

Механизмы развития артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом

Е.И. Красильникова^{1,2}, Е.И. Баранова^{1,2}, Я.В. Благосклонная², А.А. Быстрова^{1,2}, А.Р. Волкова¹,
М.А. Чилашвили¹

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Красильникова Е.И. — профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), доктор медицинских наук, профессор; Баранова Е.И. — профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, доктор медицинских наук, профессор; Благосклонная Я.В. — ведущий научный сотрудник ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, доктор медицинских наук, профессор; Быстрова А.А. — ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, научный сотрудник ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, кандидат медицинских наук; А.Р. Волкова — доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кандидат медицинских наук; Чилашвили М.А. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: 8 (812) 234–34–24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Красильникова Елена Ивановна).

Резюме

Развитие артериальной гипертензии (АГ) у больных с заболеваниями, входящими в понятие «метаболический сердечно-сосудистый синдром» (МС), имеет ряд особенностей, изучение которых представляет не только теоретический интерес, но и имеет большое практическое значение. Проведенные исследования показали, что после туловищного ожирения АГ является хронологически следующим и наиболее частым компонентом МС, а клинические проявления атеросклероза и нарушения углеводного гомеостаза развиваются реже и значительно позднее. Помимо этого, у больных туловищным ожирением выявлены нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способствующие развитию АГ. Установлено, что, помимо нарушений центральных механизмов регуляции, симпатикотонии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, в развитии АГ у больных туловищным ожирением немаловажное значение имеет функциональное состояние жировой ткани, нарушения со стороны которой (и развитие вследствие этого адипозопатии) может в ряде случаев являться первопричиной всего каскада МС. При этом дисфункция адипоцитов может носить как генетически обусловленный, так и приобретенный характер. Расшифровка причин и механизмов развития АГ у больных МС представляет особый интерес, так как позволит более целенаправленно решать вопросы профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический сердечно-сосудистый синдром, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, адипозопатия.

Mechanisms of arterial hypertension in metabolic syndrome

Е.И. Krasilnikova^{1,2}, Е.И. Baranova^{1,2}, Ya.V. Blagosklonnaya², А.А. Bystrova^{1,2},
А.Р. Volkova¹, М.А. Chilashvili¹

Corresponding author: Pavlov St Petersburg State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: 8 (812) 234–34–24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Elena I. Krasilnikova, MD, PhD, Professor at the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology at Pavlov St Petersburg State Medical University, Leading Researcher at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Arterial hypertension in patients with metabolic cardiovascular syndrome (MS) has a number of features which are of great theoretical and practical significance. It has been shown that hypertension is the most frequent component of MS and chronologically follows abdominal obesity while clinical manifestations of atherosclerosis and carbohydrate metabolism disturbances develop much later. In addition, the disorders of hypothalamic-pituitary-adrenal axis contribute to the development of arterial hypertension in patients with abdominal obesity. Besides the abnormalities of central regulatory mechanisms, increased sympathetic tone, insulin resistance and hyperinsulinemia, functional state of adipose tissue is an

established important factor for the development of systemic hypertension in patients with abdominal obesity, and in some cases the dysfunction of adipocytes, which can be genetically determined or acquired, may cause the whole cascade of MS. Search for the causes and mechanisms of arterial hypertension in patients with MS can help to find the possible targeted treatment and prevention of the disease.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, adiposopathy.

Статья поступила в редакцию: 05.10.11. и принята к печати: 15.10.11.

Изучение механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) у различных когорт больных имеет большое практическое значение, так как позволяет выработать наиболее эффективную, патогенетически направленную тактику лечения. Согласно большим эпидемиологическим исследованиям, проведенным за последние годы, изолированное развитие АГ встречается чрезвычайно редко. Установлено, что у 30–75 % больных гипертонической болезнью (ГБ) имеется ожирение или избыточный вес, несколько реже (18–50 %) выявляются в различной степени выраженные нарушения углеводного метаболизма, а при проведении специальных исследований до 60 % больных АГ имеют нарушения липидного спектра крови [1–15]. При этом подчеркивается, что избыточный вес или ожирение, как правило, хронологически предшествуют развитию ГБ [16–21].

В результате проведенных нами исследований установлено, что у 4880 больных, имевших состояния, входящие в понятие метаболического сердечно-сосудистого синдрома (МС), наиболее ранним клиническим проявлением было ожирение. Артериальная гипертензия (АГ), как правило, развивалась в более старшем возрасте на фоне предшествующего ожирения. Клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) возникали у большинства обследованных больных в возрасте после 40 лет, с пиком развития в 50–59 лет. Наиболее поздним компонентом МС являлся сахарный диабет (СД) 2 типа, который, как правило, диагностировался после 40 лет, при этом его частота с возрастом нарастала (рис. 1).

Полученные данные позволяют предположить наличие тесных, патогенетических связей между ожирением и АГ [16, 17]. Именно факт частого сочетания ожирения и АГ послужил поводом для внесения предположения,

поддержанного многими учеными, что первой ступенью развития МС является не только туловищное ожирение, но и тесно связанная с ним АГ, что подчеркивает общность патогенеза этих заболеваний. Высказанные позиции основываются на результатах многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что у больных с полным МС артериальная гипертензия встречается почти в 100 % случаев, тогда как частота развития других компонентов МС — гипертриглицеридемии, снижения содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, а также нарушений углеводного гомеостаза — может значительно варьировать. Однако, не вступая в полемику относительно совершенства классификации МС, следует заключить, что, безусловно, существуют определенные особенности патогенеза АГ у лиц с туловищным ожирением, изучение которых представляет не только теоретический интерес, но и имеет существенное практическое значение [16, 22–27].

Учитывая имеющиеся данные о чрезвычайно частом сочетании туловищного ожирения и АГ, можно предположить, что ряд патогенетических звеньев развития этих заболеваний являются общими, то есть не только само ожирение, но и факторы, участвующие в его развитии, могут оказывать влияние на уровень АД. Что касается причин развития ожирения, то необходимо признать, что, несмотря на большое количество проведенных исследований, вопрос остается открытым. Не вызывает сомнения, что основной причиной возникновения избыточной массы тела, являются нарушения пищевого поведения, ведущие к хроническому перееданию, что может быть следствием как изменения центральных механизмов регуляции (кора головного мозга, гипоталамус, центр аппетита), так и возникать в результате первичных

Рисунок 1. Возраст возникновения ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа у пациентов с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом

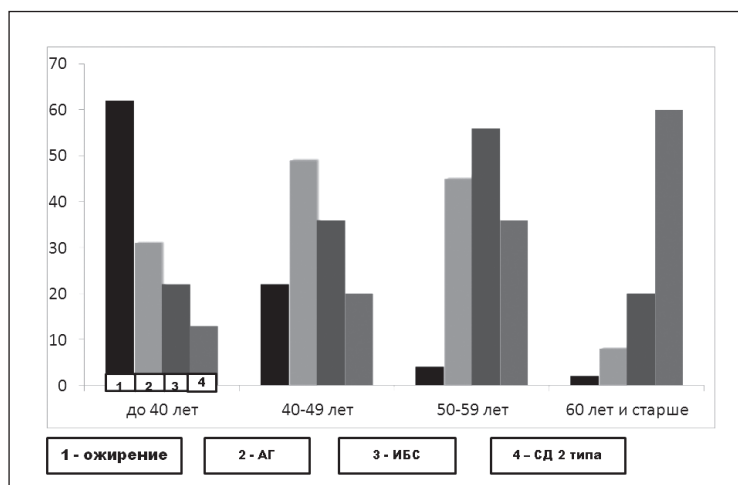


Рисунок 2. Общность механизмов развития ожирения и артериальной гипертензии



особенностей функционирования висцеральной жировой ткани (в ряде случаев имеющих генетически обусловленную природу). При этом большое значение имеет физический термогенез (рис. 2) [27–34].

Доказательством наличия тесных взаимосвязей между центральными механизмами регуляции и жировой тканью являются полученные нами данные, свидетельствующие о наличии у больных туловищным типом ожирения снижения чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси к действию кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции кортизола [27]. Установлено, что у больных туловищным ожирением имеется достоверное

увеличение суточной экскреции 17-гидроксикортикостероидов (17 HOCS) — метаболитов кортизола — не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными глутеофеморальным типом ожирения (рис. 3). Кроме того, чрезвычайно важным представляется факт отсутствия подавления экскреции 17 HOCS, у больных с туловищным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных с глутеофеморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона вызывали резкое угнетение синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, соответственно, экскреции метаболитов кортизола (рис. 3).

Рисунок 3. Средние показатели экскреции 17 HOCS в суточной моче (мг/1 г креатинина) и проба с 0,5 мг дексаметазона у больных туловищным и глутеофеморальным типами ожирения

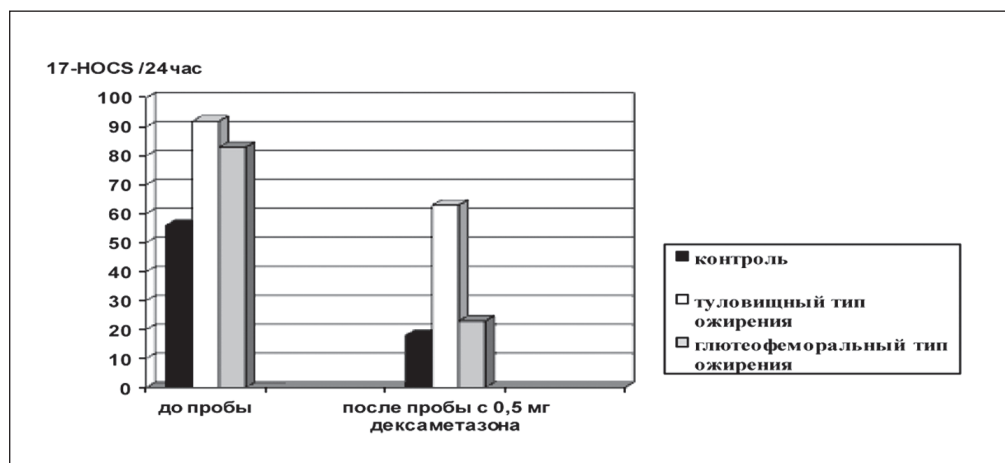
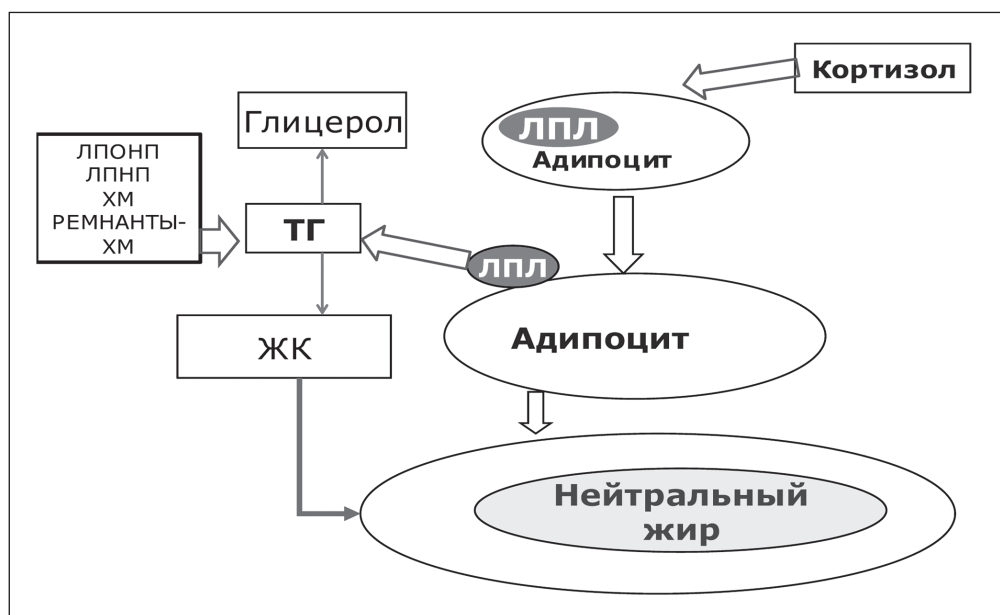


Рисунок 4. Роль кортизола в механизмах развития туловищного ожирения



Примечание: ЛПЛ — липопротеиновая липаза; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ХМ — хиломикроны; ТГ — триглицериды; ЖК — жирные кислоты.

Известно, что кортизол стимулирует гормонозависимую липопротеиновую липазу (ЛПЛ) на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизол-зависимая жировая ткань). В случае хронического избытка кортизола происходит активация ЛПЛ, в результате усиливается распад триглицеридов (ТГ), входящих в состав липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), а в постпрандиальный период — и в хиломикроны (ХМ) и ремнанты ХМ. В результате этого высвобождаются жирные кислоты, поступление которых в адипоциты приводит к повышенному синтезу нейтрального жира, развитию гипертрофии жировых клеток и столь характерного туловищного ожирения (рис. 4).

Роль кортизола в развитии туловищного ожирения подтверждает и характерное для него распределение жира, напоминающее синдром Кушинга. Не вызывает сомнения, что фенотипическая схожесть пациентов с туловищным ожирением и синдромом Кушинга не может быть случайной, особенно учитывая, что при обоих заболеваниях у большинства пациентов имеется АГ, атерогенная дислипидемия и в различной степени выраженные нарушения углеводного обмена. Что касается роли избытка кортизола в механизмах развития АГ, то существует огромное количество работ, посвященных этому вопросу, подробно изучено более 20 эффектов этого гормона, способствующих повышению артериального давления (АД). Не исключается, что у ряда пациентов в основе гиперпродукции кортизола может лежать и генетическая предрасположенность [35, 36]. Таким образом, полученные нами данные не только расширяют имеющиеся представления о патогенезе туловищного типа ожирения, но и доказывают существенную роль кортизола в механизмах развития всего каскада МС.

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что дисфункция щитовидной железы вносит определенный вклад в развитие каскада МС. Установлено, что повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) имеется у каждого 5–6 пациента с полным МС, в связи с чем высказывается предположение, что снижение функциональной активности щитовидной железы, возможно, опосредует некоторые механизмы инсулинорезистентности у предрасположенных лиц [39, 41]. Так, известно, что тиреоидные гормоны регулируют активность ферментов цикла Кребса, экспрессию генов белков-переносчиков глюкозы, поступление глюкозы в клетку, и их недостаток, соответственно, может приводить к нарушению периферической утилизации глюкозы, адаптивной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [37, 38, 40].

В проведенных нами исследованиях при оценке функциональной активности щитовидной железы у 489 больных с полным МС, страдающих ИБС с коронарографически подтвержденным атеросклерозом, выявлено наличие достоверной положительной связи между индексом массы тела (ИМТ) обследованных и уровнем ТТГ сыворотки крови ($r = 0,13$, $p < 0,008$). Установлено, что у больных с избыточным весом и ожирением уровень ТТГ в сыворотке крови был достоверно выше, чем у больных с нормальной массой тела ($p = 0,02$, $p = 0,01$ соответственно) (табл. 1). При сопоставлении массы тела обследованных больных и наличия у них АГ установлено, что пациенты с ожирением имели более выраженную степень АГ. Так, АГ была выявлена в два раза чаще у лиц с ожирением, чем среди больных с нормальной массой тела. В то же время тяжелые степени АГ встречались в 3 раза чаще у больных с ожирением, чем у лиц, имеющих нормальный вес. Индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) был наиболее высоким в группе больных

ожирением и достоверно превышал показатели, полученные у больных с нормальным и избыточным весом ($p = 0,002$ и $p = 0,05$) (табл. 1). При этом, как видно из представленных данных, по мере увеличения массы тела не только нарастал показатель НОМА-IR, но и достоверно увеличивалось содержание ТТГ в сыворотке крови, достигая уровня субклинического гипотиреоза у больных с ИМТ выше 30 кг/м^2 . Среди обследованных больных 16,1 % имели СД 2 типа. Анализ полученных данных показал, что по мере увеличения ИМТ число лиц, страдающих СД, достоверно увеличивалось. Так, среди больных, имеющих ожирение, СД 2 типа встречался в 4 раза чаще, чем среди лиц с нормальной массой тела. При этом установлено, что у больных СД, имеющих ожирение, уровень ТТГ сыворотки крови был достоверно выше ($p = 0,006$), чем у больных с нормальным и избыточным весом (табл. 2).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что даже минимальные нарушения функциональной активности щитовидной железы — субклинический гипотиреоз — ассоциированы с избыточным весом, повышенным индексом НОМА-IR, наличием АГ и СД 2 типа, то есть с основными компонентами МС.

В последние годы установлено, что, помимо роли центральных механизмов регуляции массы тела и уровня АД, висцеральные адипоциты являются чрезвычайно активными в метаболическом аспекте и секретируют большое количество адипоцитокинов, которые также могут не только регулировать пищевое поведение человека, но и оказывать существенное влияние на чувствительность тканей к инсулину, показатели липидного спектра крови, процессы воспаления, тромбогенеза, функциональную активность эндотелия, повышать активность симпатиче-

ской нервной системы (СНС), а также оказывать влияние на уровень АД [22, 30, 42, 43]. Поэтому вопрос, является ли инсулинорезистентность первопричиной всего каскада МС или следствием туловищного ожирения, наряду с другими метаболическими расстройствами, остается открытым. Однако в любом случае роль активации СНС, имеющейся у больных туловищным ожирением, в нарастании инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, с одной стороны, и развитии АГ — с другой, не вызывает сомнения (рис. 2).

Роль инсулина в регуляции АД в норме хорошо изучена [30, 35]. В условиях гиперинсулинемии, помимо прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов и активность бета-адренорецепторов сосудистой стенки, избыток инсулина способствует повышению активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что в конечном итоге способствует развитию АГ (рис. 5) [44]. Однако многие механизмы возникновения симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью/гиперинсулинемией, до сих пор остаются невыясненными.

Предполагается, что инсулин стимулирует захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, что изменяет функциональное состояние нейронов и уменьшает их тормозное влияние на активные центры симпатической нервной системы в стволе мозга. Кроме того, инсулин тормозит освобождение и усиливает захват норадреналина нервными окончаниями. Некоторые исследователи не исключают, что повышенный ответ симпатической нервной системы на стимуляцию инсулином может быть генетически детерминирован. Определенное значение в развитии АГ имеет стимулирующее влияние инсулина на синтез коллагена, процессы гипертрофии

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (НОМА-IR) И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Показатель	Масса тела обследованных больных			p
	Нормальная, n = 122	Избыточный вес, n = 235	Ожирение, n = 132	
Возраст, лет	$59,20 \pm 2,13$	$56,30 \pm 1,43$	$57,00 \pm 1,36$	0,09
ИМТ, кг/м^2	$22,88 \pm 1,44$	$27,20 \pm 1,34$	$31,93 \pm 2,12$	0,01
ТТГ, мМЕ/л	$1,52 \pm 0,34$	$2,73 \pm 0,26$	$3,05 \pm 1,14$	0,01
НОМА-IR, усл. ед.	$1,30 \pm 0,26$	$1,52 \pm 0,74$	$4,67 \pm 1,12$	0,02

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ТТГ — тиреотропный гормон; НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

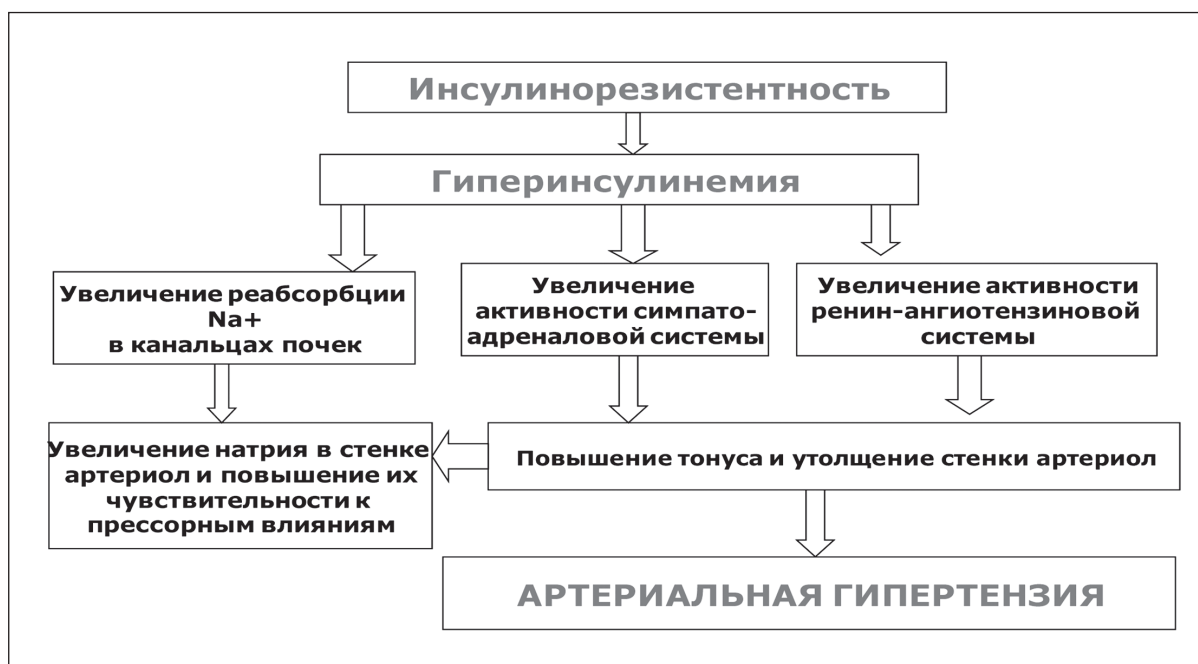
Таблица 2

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА, ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И УРОВЕНЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Масса тела	Сахарный диабет		Уровень ТТГ (мМЕ/л) в сыворотке крови	
	n	%	Все обследованные	Больные СД 2 типа
Нормальная	9	7,1	$1,53 \pm 0,30$	$1,98 \pm 0,11$
Избыточный вес	41	17,4	$2,73 \pm 0,26$	$2,29 \pm 0,16$
Ожирение	40	30,2	$3,12 \pm 0,04$	$3,6 \pm 0,29$

Примечание: ТТГ — тиреотропный гормон; СД — сахарный диабет.

Рисунок 5. Роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в механизмах развития артериальной гипертензии



и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки [45]. Так, в проведенных нами исследованиях установлено, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии и количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов у больных МС тесно коррелируют с повышенным уровнем инсулина и атерогенных фракций липопротеинов [18]. Предполагается, что характерные для лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией уменьшение ответа на вазодилататорные и усиление на вазоконстрикторные воздействия могут быть обусловлены не только изменениями метаболизма и архитектоники сосудистой стенки, но также и следствием непосредственного влияния избытка инсулина на эндотелий сосудов и функциональные характеристики тромбоцитов, приводящего к усилению продукции эндотелина, тромбоксана A₂, простагландина F₂ и уменьшению синтеза простациклина. Немаловажное значение в изменениях функционирования эндотелия может принадлежать и характерному для таких больных усилению процессов перекисного окисления [46–48].

В определенной мере роль инсулина в генезе АГ подтверждена в проведенных нами исследованиях, касающихся больных СД 1 типа, в лечении которых в течение длительного времени использовались нефизиологические, большие дозы инсулина. У этих пациентов, имевших хроническую передозировку экзогенного инсулина, частота АГ превышала таковую у сопоставимой группы больных, получавших физиологические дозы инсулина, почти в 6 раз [18]. Однако, несмотря на проведенные исследования, в отношении причинно-следственных взаимосвязей гиперинсулинемии и АГ многое остается неясным. Так, в целом ряде исследований указывается на возможность наличия общего, генетически детерминированного дефекта, обуславливающего как инсулинорезистентность, так и АГ. Установлено, что у больных АГ

с гиперинсулинемией имеется значительное увеличение содержания натрия в эритроцитах и снижение их осмотической резистентности. В ряде исследований выявлены изменения в соотношении медленно сокращающихся и быстро сокращающихся миофибрилл скелетных мышц в пользу увеличения последних. В то же время известно, что для быстро сокращающихся миофибрилл характерен более выраженный гликолиз и относительная резистентность к инсулину [49]. В случае хронического избытка инсулина содержание натрия в крови и непосредственно в сосудистой стенке возрастает, что повышает ее чувствительность к прессорным агентам [39].

Помимо роли избытка инсулина в активации СНС, в последние годы все большее внимание стало уделяться лептину — гормону, выделяемому висцеральными адипоцитами. Установлено, что для больных туловищным ожирением характерно развитие гиперлептинемии и лептинорезистентности (аналогично инсулинорезистентности), приводящей к повышению тонуса СНС и АД. Определенное значение в повышении АД придается другому, хорошо изученному гормону жировой ткани — адипонектину. Известно, что адипонектин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину, обладает гипогликемизирующим действием, понижает уровень атерогенных фракций в сыворотке крови и способствует снижению АД. В связи с этим недостаток выработки адипонектина, свойственный больным с туловищным ожирением, может принимать непосредственное участие в развитии у них АГ [31, 50–54].

Таким образом, патогенез АГ у больных туловищным ожирением и МС имеет целый ряд особенностей, которые необходимо учитывать при выборе лечебной тактики. Необходимо понимать, что активация СНС может выступать в ряде случаев в качестве первопричины развития всего каскада МС, так как известна роль

стресса в механизмах развития ожирения. В этом случае инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и нарушения адипостата являются вторичными по отношению к гипертонусу СНС.

Как известно, реализация эффектов СНС прежде всего опосредована катехоламинами — норадреналином и адреналином, функционирующими как нейромедиаторы ЦНС и активно участвующими практически во всех обменных процессах, происходящих в организме. Эффекты катехоламинов реализуются через специфические рецепторы. В настоящее время описаны пять групп адренорецепторов, которые различаются по локализации и эффектам: α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - и β_3 -адренорецепторы. Установлено, что активация адренорецепторов происходит посредством G белков и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Так, связывание α -субъединицы G белка с β_1 - и β_2 -адренорецепторами приводит к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ, что, в свою очередь, в зависимости от их локализации, вызывает сокращение миокарда, расслабление мускулатуры сосудов, бронхов, активацию гликогенолиза и повышение секреции инсулина [55, 56]. β_3 -адренорецепторы привлекают особое внимание исследователей в отношении изучения роли СНС в развитии ожирения. Известно, что эти рецепторы расположены главным образом в адипоцитах, причем преимущественно бурой жировой ткани. Стимуляция этих рецепторов ведет к усилению липолиза и термогенеза в адипоцитах, повышению теплопродукции, связанной с распадом жира в клетках бурой жировой ткани. В свою очередь, увеличение поступления в кровь

свободных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности, гиперинсулиемии и прогрессированию ожирения [29, 55–61]. В последующем именно эти механизмы могут способствовать развитию хронической симпатикотонии, изменению суточного профиля АД и развитию поражения органов-мишеней. Безусловным доказательством вышесказанного являются результаты проведенного нами в 1999 году пилотного исследования с использованием в лечении больных с избыточным весом, нарушением толерантности к глюкозе и гипертонической болезнью моксонидина (Физиотенз, Abbott Products), препаратом сравнения являлся метформин [17]. Было установлено, что под влиянием моксонидина наблюдалась не только нормализация уровня АД, но и достоверное снижение уровня глюкозы и инсулина плазмы крови при проведении пациентам глюкозотолерантного теста (ГТТ). Факт улучшения чувствительности тканей к инсулину и снижения его уровня в крови, выявленный нами в ходе исследования, представлялся чрезвычайно важным, поскольку роль гиперинсулиемии в механизмах развития ожирения, АГ, дислипидемии и прогрессировании всего симптомокомплекса МС хорошо известна [39, 57, 58, 62]. Обращало внимание наличие у Физиотенза не только самостоятельного сахаропонижающего эффекта, но и его способностей достоверно снижать массу тела. При этом в отношении влияния на такие показатели, как индекс чувствительности к инсулину и масса тела, влияние моксонидина было сопоставимым с эффектами метформина. В дальнейшем полученные данные были подтверждены в многоцентровом исследовании ALMAZ.

Рисунок 6. Возможные патогенетические механизмы развития метаболического синдрома





— высокоэффективный контроль АД¹⁻³ у тучных пациентов

В отличие от других классов:

- действует патогенетически
- снижает избыточный вес^{1,3}, регулирует аппетит³
- улучшает чувствительность тканей к инсулину⁴⁻⁵

1. Abellan J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int* 2005; 67 (suppl 93): S20-S24

2. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004 Sep; 18 (9): 669-75

3. Sanjuliari A.F. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25

4. Lithell H. Moxonidine improves insulin resistance in obese, insulin resistant hypertensive patients, 17th ISH, Amsterdam, June 7, 1998

5. Инструкция по препарату Физзиотенз

Регистрационное удостоверение
П №015691/01 от 16.01.2009



оптимальная дозировка
0,4 мг в сутки

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

Регистрационный номер: П №015691/01-160109. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическое действие:** моксонидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. Стимуляция имидазолиновых рецепторов снижает периферическую симпатическую активность и артериальное давление (АД). Моксонидин отличается от других симпатолитических гипотензивных средств более низким средством к α_1 -адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность развития седативного эффекта и сухости во рту. Прием моксонидина приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и АД. Гипотензивный эффект моксонидина подтвержден в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показание к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин). Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы. В связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности не рекомендуется назначение моксонидина лицам до 18 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза Физзиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. **Побочное действие:** со стороны центральной нервной системы: Частота (1-10%): головная боль, головокружение, сонливость. Нечасто (<1%): бессонница. Со стороны сердечно-сосудистой системы: Редко (<0,1%): чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Частота (1-10%): сухость во рту. Нечасто (<1%): тошнота. Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: Нечасто (<1%): кожная сыпь, зуд. Очень редко (<0,01%): ангионевротический отек. Общие: Частота (1-10%): астения. Наиболее частые побочные эффекты у пациентов, принимающих моксонидин: сухость во рту, головная боль, головокружение, астения и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются по прошествии первых недель терапии. **Передозировка:** Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. **Симптомы:** головная боль, седативный эффект, сонливость, выраженное снижение АД, головокружение, усталость, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота и боль в эпигастральной области. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информация для специалистов.



Abbott
A Promise for Life

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5.
Тел.: (495) 411-69-11. Факс: (495) 411-69-10.
E-mail: info@abbott.com
www.abbott-products.ru

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о существенной роли симпатикотонии в развитии ожирения, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, АГ, а в дальнейшем и всего каскада МС. В связи с вышесказанным можно полагать, что препараты, способствующие устранению симпатикотонии, особенно при их использовании на ранних стадиях, будут способствовать предотвращению развития заболеваний, входящих в понятие МС (рис. 6) [63].

Литература

1. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение // Артериал. гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 2. — С. 95–112.
2. Alberri K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 1998. — Vol. 15, № 7. — P. 539–553.
3. Assmann G., Guerra R., Fox G. et al. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the Diabetes Federation in United States American and European populations // Am. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 99, № 4. — P. 541–548.
4. Butnorienė J., Norkus A., Bunevicius R., Lasas L. Evaluation of diagnostic criteria for metabolic syndrome to identify insulin resistance // Medicina (Kaunas). — 2006. — Vol. 42. — P. 455–463.
5. Cabrera M.A., Gebara O.C., Diament J., Nussbacher A., Rosano G., Wajngarten M. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women // Int. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 114, № 2. — P. 224–229.
6. Chen C.H., Lin K.C., Tsai S.T., Chou P. Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese // Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13, № 7. — P. 846–853.
7. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee // J. Am. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 289, № 19. — P. 2560–2572.
8. Drygas W., Jegier A., Bednarek-Gejo A. et al. Physical activity volume as a key factor influencing obesity and metabolic syndrome prevalence in middle-aged men. Long-term prospective study // Przegl. Lek. — 2005. — Vol. 62, suppl. 3. — P. 8–13.
9. Edwards K.L., Burchfield C.M., Sharp D.S. et al. Factors of the insulin resistance syndrome in non-diabetic and diabetic elderly Japanese-American men // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 147, № 5. — P. 441–447.
10. 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) // J. Am. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
11. Klein B.E., Klein R., Lee K.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, № 10. — P. 1790–1794.
12. Mannucci E., Monami M., Rotella C.M. How many components for the metabolic syndrome? Results of exploratory factor analysis in the FIBAR study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2007. — Vol. 17, № 10. — P. 719–726.
13. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women // Circulation. — 2003. — Vol. 107, № 3. — P. 391–397.
14. Shmulewitz D., Auerbach S.B., Lehner T. et al. Epidemiology and factor analysis of obesity type II diabetes, hypertension and dyslipidemia (syndrome X) on the island of Kosrae, Federated States of Micronesia // Hum. Hered. — 2001. — Vol. 51, № 1–2. — P. 8–19.
15. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999 (Publication no. WHO/NCD/NCS/99/2).
16. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Благодосклонная Я.В., Фрейдлин И.С., Красильникова Е.И., Альтман М.В. Нарушение иммунологических показателей у больных с синдромом инсулинорезистентности // Кардиология. — 2001. — Т. 41, № 8. — С. 54–58.
17. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Терапевт. арх. — 1999. — Т. 71, № 10. — С. 18–22.
18. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
19. Благодосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома (Часть 1) // Новые Санкт-Петербургские врачеб. вестн. — 1998. — Т. 6, № 4. — С. 43–49.
20. Благодосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Ученые записки. — 2002. — Т. IX, № 3. — С. 111–115.
21. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. — М.: Реафарм, 2004. — 141 с.
22. Кан Р. (Kahn R.) Метаболический синдром: время критической оценки // Артериал. гипертензия. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 99–116.
23. Красильникова Е.И., Агеева В.В., Зубина И.М., Шляхто Е.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного обмена у больных ожирением // Терапевт. арх. — 2002. — № 10. — С. 12–15.
24. Красильникова Е.И., Агеева В.В., Шляхто Е.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и нарушений липидного спектра крови у больных ожирением // Вестн. аритмол. — 2002. — № 26. — С. 49–50.
25. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром и нарушения иммунологических показателей // Ученые записки. — 2003. — Т. 10, № 3. — С. 62–68.
26. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г. Нарушение иммунологических показателей — составная часть синдрома инсулинорезистентности // Бюлл. Науч.-исследоват. инст. кардиол. им. В.А. Алмазова. — 2004. — Т. II. — С. 44–48.
27. Благодосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность — ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома // Сахарный диабет. — 2003. — № 1. — С. 12–15.
28. Бутрова С.А. Лечение ожирения. — М.: Медицина, 2000. — 250 с.
29. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Юшук Е.Н. и др. Метаболический синдром: новые аспекты старой проблемы // Артериал. гипертензия. — 2007. — Т. 13, № 2. — С. 113–118.
30. Нагорнев В.А., Анастаси В.Х., Зота Е.Г. Атерогенез и иммунное воспаление. — М.: Медицина, 1997. — 325 с.
31. Ожирение / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. — 520 с.
32. Стаут Р. Инсулин и атеросклероз / В кн.: Гормоны и атеросклероз. — М.: Медицина, 1985. — С. 85–95.
33. Aschner P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes // Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2010. — Vol. 8, № 3. — P. 407–412.
34. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425–432.
35. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонский К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко; пер. с англ. — М.: Рид Эльсивер, 2010. — 472 с.
36. Физиология эндокринной системы / Под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды; пер. с англ. — М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2008. — 496 с.
37. Michalaki M.A., Vagenakis A.G., Leonardou A.S. et al. Thyroid function in humans with morbid obesity // Thyroid. — 2006. — Vol. 16, № 1. — P. 73–78.
38. Owecki M., Nikisch E., Sowinski J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR totally thyroidectomized patients // Acta Clin. Belg. — 2006. — Vol. 61, № 2. — P. 69–73.

39. Roos A., Bakker S.J., Links T.P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92, № 2. — P. 491–496.
40. Uzunlulu M., Yorulmaz E., Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome // *Endocrinol. J.* — 2006. — Vol. 54, № 1. — P. 71–76.
41. Tesic D., Pantelinac P., Radosavljevic J. et al. Hashimoto's hypothyroidism associated with insulin resistance in type 2 diabetes // *Med. Pregl.* — 2006. — Vol. 59, № 3–4. — P. 175–178.
42. Zurlo F., Ferraro R.T., Fontvieille A.M., Rising R., Bogardus C., Ravussin E. Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 263, № 2, Pt. 1. — P. 296–300.
43. Красильникова Е.И., Благодосклонная Я.В., Быстрова А.А. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // *Профилактич. и клинич. медицина.* — 2010. — № 3–4. — С. 15–26.
44. Shimamoto K., Kirata A., Masatoda F. et al. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients // *Hypertension.* — 1994. — Vol. 23, № 1, suppl. — P. 129–136.
45. Pollex R.L., Al-Shali K.Z., House A.A. et al. Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits // *Cardiovasc. Ultrasound.* — 2006. — Vol. 4. — P. 28.
46. Al-Qaisi M., Kharbanda R.K., Mittal T.K. et al. Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — Vol. 4, № 3. — P. 647–652.
47. Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P., van Hinsbergh V.W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // *Cell Tissue Res.* — 2009. — Vol. 335, № 1. — P. 165–189.
48. Holvoet P., Lee D.H., Steffes M. et al. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 299, № 19. — P. 2287–2293.
49. Lesag S., Velho G., Vionnet N. et al. Genetic studies of the rennin-angiotensin system in arterial hypertension, associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Hypertension.* — 1997. — Vol. 15, № 6. — P. 601–606.
50. Красильникова Е.И., Винник Т.А., Агеева В.В., Шляхто Е.В. Взаимосвязь инсулинорезистентности и артериальной гипертензии // *Актуальные вопросы эндокринологии: Тез. докл. Рос. конф., посвященной 100-летию В.Г. Баранова.* — СПб., 2000. — С. 134.
51. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // *Сердце.* — 2003. — Т. 2, № 9. — С. 102–144.
52. Agata J., Masuda A., Takada M. et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10, № 10, Pt. 1. — P. 1171–1174.
53. Goodpaster B.H., Thaete F.L., Simoneau J.-L., Kelley D.E. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, № 10. — P. 1579–1585.
54. Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N. et al. Leptin and coronary heart disease; prospective study and systemic review // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53, № 2. — P. 167–175.
55. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В. и др. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с абдоминальным ожирением // *Артериал. гипертензия.* — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 309–314.
56. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? // *Артериал. гипертензия.* — 2011. — Т. 17, № 2. — С. 102–107.
57. Balkan B., Challes M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // *Diabet. Med.* — 1999. — Vol. 16, № 5. — P. 442–443.
58. Bray G.A. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis // *J. Nutr.* — 1991. — Vol. 121, № 8. — P. 1146–1162.
59. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53, № 8. — P. 2087–2094.
60. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // *Q. J. Med.* — 1986. — Vol. 61, № 236. — P. 1081–1090.
61. Остроухова Е.Н., Красильникова Е.И. Ожирение // *Врач.* — 2009. — № 11. — С. 33–36.
62. Кубачева К.К., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Сильницкий П.А. Функциональное состояние гипоталамо-надпочечниковой системы у юношей и молодых мужчин с артериальной гипертензией // *Артериал. гипертензия.* — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 320–325.
63. Красильникова Е.И., Шляхто Е.В., Благодосклонная Я.В. Роль туловищного ожирения в механизмах развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома // *Бюлл. Науч.-исследоват. инст. кардиол. им. В.А. Алмазова.* — 2005. — Т. 3. — С. 66–67.