты подтверждают данные ряда исследований, доказывающих ведущую роль АО в патогенезе метаболических нарушений при МС [5, 10, 11].

В формировании и развитии полиметаболических нарушений важное значение принадлежит социально-экономическим факторам жизнедеятельности человека [5, 6, 9]. В ходе исследования было установлено, что среди всех больных МС 465 (73,3%) являлись городскими жителями; 516 (81,4%) вели неактивную трудовую деятельность с достаточным доходом и 436 (68,8%) отмечали подверженность частым стрессовым ситуациям. Кроме того, у большинства пациентов — 425 (67%) человека — МС диагностировали в возрасте старше 50 лет; 347 (54,7%) больных отмечали отягощенную наследственность по АО, а 162 (25,5%) — по СД 2-го типа. При изучении бихевиоральных факторов было установлено, что МС чаще развивался у лиц с нерегулярным питанием — 542 (85,5%) пациента; с гиподинамией — 393 (62,0%) больных и наличием вредных привычек — 311 (42,7%) обследованных. Существенной разницы по половому признаку среди обследованных нами лиц выявлено не было.

Для выявления особенностей МС, связанных с возрастом все пациенты были разделены на две группы — до 50 лет и старше 50 лет. В 1-ю группу вошли 209 человек, 156 мужчин и 53 женщины, средний возраст $47,5 \pm 2,3$ года. Во 2-ю группу — 425 человек, 301 мужчина, 124 женщины, средний возраст $54,3 \pm 3,5$ года. С помощью факторного анализа всех клинических признаков было выделено 5 симптомокомплексов, объединяющих по 62% дисперсии системы в каждой из групп. Следствием проведенного сравнительного анализа в группах лиц до и после 50 лет получены определенные различия как в симптомокомплексах (факторах), определяющих МС, так и в наборе составляющих их признаков, свидетельствующие о «возрастной» неоднородности МС. Так

в возрастном диапазоне до 50 лет основными компонентами МС являются нарушения углеводного обмена, в частности повышение уровня постпрандиальной гликемии, что наряду с гипертрофией миокарда, процессами ремоделирования сердечной мышцы, нарушениями липидного обмена вызывают изменения кардиоцеребральной гемодинамики, что на фоне факторов риска, в частности курения, нарушения реологии крови способствует формированию отдельных нозологических форм заболеваний. Напротив, у пациентов старше 50 лет нарушения липидного обмена на фоне абдоминального ожирения способствуют развитию артериальной гипертензии, носящей вторичный характер, что наряду с церебральным атеросклерозом, гипертрофией миокарда и определяет в дальнейшем характер развития сердечно-сосудистых осложнений (стенокардия, ИМ, мозговой инсульт).

Таким образом, эта часть исследования доказала, что внутри себя МС не однороден, значение его составляющих меняется в зависимости от возраста. Встает вопрос, по какому пути пойдет дальнейшее развитие МС, с формированием каких нозологических форм и наибольшей вероятностью развития каких осложнений?

Для ответа на поставленный вопрос мы через 7 лет наблюдения за 634 больными с МС провели анализ клинических данных. Оказалось, что к концу периода наблюдения всех пациентов можно было разделить на три основные группы по сформировавшемуся патологическому состоянию: стойкий синдром АГ (в дальнейшем — гипертонический вариант течения МС) (1-я группа); СД 2-го типа (диабетический вариант течения) (2-я группа) и смешанный вариант — наличие стойкой АГ в сочетании с СД 2-го типа (3-я группа). Полученные результаты позволили нам условно говорить о вариантах исхода МС — гипертонический, диабетический, комбинированный.

Оказалось, что уже с донозологической стадии синдрома эти группы различались между собой. У 188 обследованных (1-я группа) имело место сочетание АО, АГ и дислипидемии (ДЛП). В дальнейшем у этих пациентов МС развивался по гипертоническому варианту с формированием стойкой АГ. В клинической картине у 141 больного (2-я группа) наряду с АО и ДЛП преобладали нарушения углеводного обмена. У них в дальнейшем констатировался диабетический вариант течения МС с развитием СД 2-го типа. У 305 пациентов (3-я группа) отмечался комбинированный вариант течения МС. В этой группе больных с АО присутствовали нарушения углеводного, липидного обмена и АГ. При этом СД 2-го типа и АГ формировались параллельно.

Известно, что течение МС в рамках кардиометаболического континуума способствует быстрому прогрессированию атеросклеротических процессов с формированием нозологических форм и развитием характерных кардио-васкулярных осложнений [2, 6, 17, 18]. По нашим данным, при различных вариантах течения МС, частота кардио-васкулярных осложнений не одинакова, так, у 20 (10,6%) больных первой группы течение МС осложнилось развитием ИМ, у 21 (11,2%) пациента — инфарктом головного мозга (ИГМ). У больных с «диа-

бетическим» вариантом МС ИМ диагностировался у 19 (13,4%) обследованных, а ИГМ — у 18 (12,7%) больных. В группе лиц с «комбинированным» вариантом развития МС ИМ был у 58 (19%) больных, у 43 (14,1%) пациентов диагностировался ИГМ. Полученные результаты обосновывают необходимость дифференцированного подхода к ведению пациентов с МС в зависимости от варианта его течения.

Результаты факторного анализа исходных данных пациентов с различными вариантами течения МС свидетельствовали и о различных математических моделях у этих пациентов. Если пациенты 1-й группы изначально характеризуются значимой АГ, наличием гипертонического ремоделирования миокарда, сопутствующим выраженным нарушением липидного обмена по атерогенному типу и начальными проявлениями миокардиальной дисфункции (предвестник клинически значимой недостаточности кровообращения), то пациенты 2-й группы имеют не столь выраженную АГ (наличие ее не определило ни один из основных факторов дисперстной системы), а обменные нарушения, прежде всего углеводного обмена, уже способствуют формированию как ремоделирования миокарда, так и структурно-функциональному изменению сосудов. Для этих пациентов в начальном периоде МС еще не свойственна дисфункция миокарда. И, наконец, в 3-й группе в начальном периоде прослеживаются комбинации признаков, характерные для двух первых вариантов течения синдрома.

Исходя из изложенного выше, можно сделать вывод, что старт формирования самого МС (совокупность основных его составляющих) так же не однороден, как его последующее течение. В одних случаях он дебютирует АГ, к которой постепенно присоединяется увеличение массы тела и метаболические составляющие (липидемия, нарушение толерантности к глюкозе). В других — метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия, нарушения углеводного обмена), возникая последовательно или одновременно предшествуют АГ, но комбинации единого синдрома — метаболического — формируют конкретную нозологическую форму. В любом случае это определяет необходимость дифференцированного подхода к профилактике еще не возникших состояний и лечению уже определившихся.

Выводы

1. Все полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что метаболический синдром — это не только «летальный квартет». Это гораздо более широкое понятие, включающее в себя состояние, детерминированные генетически, изменения, связанные с социальными факторами, и, наконец, чисто бытовые факторы, такие как приверженность вредным привычкам (курение, переизбыток и др.).

2. Каждая из основных компонент метаболического синдрома реализуется в сочетании с целым рядом клинических, лабораторных и инструментальных признаков, совокупно определяющих индивидуальные особенности синдрома и эволюцию его развития с формированием конкретных нозологических форм, ассоциированных с метаболическим синдромом.

3. Метаболический синдром — понятие не статичное. Вначале он монокаузален, затем формируется полный набор его составляющих и, происходит эволюция синдрома в определенную нозологическую форму или их сочетания.

4. Математические методы многомерной статистики, учитывающие все разнообразие проявлений метаболи-

ческого синдрома, позволяют уже на ранних (донозологических) стадиях существования синдрома прогнозировать не только его эволюцию с формированием конкретных нозологических форм, но и с высокой степенью достоверности предвидеть развитие их осложнений, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт.

Сведения об авторах:

Фурсов Андрей Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием артериальных гипертензий Кардиологического центра.

Чернавский Сергей Вячеславович — канд. мед. наук, зам. нач. Кардиологического центра.

Потехин Николай Павлович — д-р мед. наук, проф., зам. нач. ГВКГ по мед. части.

Яковлев Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., гл. врач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митченко Е. И., Корпачев В. В., Пугай М. И. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Заславский А. Ю., 2010: 9—22.
2. Zimmet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine*. 2003; 20 (9): 693—702.
3. Чазов Е. И., Чазова И. Е. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Media Medica; 2005: 399—414.
4. Reaven G. M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
5. Гинзбург М. М., Крюков Н. Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика; 2002.
6. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica; 2008.
7. Дедов И. И., Балаболкин М. И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления. *Врач* 2006; 11: 8—13.
8. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2009; 6 (Прил. 2).
9. Козилова Н. В., Конради А. О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома — согласованная позиция. *Артериальная гипертензия* 2007; 3: 197—198.
10. Бутрова С. А., Дзогоева Ф. Х. Висцеральное ожирение — ключевое слово метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм* 2004; 1: 10—16.
11. Alberti K. G. M. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement. *Diabetic medicine. J. Br. Diab. As.* 2009; 26 (3): 306—309.
12. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Проф. медицина* 2010; 5: 27—32.
13. Корнеева О. Н., Друпкина О. М., Буверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2005; 4: 24—27.
14. Котовская Ю. В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце* 2005; 5: 236—243.
15. Гельфанд И. М. Обзор некоторых задач медицинской диагностики и прогнозирования. В кн.: «Вопросы кибернетики» 1983; вып. 85: 111—113.
16. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998.
17. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.: «МЕДпресс-информ»; 2007.
18. Wassink A. M., van der Graaf Y., Olijhoek J. K. For the SMART Study Group. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and allcause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur. Hear. J.* 2008; 29: 213—223.

Поступила 15.11.11