



## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ И ПОЛИМОРБИДНОСТЬ В ГЕРИАТРИИ

Ефремов Л. И., Комиссаренко И. А.

Московский клинический научно-практический центр

## METABOLIC CONTINUUM AND POLYMORBIDITY IN GERIATRICS

Efremov L. I., Komissarenko I. A.

Moscow clinical scientific center

Комиссаренко  
Ирина Арсеньевна  
Komissarenko Irina A.  
E-mail:  
komisarenko@mail.ru

*Ефремов Леонид Ильич* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского клинического научно-практического центра

*Комиссаренко Ирина Арсеньевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и профилактики ФГДО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, ведущий научный сотрудник Московского клинического научно-практического центра

*Efremov L. I., MD, leading researcher of the Moscow clinical scientific-practical center*

*Komissarenko I. A. PhD, Professor of the Department of therapy, geriatrics and prevention of MSMSU, leading researcher of the Moscow clinical scientific-practical center*

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 106 (6):4-7

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 106 (6):4-7

**Метаболический синдром (МС)** определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). Распространенность МС может достигать 24 %, т.е., практически у каждого 4-го взрослого человека выявляется данный симптомокомплекс. В последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии, в том числе среди подростков и молодежи. В возрасте старше 60 лет доля лиц с метаболическим синдромом составляет 42–43,5 %, на этот возраст приходится большая доля сердечно-сосудистых осложнений МС.

Несмотря на широкую популярность, термин «**метаболический синдром**» не раскрывает все стороны проблемы, в частности проблему полиморбидности в гериатрии.

Это побудило нас дополнить его другим понятием — **метаболический континуум**. Обоснование целесообразности выделения нового понятия будет представлено в заключении данной статьи.

В многочисленных исследованиях доказано, что смертность от ИБС, инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую у лиц без метаболического синдрома: среди больных с МС смертность от ИБС на 40 %, артериальной гипертензии в 2,5–3 раза, а от СД 2 типа в 4 раза выше, чем в общей популяции.

Согласно *Рекомендациям ВНОК (2010)* основным критерием метаболического синдрома является абдоминальное ожирение (АО) (ОТ > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин).

К дополнительным критериям относятся:

- АД  $\geq$  140/90 мм рт.ст.;
- ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л;
- ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин;
- ТГ > 1,7 ммоль/л;
- гипергликемия натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л;
- НТГ — глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы  $\geq$  7,8 и  $\leq$  11,1 ммоль/л.

Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома.

Общеизвестна зависимость частоты ожирения от возраста. Она минимальна у детей и подростков. Далее как у мужчин, так и у женщин наблюдается рост заболеваемости ожирением, достигающий пика к 45–55 годам. В пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается. Последнее, по мнению большинства ученых, может быть связано с уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой, или с более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний.

Такие биологически активные вещества, как адипоциты, секретирующие эстрогены, ангиотензиноген, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкины, лептин, резистин, адипонектин и др. способны оказывать негативные сосудистые, метаболические, воспалительные и другие эффекты на сердечно-сосудистую систему.

К числу возможных этиопатогенетических механизмов МС относится активация эндоканнабиноидной системы. У здорового человека, живущего

в состоянии равновесия, эндоканнабиноидная система обычно находится в спокойном состоянии и активируется «по требованию» под воздействием стресса, увеличивая толерантность к стрессу и формируя психофизиологическое состояние покоя. Одним из последствий этого состояния отдыха является стимуляция чувства голода как важнейшего источника удовольствия. Активация эндоканнабиноидной системы происходит под воздействием специфических стимуляторов — эндоканнабиноидов на специфические рецепторы, находящиеся практически во всех отделах головного мозга, жировой ткани (адипоцитах), желудочно-кишечном тракте и на мембранах клеток иммунной системы. При хроническом стрессе (у курящих, а также при выраженном ожирении) у человека происходит длительная патологическая активация эндоканнабиноидной системы, что увеличивает количество потребляемой пищи и потенцирует ожирение.

Инсулинорезистентность и сопутствующая ей системная гиперинсулинемия лежат в основе всех симптомов и осложнений МС. Резистентность периферических тканей — мышечной, жировой, клеток печени, вызывает компенсаторную реакцию — повышение секреции инсулина и гиперинсулинемию. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой — патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и другим проявлениям атеросклероза. В условиях гиперинсулинемии и в силу ослабления чувствительности гепатоцитов снижается усвоение инсулина в печени и повышается продукция свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Это приводит к развитию более выраженной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

В 1947 году J. Vague описал два типа отложения жира — андронидный (или мужской) и гиноидный (женский), и обратил внимание на то, что андронидное ожирение чаще, чем гиноидное сочетается с СД, ИБС, подагрой. Различные исследования подтвердили, что избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития АГ, СД 2 типа, атеросклеротических заболеваний.

Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Удалось подтвердить взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным КТ соответствующее площади 130 см<sup>2</sup>), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [1]. Установлена четкая корреляция между степенью

развития висцеральной жировой ткани и величинной окружности талии (ОТ). Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой.

Артериальная гипертензия (АГ) часто является одним из первых клинических проявлений метаболического синдрома.

АГ у тучных лиц встречается в 2,9 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела. Увеличение массы тела на 5 % в течение 4 лет повышает вероятность развития АГ на 30 %. У 80 % мужчин и 61 % женщин, включенных во Фрамингемское исследование, причиной развития АГ стало увеличение массы тела.

Гиперинсулинемия блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>-зависимой АТФазы), вызывая повышение внутриклеточного Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, снижение K<sup>+</sup>, что повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Повышение реабсорбции Na<sup>+</sup> в проксимальных и дистальных канальцах нефрона приводит к задержке жидкости, гиперволемии, увеличению уровня Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> в стенках сосудов. На этом фоне повышается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления. На фоне гиперинсулинемии возрастает активность симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При активации СНС изменяется обмен норадреналина в ее периферических окончаниях, что ведет к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии, увеличению сердечного выброса, вазоконстрикции резистивных артериальных сосудов, задержки натрия почками [16]. Предполагается, что выделяемые жировой тканью жирные кислоты могут способствовать усилению синтеза альдостерона [1]. Имеются указания на существование в висцеральной жировой ткани собственной локальной РААС, которая играет важную роль в жизнедеятельности адипоцитов и обладает прогипертензивными эффектами.

В работе А. В. Барсукова [2] проведен анализ 1024 архивных историй болезней пациентов с артериальной гипертензией (средний возраст 63 года), объединенных признаком обязательного наличия гипертрофии левого желудочка. Оказалось, что 45,4 % из них имели индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>, 26,9 % имели уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л, а сочетание указанных признаков наблюдалось у 13,1 % больных.

В развитии АГ у тучных пациентов определенное значение имеет увеличение концентрации внутриклеточного кальция. В экспериментах также показано, что от внутриклеточной концентрации кальция зависит липолитическая активность адипоцитов [3]. Выявлено, что низкие концентрации внутриклеточного кальция стимулируют липолиз в адипоцитах. Такие данные свидетельствуют о перспективности комбинации ингибиторов АПФ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (прежде всего с высоколипофильным амлодипином) в лечении АГ и других ССЗ, ассоциированных с ожирением.

Для дислипидемии при абдоминально-висцеральном ожирении характерно повышение уровня

свободных жирных кислот, гипертриглицеридемия, снижение ХЛ ЛВП, повышение ХЛ ЛНП, увеличение содержания мелких плотных частиц ЛНП, повышение уровня аполипопротеина В, увеличение соотношения ХЛ ЛНП/ХЛ ЛВП.

Пациентам с ожирением патогенетически оправдано назначение статинов в связи с развитием у них атерогенной ДЛП. Полученные М. Г. Бубновой [4] данные при назначении аторвастатина в дозе 10 мг в течение 2 мес. пациентам с АО и СД типа 2 говорят о выраженном снижении ТГ, ХС ЛПНП. В этом исследовании обнаружено умеренное гипогликемическое действие аторвастатина у больных с гипергликемией. Очевидно, что при наличии ожирения, осложненного развитием АГ, должна работать комбинация препаратов, направленная как на коррекцию АГ, так и лечение ДЛП, что позволит максимально снизить сердечно-сосудистый риск у тучного пациента.

Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями [5]. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушение микробной экологии толстой кишки — ключевые патогенетические факторы развития МС. Однако, состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало известны клиницистам [6]. Установлена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника) [7].

В развитии заболеваний органов пищеварения и компонентов метаболического синдрома значительную роль отводят хроническому стрессу. Длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хроническим стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь, приводит к дисфункции вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и, соответственно, моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина, увеличение секреции соляной кислоты обкладочными клетками [8]. Нарушение функции печени ведет к атерогенной дислипидемии («атеросклероз — болезнь гепатоцита»), но, так как печень одновременно является и органом-мишенью, то это выражается в развитии неалкогольной жировой болезни печени [9]. За последние 10–15 лет во всех возрастных группах значительно увеличилось количество людей с избыточным весом и у 2/3 из них диагностируют стеатоз печени. В США неалкогольный стеатогепатит диагностируется очень часто — на него приходится почти 70% заболеваний печени (Consensus Conference of the NIH, USA, 1998). Впервые картина поражения печени, подобная имеющейся при алкогольном гепатите, у лиц, не употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя, описана Ludwig J. в 1980 г. Дальнейшая разработка данной проблемы

позволила выявить тесную связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с ожирением, особенно висцеральным, и ИР. Большинство пациентов с этим заболеванием имеют индекс массы тела на 10–40% превышающий нормальный. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивают риск развития НАСГ. Ожирение 2–3 степени почти в 100% случаев сочетается с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% — с НАСГ.

Таким образом, пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития НАЖБП. Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне сахарного диабета, наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, такие как: хронический холецистит, дискинезия желчного пузыря, желчнокаменная болезнь. Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеидов в крови. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [6]. Таким образом, создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов — нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот — нарушение функции печени — нарушение обмена липидов — нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) — нарушение обмена липидов — поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [10].

Общие этиологические факторы, такие, как питание, бедное клетчаткой и клетчатками оболочками, малоподвижный образ жизни, способствуют развитию запоров и сопутствуют ожирению. Кроме того, при ожирении происходит ослабление мышечного тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки, обеспечивающих повышение внутрибрюшного давления во время акта дефекации. Торможение позывов к дефекации может наблюдаться при геморрое или трещинах прямой кишки, которые также нередко наблюдаются у пациентов с ожирением. Причиной подобных запоров является расстройство акта дефекации вследствие его болезненности, ослабления чувствительности нервных рецепторов ампулы прямой кишки.

Российская медицинская школа (более всего это относится к Г. Ф. Лангу и его ученикам) одной из первых отметила наличие тесной ассоциации артериальной гипертензии с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1967 г. Myers A. на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления гиперурикемии и развитием коронарных болезней. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой частота ожирения крайне высока. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с подагрой, а 30% — у 57%. Engelhardt и Wagner (1950 г.) — назвали ожирение интегральной частью триады, остальными составляющими которой являются подагра и диабет.

Лишний вес и ожирение также увеличивают риск развития остеоартрита с поражением суставов, которые несут повышенную нагрузку, преимущественно коленных, поскольку коленные суставы

в период активности человека испытывают большую нагрузку, чем тазобедренные. Чаще остеоартриты возникают у женщин, даже если они имеют незначительный избыток массы тела. Некоторые исследования показали, что ожирение участвует в патогенезе (развитии) остеоартрита.

После наступления менопаузы происходит изменение функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов. Все указанные изменения взаимосвязаны и многие из них являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило исследователям выделить определенный менопаузальный метаболический синдром (ММС). Основным проявлением ММС является увеличение массы тела после менопаузы с формированием абдоминально-висцерального ожирения. По результатам ряда исследований, быстрая прибавка массы тела после менопаузы происходит примерно у 60 % женщин [11,12]. По данным *Healthy Women's Study*, в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет — на 5,5 кг. Установлено, что прибавка массы тела происходит за счет увеличения количества жира, его перераспределения в область передней брюшной стенки и уменьшения массы мышечной ткани. Увеличение массы тела с формированием абдоминального ожирения при ММС объясняют изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикоидной стимуляцией, влиянием факторов роста, относительной гиперандрогенией и др.. Практически все метаболические нарушения, возникающие после менопаузы, взаимосвязаны между собой и еще более усиливают неблагоприятное влияние дефицита половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Нередко у пациентов с ММС выявляется различная патология: obstructive apnoea (храп во сне), жировой гепатоз,

остеоартроз, желчнокаменная болезнь. Ведущими лабораторными признаками ММС являются дислипидемия, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе [1].

*В заключение* обратимся к заголовку данной статьи, где нами впервые применен термин «метаболический континуум».

Нетрудно заметить, что этот термин по своей конструкции подобен термину «сердечно-сосудистый континуум», предложенный известными американскими учеными Draou V. и Braunwald E. В 1991 году.

Известно, что ожирение, являющееся основным критерием МС, может быть пусковым механизмом и в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

По нашему мнению, можно выделить два варианта сердечно-сосудистого континуума: один вариант начинается с ожирения (инициальное ожирение), при втором варианте ожирение возникает на различных стадиях континуума (промежуточное ожирение). У одного и того же больного возможно сочетание 2-х и более континуумов, таких как желудочно-кишечный, гормональный континуум и др.

Термин «метаболический континуум» ориентирует врача на изучение цепи заболеваний (включая патологию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, эндокринной системы и т.д.) не только в статике, но и в динамике и во взаимодействии их друг с другом. Не случайно существует термин «патопластика», который обозначает взаимное влияние различных заболеваний друг на друга.

С этих позиций термин «метаболический континуум» наполняется новым содержанием. Мы полагаем, что внедрение данного понятия весьма перспективно, в том числе и в гериатрии в плане изучения полиморбидности.

## Литература

1. *Mancia G, Backer G, Dominiczak A et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertension* 2007; 26: 1105–87.
2. *Барсуков А. В.* Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR $\gamma$ -рецепторов? *Артериальная гипертензия*. Том 14, № 2, 2008 г., с.116–124
3. *Tebar F, Soley M, Ramirez I.* The antilipolytic effects of insulin and epidermal growth factor in rat bypass adipocytes are mediated by different mechanisms. *Endocrinology* 1996; 137:4181–8.
4. *Бубнова М. Г.* Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их комбинаций с другими препаратами. *Болезни сердца и сосудов*. 2008, № 2, с.41–48.
5. *Звенигородская Л. А.* Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007, № 1, с.5–7
6. *Перова Н. В., Метельская В. А., Оганов Р. Г.* Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции, *«Кардиология»*, № 3, 2001, стр. 4–9.
7. *Гриневиц В. Б., Мехтиев С. Н., Ратников В. А., Латышева А. Я., Кравчук Ю. А.* Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клиничко-инструментальные проявления и подходы к терапии).— СПб, 2006.— 31 с.
8. *Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Белоусова Л. Н., Петренко В. В.* Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 2, 2008, стр. 92–96
9. *Лазебник Л. Б.* Гепатоцит и атеросклероз. *Клиническая геронтология*. Том 18, № 1–2, 2012, с.3–9
10. *Петухов В. А.* Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / под ред. акад. В. С. Савельева.— М.: МАКС Пресс, 2006.— 268 с.
11. *Milewicz A., Bidziska B., Sidorowicz A.* *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 285–91.
12. *Spencer C. P., Godslan I. F., Stevenson C.* *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 341–55.
13. *Сметник В. П., Шестакова И. Г.* Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме *Consilium medicum*, том 5, №9 2003