Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики

Юрий Никитич Беленков[1], Елена Витальевна Привалова[1], Вера Юрьевна Каплунова[1]*, Вита Юрьевна Зекцер[1], Наталья Николаевна Виноградова[2], Ирина Сергеевна Ильгисонис[1], Гаянэ Андрониковна Шакарьянц[1], Мария Владимировна Кожевникова[1], Алексей Сергеевич Лишута[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

[2] Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15

Одним из самых серьезных и распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является избыточная масса тела – ожирение, которое приводит к многочисленным метаболическим и гемодинамическим расстройствам. По данным ВОЗ около 30% жителей планеты имеют избыточную массу тела, и численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем у людей с нормальной массой тела. Фрамингемское исследование показало, что ожирение служит достоверным, независимым прогностическим фактором риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, мозгового инсульта, значительно увеличивает риск развития сахарного диабета. Особую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения этих нарушений в самостоятельный симптомокомплекс – метаболический синдром. История изучения метаболического синдрома начинается с 1947 г., когда J. Vague описал взаимосвязь абдоминального ожирения и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У нас в стране Г.Ф. Ланг в свое время отмечал частое сочетание артериальной гипертензии с ожирением и нарушениями липидного и углеводного обмена. Итак, наличие метаболического сндрома существенно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и более тяжелое их течение. За последние несколько десятилетий формулировка критериев метаболического синдрома оставалась практически неизменной. Подробно исследованы факторы инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции как этапов патогенеза метаболического синдрома. В данной статье рассмотрены детально механизмы инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции, а также обсуждены маркеры воспаления и значимость метода высокочувствительного измерения С-реактивного белка.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, С-реактивный белок.

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):757-764. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764

Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria

Yuriy N. Belenkov[1], Elena V. Privalova[1], Vera Y. Kaplunova[1]*, Vita Y. Zektser[1], Natalya N. Vinogradova[2], Irina S. Ilgisonis[1], Gayane A. Shakaryants[1], Maria V. Kozhevnikova[1], Alexey S. Lishuta[1]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

[2] City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev. Lenskaya ul. 15, Moscow, 129327 Russia

Obesity is one of the leading and the most serious risk factors of cardiovascular diseases. Overweight provokes many metabolic and hemodynamic disorders. About 30% of inhabitants of the planet have overweight and prevalence of obesity increases by 10% every 10 years according to the WHO data. The probability of arterial hypertension in obese patients is 50% higher than in people with normal body mass. Framingham study showed that obesity is an independent, significant risk factor of ischemic heart disease, myocardial infarction, cerebral stroke and diabetes mellitus. The most dangerous is the central obesity with the preferential fat deposition in the abdomen. Combination of visceral obesity, violation of carbohydrate and lipid metabolism, arterial hypertension, and close pathogenic relationship between these factors underlie the isolated symptom complex known as metabolic syndrome. J. Vague was the first to describe relationship between abdominal obesity with cardiovascular disease and mortality in 1947. In our country G.F. Lang noticed common combination of arterial hypertension with obesity, lipid and carbohydrate metabolism disorders. Thus, metabolic syndrome significantly increases risk and severity of cardiovascular disease. Within last decades criteria of metabolic syndrome stays constant. The factors of insulin resistance and endothelial dysfunction as stages of the pathogenesis of the metabolic syndrome have been studied in detail. The mechanisms of insulin resistance and endothelial dysfunction are discussed in detail in this article as well as inflammatory markers and the significance of highly sensitive C-reactive protein.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, cardiovascular diseases, C-reactive protein.

For citation: Belenkov Y.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Y., Zektser V.Y., Vinogradova N.N., Ilgisonis I.S., Shakaryants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):757-764. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): lizunario@rambler.ru

Received / Поступила: 17.07.2018
Accepted / Принята в печать: 26.07.2018

Введение

Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся мощными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия. Другими словами, МС можно трактовать как синдром «изобилия». Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию по распространенности МС: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета (СД), и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» [1].

Метаболический синдром

Изучение проблемы метаболического синдрома началось еще в начале XX века. Так, в 1922 г. Г.Ф. Ланг обратил внимание на тесную связь артериальной гипертонии (АГ) с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой [2,3]. В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель отметили частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ [2,4]. Наиболее обширные исследования начаты с 1960-х годов. E. Camus выделил метаболический три-синдром (СД, гипертриглицеридемия, подагра) [2]. В 1980 г. M. Henefeld, W. Leonhardt ввели термин «метаболический синдром» [5], а в 1988 г. G.M. Reaven предложил термин «метаболический синдром X», критерием которого являлось сочетание ИР, гиперинсулинемия, нарушения толерантности к глюкозе, дислипопротеинемии, гипертриглицеридемии и АГ [6]. Далее в 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, АГ и гипертриглицеридемии как смертельный квартет [7]. S.M. Haffner в 1992 г. предложил термин «синдром инсулинорезистентности» [8]. В 1998 г. был выделен синдром Z, включающий в себя «смертельный квартет» и синдром апноэ во сне [2, 7]. В 1995 г. выделен менопаузальный МС, который представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, развивающихся в менопаузальном периоде [2, 9]. Развитию менопаузального МС способствует ранняя менопауза в возрасте 40-44 лет, при этом крайне важным критерием менопаузального МС является значительная прибавка массы тела (5-10 кг) за короткий период (6-12 мес) с наступлением менопаузы [2].

В 1999 г. название синдрома подвергается неоднократному пересмотру для более точной формулировки и классификации синдрома. В результате наиболее популярными стали два названия, одно из которых, определенное ВОЗ – метаболический синдром, наиболее часто используется в мировой практике [10,11]. Также одно из наиболее популярных названий МС – синдром инсулинорезистентности. Это название было предложено Американской национальной образовательной программой по холестерину (ATP III) [12].

Достаточно долгое время считалось, что МС развивается в зрелом и пожилом возрасте, причем наиболее часто – у пациентов мужского пола, а молодые люди практически не подвержены МС. Также предполагалось, что в нормальных условиях организм здорового молодого человека не имеет тенденций к накоплению жира и способен на нейрогуморальном уровне регулировать собственный обмен веществ, и МС – скорее, исключение для молодых людей и детей [13]. Однако в последующем было показано, что образ жизни современного общества таков, что МС стремительно молодеет, а также «захватывает» и слабый пол [10]. Итак, МС чаще развивается у мужчин, а у женщин распространенность его возрастает в период менопаузы. Высокая вариабельность распространенности МС по данным различных исследований связана, в первую очередь, с недостаточно четкой и согласованной определенностью диагностических критериев. Согласно анализу массивной базы данных, проведенному в США в 2001 г. в соответствии с рекомендациями Образовательной программы США по холестерину, распространенность метаболического синдрома среди взрослого населения составила 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин) [2, 14]. Согласно российским данным от 2004 г. частота встречаемости МС у мужчин 40-55 лет составляет 44,4%, у женщин той же возрастной группы – 20,8% [1].

Общепринятые критерии метаболического синдрома в настоящее время согласно российским рекомендациям включают:

• абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) в сочетании как минимум с двумя из следующих четырех факторов:

✓ повышение триглицеридов >1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин;

✓ повышение артериального давления (АД) – систолическое АД>130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД>85 мм рт.ст.;

✓ повышение глюкозы венозной крови >5,6 ммоль/л натощак;

✓ выявленный ранее сахарный диабет 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе.

Российскими экспертами для диагностики МС рекомендовано учитывать содержание ЛПВП, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в то время как в большинстве зарубежных рекомендаций содержание ЛПНП не учитывается. Что касается

общего холестерина, его уровень при метаболическом синдроме может меняться незначительно и не служит критерием диагностики. Среди состояний, ассоциированных с МС, можно выделить микроальбуминурию, гиперкоагуляционный синдром, гиперурикемию/подагру, апноэ во сне (синдром обструктивного апноэ сна), гипертрофию левого желудочка с нарушением диастолической функции, жировую дистрофию печени, остеопороз, синдром поликистозных яичников, преждевременный атеросклероз различной локализации с развитием ишемической болезни сердца (ИБС). Последняя является основной причиной смерти рассматриваемой категории больных.

Анализ распространенности МС с учетом возрастного и полового критерия среди населения разных стран вывил, что более высокий социально-экономический уровень развития страны связан с более ранним началом МС [10]. Так, распространенность МС у детей и подростков за последние два десятилетия выросла в 1,5 раза (с 4,1% до 6,5%) [10]. Следует отметить, что это усредненные значения, если же обратить внимание на данные экономически развитых стран, то можно отметить, что лишний вес наблюдается как минимум у 10-15% детей и подростков [15].

Маркеры метаболического синдрома

По данным многоцентрового эпидемиологического исследования [2,16,17], проведенного в 22 странах Европы, среди пациентов, страдающих ИБС, распространенность патологических состояний/маркеров МС составила: ожирение – 33%, центральное ожирение – 53%, АГ – 56%, высокий уровень общего холестерина – 51%, СД – 25%. Итак, как указывалось ранее, МС является комплексом четырех факторов риска сердечно-сосудистых катастроф (абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, СД/инсулинорезистентность). При этом значимость данных маркеров МС и отношение к ним на протяжении более 40 лет остается незыблемым, но при этом расширяется спектр ассоциированных с ним состояний.

Одним из основных критериев является избыточная масса тела, что, в связи с широким распространением ожирения среди населения по признанию ВОЗ, в настоящее время рассматривают как неинфекционную эпидемию, приводящую к высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным ВОЗ ~30% жителей планеты страдают избыточным весом, из них 16,8% – женщины и 14,9% – мужчины [17,18]. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% [1,2,18,19]. У лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [19, 20]. Согласно Фремингемскому исследованию, на каждые лишние 4,5 кг веса систолическое АД повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм рт.ст. у женщин [19,21]. В ряде работ была выявлена прямая пропорциональная зависимость между повышением массы тела и общей смертностью. Ожирение 1 степени увеличивает риск развития СД 2 типа в 3 раза, 2 степени – в 5 раз и 3 степени – в 10 раз [22]. Особую опасность представляет центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области.

Немаловажное значение в формировании симптомокомплекса МС придается синдрому апноэ во сне, наличие которого существенно расширяет спектр клинических проявлений и повышает риски осложнений.

МС имеет широкий спектр патогенетических факторов. Переходя к маркерам, определяющим течение МС и развитие осложнений, хотелось бы выделить инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, эндотелиальную дисфункцию и системное субклиническое воспаление.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

В соответствии с современными данными, объединяющей основой всех проявлений метаболического синдрома является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки. С другой стороны, она является патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза. Это было доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований [23]. Инсулинорезистентность – это снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности, показало ее полигенный характер. В развитии нарушений чувствительности тканей к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β3-адренорецепторов, фактора некроза опухолей-α, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UPC-1 – ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы – GLUT-4 в мышечной ткани) [24].

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и связанных с ней метаболиче-

ских расстройств играют жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения, сопутствующие абдоминальному ожирению, повышенная активность симпатической нервной системы [25].

Из внешних факторов, неблагоприятно влияющих на чувствительность тканей к инсулину, наибольшее значение имеют гиподинамия и избыточное потребление жира. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках. По оценкам G. Reaven у лиц с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни, можно обнаружить высокие концентрации инсулина натощак, что значимо ассоциировалось с высоким уровнем инсулинорезистентности [26].

Избыточное потребление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты, приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, т.е. к развитию инсулино-резистентности [27]. Гипертриглицеридемия в сочетании с повышением концентрации ЛПНП как натощак, так и постпрандиальной, часто наблюдаемой у пациентов с абдоминальным типом ожирения, сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах, которое нарушает активность ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы. Как следствие, в этой группе больных повышается риск развития инсулинорезистентности [28].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную, а также белую и бурую жировую ткани. Белая жировая ткань находится в подкожной жировой клетчатке, сальнике, забрюшинном пространстве. В адипоцитах белого цвета синтезируются нейтральные жиры. Бурая жировая ткань расположена вдоль аорты, крупных сосудов, внутренних органов, и составляет основу абдоминального ожирения. Адипоциты бурого цвета малого размера, содержат много цитохрома, им присуща нейроэндокринная функция. У взрослых бурая жировая ткань в основном состоит из так называемых ярких/бежевых адипоцитов, которые ответственны за термогенез. Понимание биологических процессов, происходящих в бурой жировой ткани, может помочь в разработке правильной стратегии по борьбе с ожирением [29].

Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии. Висцеральной жировой ткани, имеющей площадь130 см^2 как у мужчин, так и женщин в возрасте до 40 лет, соответствует окружность талии в 100 см, в возрасте 40-60 лет – 90 см. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность β-адренорецепторов (особенно β3-типа), кортикостероидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую α2-адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина (особенно в постпрандиальный период), обеспечивая хорошую восприимчивость к гормональным изменениям, часто сопровождающим абдоминальное ожирение.

Висцерально-абдоминальному ожирению сопутствуют:

- повышение кортизола
- повышение тестостерона и андростендиона у женщин
- снижение прогестерона
- снижение тестостерона у мужчин
- снижение соматотропного гормона
- повышение инсулина
- повышение норадреналина

Гормональные нарушения способствуют, в первую очередь, отложению жира в висцеральной области, а также непосредственно или опосредованно – развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений [25].

Висцеральная жировая ткань играет важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности. Интенсивный липолиз приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно – в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обусловливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. Также СЖК накапливаются в скелетной мускулатуре и приводят к развитию инсулинорезистентности и дисфункции клеток мускулатуры [30]. При СД 2 типа и МС эти изменения ведут к особенностям липидного профиля с увеличенным уровнем триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, увеличением ремнантов липопротеинов, синтеза аполипопротеина В и малых плотных частиц ЛПНП [31].

Этот подтип ЛПНП играет важную роль в атерогенезе, будучи более подверженным окислению. У больных СД может быть утеряна протективная функция ЛПВП в связи с нарушением структуры входящих в них белков на фоне прооксидантного и провоспалительного фенотипа. У больных СД 2 типа атерогенная дислипидемия – независимый предиктор сердечно-сосудистого риска, более сильный, чем изолированно триглицеридемия или снижение холестерина ЛПВП [32].

В свою очередь, гиперинсулинемия через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую инсулинорезистентность. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани, согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза-жирные кислоты, препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии [32].

Жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе, и инсулинорезистентности.

Наиболее изученными на сегодняшний день являются фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и лептин. Многие исследователи рассматривают повышение продукции ФНО-α, как медиатора инсулинорезистентности при ожирении [33]. Экспрессия ФНО-α более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. ФНО-α снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани [26]. ФНО-α может повышать продукцию протеин-Тир-фофотазы 1В в мышечной ткани и в клетках бурой жировой ткани, что также приводит к снижению чувствительности этих тканей к инсулину и уменьшению захвата глюкозы [34]. ФНО-α *in vivo* может действовать в синергизме с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами – интерлейкинами-1 и 6, а также стимулировать секрецию лептина.

Лептин секретируется преимущественно адипоцитами и осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. В печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фосфоэнолпируват карбоксикиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. Помимо этого, лептин активирует термогенез, улучшает окисление жирных кислот и активирует снижение массы тела за счет сжигания жира [34]. Обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (ИРС-1) в мышечной ткани [35]. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие). Также жировая ткань является основным источником другого важного адипокина – адипонектина. Экспрессия адипонектина снижается на фоне ожирения, при этом адипонектин, связываясь с рецепторами АдипоР1 и АдипоР2 через активацию аденозинмонофосфат-зависимой, рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (*peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR*) α-типа и других сигнальных путей, является важным фактором повышения чувствительности к инсулину. Снижение массы тела приводит к значительному повышению уровня адипонектина в плазме, а снижение секреции адипонектина приводит к развитию инсулинорезистентности, дислипидемии и атеросклероза [36].

Резистентность к инсулину играет важную роль в патофизиологии СД 2 типа и других форм нарушения углеводного обмена.

Варианты нарушения углеводного обмена (табл. 1) зависят от степени повышения гликемии и ВОЗ 1999-2013 гг. [37].

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция при МС имеет крайне важное значение, формируя спектр сердечно-сосудистых проявлений/осложнений, определяя прогноз для каждого пациента.

Разнообразие функции эндотелия представлено барьерной ролью эндотелия сосудов – поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов – тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомическим строением сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); гемостазом (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местным воспалением (выработка про- и противовоспалительных факторов). Итак, функция эндотелия определяется выработкой/синтезом вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных фак-

Table 1. Glycemia levels for glucose metabolism disorders (adapted from 37)
Таблица 1. Уровни гликемии при нарушениях углеводного обмена (адаптировано из 37)

Время определения	Норма	Нарушенная гликемия натощак	Нарушенная толерантность к глюкозе	Сахарный диабет
Натощак, ммоль/л	<5,6 (<6,1)	⩾5,6 и <6,1 (⩾6,1 и <7,0)	<6,1 (<7,0)	⩾6,1 (⩾7,0)
Через 2 ч после ПГТТ, ммоль/л	<7,8 (<7,8)	<7,8 (<7,8)	⩾7,8 и <11,1 (⩾7,8 и <11,1)	⩾11,1 (⩾11,1)

Данные представлены для цельной капиллярной крови (венозной плазмы)
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

торов: оксида азота (NO), простациклина, тканевого активатора плазминогена, натрийуретического пептида С-типа, эндотелиального гиперполяризующего фактора, а также вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов: эндотелина, супероксид-аниона, тромбоксана A_2, ингибитора тканевого активатора плазминогена. Дисфункция эндотелия – это дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов.

Анализируя механизмы эндотелиальной дисфункции (рис. 1), следует отметить, что большинство факторов, ее определяющих, являются маркерами МС и коррелируют со степенью выраженности метаболических нарушений. Об этом свидетельствуют клинико-инструментальные данные пациентов, имеющих метаболические нарушения, и результаты лабораторных тестов.

Как отмечают исследователи последних лет, ранее акцентировавших внимание исключительно на ИР как основном патогенетическом факторе МС, сейчас много внимания уделяется одному из факторов формирования МС – системного субклинического воспаления [38-41].

Интересен для исследования тот факт, что медиаторы воспаления, такие как ФНО-α, интерлейкин-1, интерлейкин-6, а также маркеры воспалительного процесса – С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген – показывают статистически значимую степень корреляции с диагностированной степенью ожирения, а также наличием и выраженностью показателей маркеров ИР. Часть этих маркеров также является с диагностической точки зрения прогностически значимыми для формирования прогноза развития ССЗ, сопутствующих МС.

При формировании воспалительной реакции организма на системном или локальном уровне в организме всегда происходит взаимодействие эндотелия сосудов и форменных элементов крови – тромбоцитов и лейкоцитов, а также коагуляционной системы плазмы крови и системы комплемента [42-44]. Нарушения, которые возникают на уровне взаимодействия этих компонентов воспалительной реакции, и обуславливают во многом симптоматику МС. Компоненты МС в совокупности могут провоцировать тромбообразование, что как раз и дает вероятность повышения риска сосудистых кризов и катастроф. Изменение реологических свойств крови, показателей гемодинамики и гемостаза при МС в совокупности приводит к нарушению функционирования не только систем метаболизма, но и к нарушению нормального функционирования эндотелия, что является ключевым фактором развития ССЗ.

По результатам проспективных популяционных исследований, включавших здоровых мужчин и женщин, было выявлено повышение базального уровня СРБ, являющегося фактором риска развития сосудистых осложнений: острого инфаркта миокарда и инсульта [45-49]. По данным J. Danesh и соавт. (2000), мета-анализ результатов выявил 2557 сосудистых осложнений, развившихся в течение 8 лет проспективного наблюдения. При этом содержание базального уровня СРБ>2,4 мг/л в пределах верхнего терциля сопровождалось двукратным повышением риска развития сосудистых осложнений по сравнению с лицами с нормальным уровнем СРБ.

С-реактивный белок принадлежит к эволюционно древнему семейству белков, названному пентраксинами. СРБ состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. В результате многочисленных широкомасштабных исследований [41] установлено, что измерение базовых уровней СРБ имеет прогностическое значение, которое

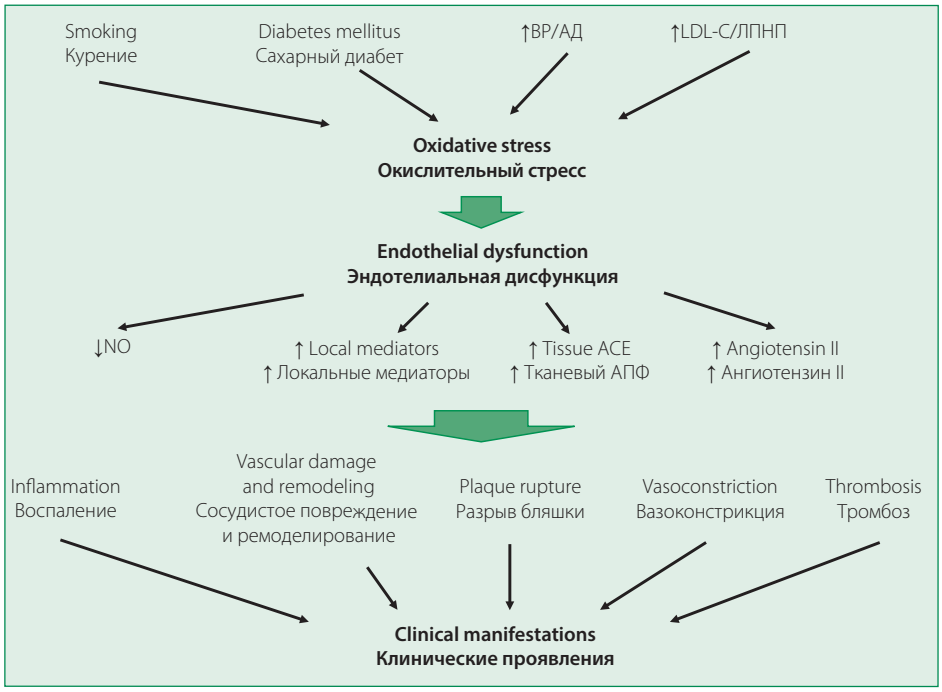

Figure 1. Pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction
BP – blood pressure, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol,
ACE – angiotensin-converting enzyme
Рисунок 1. Патогенетические механизмы эндотелиальной дисфункции
АД – артериальное давление, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

позволяет оценить степень риска развития: острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, но имеющих МС. При базовых концентрациях СРБ<1,0 мг/л риск сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт) минимальный, при 1,1-1,9 мг/л – низкий, при 2,0-2,9 мг/л – умеренный, при >3 мг/л – высокий. Следует отметить значимость высокочувствительного (вч) метода измерения концентрации вчСРБ при МС. В целом, уровни вчСРБ от 3 до 10 мг/л – признак вялотекущего воспалительного процесса, связанного с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что для корректной оценки сердечно-сосудистых рисков необходимо сочетание высокочувствительного измерения вчСРБ с традиционными измерениями липидного профиля и общепринятыми рисками ССЗ. Выявленные взаимодействия позволяют оценивать СРБ как один из важных факторов развития и прогрессирования ИБС у женщин, тесно связанного с компонентами метаболического синдрома. СРБ считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имеющим положительную корреляцию с массой тела и количеством жировой ткани [38].

Заключение

Анализ динамики подхода к основных критериям МС не выявил принципиальных изменений за последние несколько десятилетий, однако при этом более детально изучены патогенетические механизмы маркеров метаболических нарушений и спектра содружественных состояний. Основополагающими маркерами являются ожирение, нарушения углеводного обмена, артериальная гипертония и ассоциированные с метаболическими нарушениями состояния. Следует отметить, что в настоящее время спектр ассоциированных состояний расширился, что позволяет клиницисту более грамотно спрогнозировать развитие тяжелых осложнений/проявлений МС и подобрать адекватную терапию. Результаты изучения патогенетических механизмов развития МС и его проявлений подтверждают ведущее значение ИР и гиперинсулинемии, однако на протяжении последних 15 лет выявлена роль эндотелиальной дисфункции и воспалительных изменений сосудистой стенки, что приводит к тяжелым «ишемическим» осложнениям различной локализации. Полученные данные позволяют использовать для прогнозирования течения МС и развития его осложнений маркеры эндотелиальной дисфункции и системы воспаления, включая молекулярно-генетические и иммунологические. Одним из наиболее доступных маркеров воспаления является СРБ, но при этом наиболее достоверным является метод измерения вчСРБ, что подтверждается целым рядом исследований, при этом определены уровни/значения параметра, характерные для основного спектра сосудистых осложнений. Выявленные корреляции могут быть использованы в практике врача терапевта, кардиолога и эндокринолога как прогностические критерии развития тяжелых осложнений.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome, Russian recommendations. 2nd revision (2009). [cited by Oct 10, 2018]. Available from: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. (In Russ.) [Диагностика и лечение метаболического синдрома, Российские рекомендации. 2-й пересмотр (2009). [Цитировано 10.10.2018]. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. 2009).].
2. Rothberg G.E., ed. Metabolic syndrome. Moscow: MED-M54 press-inform; 2007. (In Russ.) [Ротберг Г.Е., ред. Метаболический синдром. М.: МЕД-М54 пресс-информ; 2007].
3. Lang G.F. Hypertonic disease. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.) [Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз; 1950].
4. Myasnikov A.L. Hypertonic disease. Moscow: Medgiz; 1954. (In Russ.) [Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1954].
5. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Sindrome. Deusch Ges Wes. 1980;36:545-51.
6. Reaven G.M. Lecture role of insulin resistense in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
7. Kaplan N.M. The deadliy quartet: upper - body obesity, glucose intolerance, hipertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med. 1989;149:1514-20.
8. Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Synrome X). Diabetes. 1992;41:715-22.
9. Smetnik V.P. Menopausal metabolic syndrome. Lechashchiy Vrach. 2006;10:25-8. (In Russ.) [Сметник В.П. Менопаузальный метаболический синдром. Лечащий Врач. 2006;10:25-8].
10. Dedov I.I. Risk factors for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of hypersympathicotonia and the possibility of its correction. In: Dedov I.I., Aleksandrov A.A., eds. The quality of life. Moscow: MIA; 2003. pp. 16-22. (In Russ.) [Дедов И.И. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. В: Дедов И.И., Александров А.А., ред. Качество жизни. М.:МИА; 2003. С. 16-22].
11. Demidova T.Y., Ametov A.S., Titova O.I. Current possibilities for the correction of insulin resistance in patients with metabolic syndrome. Ter Arkh. 2006;10:36-40. (In Russ.) [Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом. Терапевтический Архив. 2006;10:36-40].
12. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. Lancet. 2001;357:905-10.
13. Mahbuba S., Mohsin F., Rahat F., Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. Diabetes Metab Syndr. 2018 May;12(3):369-374. doi:10.1016/j.dsx.2017.12.026.
14. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):356-9.
15. Douketis J.D., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. SeminVasc Med. 2005;5(1):25-33. doi:10.1055/s-2005-871739.
16. Hu G., Qiao Q., TuomilehtoJ. et al. for the DECODE Study Croub. Prevalence of se metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in non diabetic European man and women. Arch Intern Med. 2004;164:1066-76.
17. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. Obesity and cardiovascular diseases. Ter Arkh. 2001;1:66-9. (In Russ.) [Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический Архив. 2001;1:66-9].
18. Ginzburg M.M. Obesity and metabolic syndrome. Impact on health, prevention and treatment. Samara: Parus; 2000. (In Russ.) [Гинзбург М.М. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. Самара: Парус; 2000].
19. Shevchenko OP, Praskurnichyy EA, Shevchenko AO. Arterial hypertension and obesity. Moscow: Refarm; 2006. (In Russ.) [Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертензия и ожирение. М.: Рефарм; 2006].

20. Zodionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Y., et al. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathogenesis, principles of therapy. Consilium Medicum. 2004;6(9):12-6. (In Russ.) [Зодионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., и др. Артериальная гипертония при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. Consilium Medicum. 2004;6(9):12-6].
21. Kulikov V.A. Fermingham Heart Study: 65 years of studying the causes of atherosclerosis. Vestnik VGMU. 2012;11(2):16-24. (In Russ.) [Куликов В.А. Фермингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник ВГМУ. 2012;11(2):16-24].
22. Shaw J.E., Chisholm D.I. Epidemiology and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Med J Aust. 2003;179:379-83.
23. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment approaches. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2001;2:56-8. (In Russ.) [Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский Медицинский Журнал. 2001;2:56-8].
24. Bachovchin WW, Habener JF. GLP-1(32-36) amide Pentapeptide Increases Basal Energy Expenditure and Inhibits Weight Gain in Obese Mice. Diabetes. 2015;64(7):2409-19. doi:10.2337/db14-1708.
25. Butrova C.A. Insulin resistance syndrome in abdominal obesity. Lechashchiy Vrach. 1999;7:23-6. (In Russ.) [Бутрова С.А. Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении. Лечащий Врач. 1999;7:23-6].
26. Kim M.K., Reaven G.M., Chen Y.I., et al. Hyperinsulinemia in individuals with obesity: Role of insulin clearance. Obesity (Silver Spring). 2015;23(12):2430-4. doi:10.1002/oby.21256.
27. McLaughlin T., Abbasi F., Cheal K., et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. Ann Intern Med. 2003;139(10):802-9. doi:10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.
28. Sung K.C., Reaven G. Fasting plasma triglyceride concentration: A possible approach to identify increased risk of statin-induced type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2015;12(5):373-6. doi:10.1177/1479164115584275.
29. Giralt M., Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions. Endocrinology. 2013; 154(9):2992-3000. doi:10.1210/en.2013-1403.
30. Tumova J., Andel M., Trnka J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. Physiol Res. 2016;65(2):193-207.
31. Sobenin I.A., Salonen J.T., Zhelankin A.V., et al. Low density lipoprotein-containing circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value. Biomed Res Int. 2014;2014:205697. doi:10.1155/2014/205697.
32. Marcelino H., Veyrat-Durebex C., Summermatter S., et al. A role for adipose tissue de novo lipogenesis in glucose homeostasis during catch-up growth: a randle cycle favoring fat storage. Diabetes. 2013;62(2):362-72. doi:10.2337/db12-0255.
33. Skolnik E.Y., Marcusohn J. Inhibition of insulin receptor signaling by TNF: potential role in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Cytokine Growth Factor Rev. 1996;7(2):161-73.
34. Lorenzo M., Fernández-Veledo S., Vila-Bedmar R., et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. J Anim Sci. 2008;86(14 Suppl):E94-104. doi:10.2527/jas.2007-0462.
35. Langlais P., Finlayson Z. Yi, J., et al. Global IRS-1 phosphorylation analysis in insulin resistance. Diabetologia. 2011 Nov; 54(11): 2878-89. doi:10.1007/s00125-011-2271-9.
36. Yadav A., Kataria M.A., Saini V., Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. Clin Chim Acta. 2013 Feb 18;417:80-4. doi:20 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec. 22.
37. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. Clinical guidelines. 8th ed. Diabetes Mellitus. 2017;20(1S):1-112. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 8-й выпуск. Сахарный Диабет. 2017;20(1S):1-112]. doi:10.14341/DM20171S8.
38. Seyidova G.B. C-reactive protein and its connection with the metabolic syndrome associated with ischemic disease and the metabolic syndrome of pre-and postmenopausal people. Bulletin of Arrhythmology. 2005;14:47-50. (In Russ.) [Сеидова Г.Б. С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью и метаболическим синдромом находящихся в пре- и постменопаузе. Вестник Аритмологии. 2005;14:47-50].
39. Bataille R., Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. Arthritis Rheum. 1992;35:282-3.
40. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in the atherogenesis. Arterioscler Thromb Vase Biol. 2000;20:2094-209.
41. Zwaka T.P., Hombach V., Torzewski J. C-reactive protein-mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation. 2001;103:1194-7.
42. Resnick H.E., Hones K., Ruotolo G., et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care. 2003;26:861-7. doi:10.2337/diacare.26.3.861.
43. Melnichenko G.A., Pyshkina E.A. Obesity and insulin resistance are risk factors and an integral part of the metabolic syndrome. Ter Arkh. 2001;12:5-8. (In Russ.) [Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность факторы риска и составная часть метаболического синдрома. Терапевтический Архив. 2001;12:5-8].
44. Shakhnovich, R.M., Basinkevich, A.B. Markers of inflammation and ACS. Kardiologiya SNG. 2005;3:58-65. (In Russ.) [Шахнович, Р.М., Басинкевич А.Б. Маркеры воспаления и ОКС. Кардиология СНГ. 2005;3:58-65].
45. Koening W., Sund M., Fmhlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Ausburg Cohort study, 1984 to 1992. Circulation. 1999;99:237-42.
46. Harris T.B., Ferrucci I., Traxy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. Am J Med. 1999;106:506-12.
47. Ford E.S., Giles W.H. Serum C-reactive protein and self reported stroke. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arteriocler Thromb Vasc Biol. 2000;(20):1052-1056.
48. Mendall M.A., Strachman D.P., Butland BK. et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardio vascular risk factors in man. Eur Heart J. 2000;2l:1584-90.
49. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342:836-43. doi:10.1056/NEJM200003233421202.

About the Author:
Yuriy N. Belenkov *– MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Elena V. Privalova *– MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Vera Y. Kaplunova *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Vita Y. Zektser *– MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Natalya N. Vinogradova *– MD, Therapist, City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev*
Irina S. Ilgisonis *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Gayane A. Shakaryants *- MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Maria V. Kozhevnikova *- MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*
Alexey S. Lishuta *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University*

Сведения об авторах:
Беленков Юрий Никитич *– д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Привалова Елена Витальевна *– д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Каплунова Вера Юрьевна *– д.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Зекцер Вита Юрьевна *– к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Виноградова Наталья Николаевна *– врач-терапевт, оперативный отдел, ГКБ им. А.К. Ермишанцева*
Ильгисонис Ирина Сергеевна *– к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Шакарьянц Гаянэ Андрониковна *- к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Кожевникова Мария Владимировна *- к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*
Лишута Алексей Сергеевич *– к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №1, лечебный факультет, Сеченовский Университет*