



ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Ефремов Л. И.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

*Звенигородская Лариса Арсентьевна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел.: 8 (495) 304 3081*

Известно, что современным болезням присуща множественность (полиморбидность), что особенно хорошо видно на примере метаболического синдрома, включающего в себя ожирение, дислипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе. Указанные патологические процессы являются факторами риска атеросклероза, частота которого при сочетании нескольких из них возрастает многократно. На данное обстоятельство давно обращали внимание многие авторы, в том числе и такие выдающиеся отечественные клиницисты, как Г. Ф. Ланг, А. Л. Мясников, Е. М. Тареев, однако долгое время возможность тесной причинно-следственной связи между указанными факторами многими исследователями игнорировалась. Лишь в последние двадцать лет стала интенсивно развиваться концепция, согласно которой сочетание названных выше факторов риска атеросклероза — не случайность, а закономерное проявление общего для них метаболического нарушения, которое усматривалось в повышении резистентности тканей к инсулину.

Впервые данную концепцию сформулировал M. Reaven в 1988 году. Обобщив данные многочисленных исследований, он пришел к выводу, в соответствии с которым гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов и понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, а также артериальная гипертензия могут развиваться в результате снижения чувствительности клеток тканей к инсулину. Для обозначения данного симптомокомплекса автором был предложен термин «синдром X». В 1989 году N. M. Kaplan дополнительно включил в названный симптомокомплекс абдоминальное ожирение как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения

(сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией), ввел понятие «смертельный квартет», подчеркнув тем самым, что наличие подобного сочетания существенно повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний. В 1992 году S. M. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности», так как, по его мнению, он наиболее адекватно отражает этиологию метаболического синдрома.

Однако в 1993 году L. M. Resnick выдвинул свою теорию развития «синдрома X». Согласно данной концепции, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, атеросклероз, а также гипертрофия левого желудочка — это важнейшие клинические проявления единого заболевания — «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни». Основным ее этиологическим фактором является мембранный дефект, приводящий к повышению концентраций свободных цитозольных кальция и натрия и к снижению внутриклеточного содержания ионов магния, а также pH. Что касается инсулинорезистентности, то ей автор отводит роль патогенетического механизма реализации данного мембранного дефекта.

Начиная с середины 90-х гг. чаще всего используется термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 году, то есть до опубликования G. M. Reaven его концепции.

Метаболический синдром весьма удобно использовать как своеобразную естественную модель для изучения ряда проблем. По аналогии с таким широко известным понятием, как «серечно-сосудистый континуум», сформулированным E. Braunwald, можно говорить о метаболическом континууме, начало которого принято соотносить с ранним постнатальным периодом. Данный период рассматривают как своеобразное «критическое окно», когда под влиянием различных факторов, в том числе и характера питания, закладываются

основы метаболизма (так называемое «метаболическое программирование», определяющее особенности обменных процессов в течение всего дальнейшего периода жизни индивидуума). Следует, однако, заметить, что упомянутое «критическое окно» может «открываться» и ранее, в период внутриутробного развития эмбриона или плода, например, когда один из родителей или тем более оба больны сахарным диабетом 2-го типа.

Это обстоятельство может служить довольно убедительным свидетельством того, что инсулинорезистентность является одним из ключевых моментов в развитии метаболического синдрома. Вместе с тем данные многолетних исследований, проводимых в клинике ЦНИИГ под руководством Л. Б. Лазебника, позволяют внести ряд уточнений, касающихся механизма атерогенеза, о чем речь пойдет ниже.

В литературе последних лет патогенез метаболического синдрома X трактуется с позиций инсулинорезистентности следующим образом. Само понятие

«инсулинорезистентность» рассматривается как нарушение механизма биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями, главным образом скелетной мускулатурой. При этом нарушается в большей степени неокислительный путь потребления глюкозы — синтез гликогена. Развитию инсулинорезистентности способствуют как генетические факторы (дефект инсулиновых рецепторов или пострецепторный дефект), так и влияние внешних факторов. Среди последних в первую очередь следует выделить развитие ожирения (особенно андрогенного) и снижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате их вазоконстрикции, что усиливает путь диффузии глюкозы в клетки. В свою очередь, данные нарушения могут быть спровоцированы гиподинамией, гиперкалорийным питанием, повышением активности симпатической нервной системы (частые стрессы), то есть всем тем, что в литературе объединяется понятием «западный образ жизни» («вестернизация»).

При наличии инсулинорезистентности бета-клетки островкового аппарата поджелудочной железы увеличивают синтез и секрецию инсулина, чтобы тем самым компенсировать нарушение чувствительности к нему и сохранить нормальную толерантность к глюкозе. Развивается гиперинсулинемия; влияя на сосуды непосредственно, инсулин вызывает их дилатацию, поэтому острая гиперинсулинемия, вызванная инфузией инсулина, у здоровых добровольцев сопровождается гипотензией. Медиатором вазодилатации является окись азота (NO). Однако при наличии инсулинорезистентности вазодилатирующий эффект инсулина исчезает. Возможно, решающую роль в этом играет нарушение синтеза окиси азота, обусловленное повышением концентрации свободных жирных кислот, что часто имеет место при ожирении. Хроническая гиперинсулинемия вызывает парадоксальную вазоконстрикцию и увеличение минутного объема кровообращения

в результате стимуляции симпатической нервной системы, увеличение объема циркулирующей крови под влиянием увеличения реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов и наконец сужение просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток (инсулин известен как мощный фактор, стимулирующий клеточный рост). Кроме того, поскольку инсулин является гормоном, регулирующим ряд механизмов трансмембранного ионного транспорта, увеличение его концентрации приводит к повышению внутриклеточного содержания ионов натрия и калия, что в гладкомышечных клетках артериол сопровождается повышением их чувствительности к прессорному влиянию норадреналина и ангиотензина. В результате хроническая гиперинсулинемия ведет к развитию артериальной гипертензии.

Инсулин регулирует скорость синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью. При повышении его концентрации происходит ускорение синтеза данных липопротеинов. Элиминация ЛПОНП регулируется ферментом липопротеинлипазой, активность которой также находится под контролем инсулина. При наличии инсулинорезистентности данный фермент, как и ткани, оказывается резистентным к влиянию инсулина, поэтому элиминация ЛПОНП замедляется. Рост синтеза и замедление элиминации приводят к повышению концентрации ЛПОНП (триглицеридов) в плазме крови. Понижение активности липопротеинлипазы сопровождается снижением содержания ЛПВП, так как они образуются в организме в процессе гидролиза ЛПОНП. Более того, доказано, что гиперинсулинемия непосредственно способствует катаболизму ЛПВП. Таким образом, развитие иммунорезистентности и гиперинсулинемии сопровождается развитием дислипидемии, характеризующейся повышением концентрации ЛПОНП (триглицеридов) и понижением концентрации ЛПВП в плазме крови. Данная дислипидемия является атерогенной.

Инсулин является «атерогенным» гормоном не только потому, что повышение его концентрации способствует развитию атерогенной дислипидемии, но также потому, что усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов, увеличивает активность рецепторов ЛПНП и синтез эндогенного холестерина в клетках сосудистой стенки, а также коллагена — одного из основных составляющих атеросклеротического повреждения. Являясь фактором роста, инсулин стимулирует образование и других веществ с аналогичным действием, например инсулиноподобных факторов роста-1 и -2.

Наконец известно, что прогрессированию атеросклеротических поражений и особенно развитию их острых осложнений, в частности инфаркта миокарда, способствуют коагулологические нарушения. Установлено, что гиперинсулинемия вызывает гиперфибриногеномию, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа и в конечном счете — замедление

фибринолиза. Таким образом, гиперинсулинемия, возникая как компенсаторная реакция, призванная поддерживать нормальный транспорт глюкозы в клетки, постепенно становится патологической, приводя к каскаду метаболических нарушений, способствующих быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза, в частности, ИБС и острого инфаркта миокарда, которые в значительной степени и определяют трудовой и жизненный прогноз у данной категории больных.

Особенно важным представляется тот факт, что развитие гиперинсулинемии приводит к ряду патологических нарушений, формирующих порочные круги. Например, гиперинсулинемия повышает тонус симпатической нервной системы, что последовательно влечет к стойкой патологической вазоконстрикции и уменьшению объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры, что является причиной прогрессирования инсулинорезистентности и дальнейшего роста гиперинсулинемии. Поэтому инсулинорезистентность имеет тенденцию к прогрессированию. Гиперинсулинемия нарастает по мере развития инсулинорезистентности. Этот процесс продолжается до тех пор, пока поджелудочная железа сохраняет способность к увеличению секреции инсулина. Но начиная с определенного момента больной проходит верхнюю точку «старлинговской кривой поджелудочной железы» (термин R. A. De Fronzo), и секреция инсулина оказывается уже недостаточной для поддержания нормальной толерантности тканей к глюкозе. Развивается нарушение толерантности к глюкозе. По мере дальнейшего его развития декомпенсация функции поджелудочной железы нарастает, развивается сахарный диабет.

Проблема метаболического синдрома является мультидисциплинарной и наиболее остро стоит в эндокринологии, гастроэнтерологии и особенно

в кардиологии. Недаром, как уже указывалось, в свое время предлагалось рассматривать метаболический синдром как «генерализованную сердечно-сосудистую метаболическую болезнь». В этой связи резонно вспомнить, что еще в 1915 году Н. Н. Аничковым было выдвинуто положение, в соответствии с которым «без холестерина нет атеросклероза». Позднее академиком АМН СССР А. Н. Климовым с учетом новейших данных этому положению был придан следующий вид: «Без атерогенных липопротеидов нет атеросклероза». Наконец в 2003 году Л. Б. Лазебник в образной форме указал на первопричину атерогенной дислипидемии и атеросклероза, которые, по мнению автора, «являются порождением больного гепатоцита». Тем самым логический круг замкнулся, что дало возможность сформулировать гепатоцеллюлярную теорию атеросклероза. При этом постулируется, что в анализируемой ситуации в качестве наиболее частой болезни гепатоцита выступает описанная в 1980 году Людвигом неалкогольная жировая болезнь печени (в виде стеатогепатоза или стеатогепатита). В ряде случаев может наблюдаться патология желчного пузыря в виде его холестероза или липоматоза, что, по мнению А. А. Ильченко, по аналогии с неалкогольной жировой болезнью печени может быть обозначено как «неалкогольная жировая болезнь желчного пузыря». Таким образом, идентификация первопричины атерогенной дислипидемии и атеросклероза может быть осуществлена с помощью предложенной Л. Б. Лазебником (2003) гепатоцеллюлярной теории (см. рис. 1).

Поднятые вопросы представляют исключительный интерес не только для клиницистов, но и для представителей теоретических дисциплин и нуждаются в дальнейшем изучении.



Рис. 1. Патологическое воздействие некоторых факторов на гепатоцит с последующим развитием неалкогольной жировой болезни печени (атерогенная дислипидемия, атеросклероз)