

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Косыбаева А.Е.,¹ Choudhary S.,¹ Погуляева И.В.,¹ Кожамбердиева Д.А.,² Батирова С.Ф. ¹

¹ – Карагандинский государственный медицинский университет

² – Казахский медицинский университет непрерывного образования

Резюме. Статья посвящена анализу данных литературы с изучением современных представлений о метаболическом синдроме. Высокий риск развития ишемической болезни сердца, сахарного диабета, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии придает метаболическому синдрому особое медико-социальное значение. Наличие метаболического синдрома ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Распространенность метаболического синдрома высока и в Казахстане – у 38,5% населения.

Ожирение - одно из распространенных мультифакториальных нозологии, развивающимся при кооперации воздействию множества экзогенных и генетических факторов. Анализ данных показал, что генетические факторы являются причиной развитие ожирение в 40-70% случаев. За последние двадцать лет существовало 2 базовых подхода к определению роли наследственных факторов в развитии первичных заболеваний и состояний - поиск генов-кандидатов и выявление предрасполагающих генетических вариации. Выявление геномных вариаций является весомо новой исследовательской стратегией. Целью данного подхода служит скрининг всего генома для обнаружения генетических вариаций.

В работах последних десятилетий установлена высокая корреляция между изменениями свойств мембран форменных элементов крови и характеристиками гомеостаза клеток внутренних органов. Такая общность строения позволяет предположить, что этот механизм имеет универсальное значение, но, безусловно, с учетом особенностей строения клеточных мембран поскольку липидные структуры мембран разных органов несколько отличаются между собой. То есть, данные об изменении проницаемости мембран эритроцитов могут с определенной достоверностью рассматриваться как показатель общей клеточной проницаемости и состояния организма в целом.

Высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии в республике делает проблему изучения новых патогенетических механизмов развития патологии и оптимизацию лечебно-профилактических мероприятий при метаболическом синдроме особенно актуальными.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, метаболический синдром.

Summary. The article is devoted to the analysis of literature data with the study of modern concepts of the metabolic syndrome. The high risk of developing coronary heart disease, diabetes mellitus, insulin resistance, arterial hypertension gives the metabolic syndrome a special medical and social significance. The presence of a metabolic syndrome is associated with a multiple increase in the risk of cardiovascular morbidity and mortality. The prevalence of metabolic syndrome is high and in Kazakhstan - in 38.5% of the population.

Obesity is one of the most common multifactorial nosologies that develops under the influence of a variety of exogenous and genetic factors. Analysis of the data showed that genetic factors are the cause of the development of obesity in 40-70% of cases. Over the past twenty years, there have been 2 basic approaches to determining the role of hereditary factors in the development of primary diseases and conditions - the search for candidate genes and the identification of predisposing genetic variations. Identifying genomic variations is a weighty new research strategy. The goal of this approach is to screen the entire genome for detecting genetic variations.

In the works of recent decades, a high correlation was established between changes in the properties of blood cells membranes and the characteristics of the cells homeostasis of internal organs. Such a generality of the structure suggests that this mechanism has universal significance, but, of course, taking into account the structural features of the cell membranes, since the lipid structures of the membranes of different organs differ somewhat among themselves. That is, the data on the change in permeability of erythrocyte membranes can be regarded with certain certainty as an indicator of the overall cellular permeability and the state of the organism as a whole.

The high prevalence of cardiovascular pathology in the republic makes the problem of studying new pathogenetic mechanisms of pathology development and optimization of therapeutic and prophylactic measures in the metabolic syndrome especially urgent.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, arterial hypertension.

Введение. Метаболический синдром (МС) в настоящее время по своей медико-социальной значимости, обусловленной высокой частотой и продолжающимся ростом распространенности, тесной корреляцией с развитием сердечно-сосудистых событий, является одной из актуальных клинических проблем медицины [1-3]. МС является мощным фактором риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с сердечно-сосудистой и общей смертностью. Так, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3-4 раза выше, смертность от ИБС,

инсульта выше, чем в 3 раза, все причины смерти в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [8,9]. Несмотря на то, что МС является значимым фактором риска развития развития ССЗ, выявление МС до настоящего времени не стало распространенным методом оценки риска сердечно-сосудистой патологии, нет единых подходов к диагностике МС, в критериях МС имеются несколько несогласованных позиций, отсутствуют протоколы диагностики и ведения пациентов с МС в нашей стране.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось изучить современные представления о метаболическом синдроме для формулирования дальнейших научных поисков по данной проблеме.

Материал исследования - аналитический обзор научных данных за последние 10 лет по проблеме исследования метаболического синдрома; систематизация имеющихся материалов. Методы исследования – теоретический, методологический, организационный, построение научной гипотезы.

Результаты исследования и их обсуждение. По современным данным принято указывать, что в 1988 г. G. Reaven ввел термин «синдром X» или «метаболический синдром», включающий в себя гиперинсулинемию, тканевую инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и артериальную гипертензию (АГ). Однако рассмотрение проблемы МС началось значительно раньше. В 1966 г. J. Camus предложил выявить взаимосвязь между развитием СД 2 типа, гипергликемии и подагры. Впоследствии, подобный вид нарушения он назвал метаболический трисиндром (*trisyndromemetabolique*). В 1968 г. H. Mehnert и H. Kuhlmann описали взаимосвязь факторов, приводящих к обменным нарушениям при АГ и СД, и ввели понятие «синдром избытия». В 1980 г. M. Henefeld и W. Leonhardt подобный вид нарушений стали описывать как МС. Несколько авторов (Christlieb A.R. et al., 1985; Modan M. et al., 1985; Landsberg L., 1986; Ferranini E. et al., 1987; Lithell H. et al., 1988) в конце 1980-х годов независимо друг от друга отметили взаимосвязь между развитием у пациентов АГ, гиперлипидемии, ИР и ожирения. После чего в 1989 г. N. Kaplan показал, что у большинства пациентов с этим синдромом преобладает церебральное ожирение. Предложенный им термин «смертельный квартет» характеризовал клиническую картину метаболических нарушений. В современной литературе наиболее употребляемым термином является «метаболический синдром». Нередко вместо этого синдрома используют в качестве синонима термин «синдром инсулинорезистентности», учитывая ведущий патогенетический механизм его развития.

В критериях МС существовало несколько несогласованных позиций. Например, в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. диагностическим

уровнем АГ являлись значения артериального давления (АД) > 160/95 мм рт. ст., в руководствах Национальной Образовательной Программы Соединенных Штатов Америки (США) по холестерину третьего пересмотра (NCEP/ATPIII) используется уровень АД > 130/85 мм рт. ст. В рекомендациях ААСЕ включались гиперкоагуляция, поликистозяичников, дисфункция эндотелия как дополнительные критерии, чего не было в 2-х других рекомендациях. Микроальбуминурии отводилась роль основного (ВОЗ, 1998) или дополнительного диагностического критерия (ААСЕ, 2002). Гиперурикемия, отнесенная к основным диагностическим критериям ААСЕ, 2002, отсутствовала в двух других рекомендациях. Имелись некоторые различия и по определению нарушений углеводного обмена [24].

Сам диагноз «метаболический синдром» в Международной классификации заболеваний-10 (МКБ) (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрифицированы лишь эссенциальная АГ – код 110 и ожирение – код Е 66.9. При постановке диагноза используется двойная кодировка (110 и Е 66.9) в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место и в диагностических заключениях описываются все составляющие данного синдрома.

Ожирение - одно из распространенных мультифакториальных нозологии, развивающимся при кооперации воздействию множества экзогенных и генетических факторов. Анализ данных среди родственников и близнецов показал, что генетические факторы являются причиной развитие ожирение в 40-70% случаев. За последние двадцать лет существовало 2 базовых подхода к определению роли наследственных факторов в развитии первичных заболеваний и состояний - поиск генов-кандидатов и выявление предрасполагающих генетических вариации. Выявление геномных вариаций является весомо новой исследовательской стратегией. Целью данного подхода служит скрининг всего генома для обнаружения генетических вариаций (основная часть которых сопряжена с точечной заменой отдельных нуклеотидов, известных как single nucleotide polymorphisms (SNPs)), ассоциированных с присутствующими у данного лица симптомами/заболеваниями. Изучение геномных ассоциации не связаны с определением родственных взаимосвязей, что позволяет значительно расширить изучаемые группы популяции, по сравнению с типичными генетическими исследованиями среди родственников.

Новейший подход предоставляет возможность добиться значительного успеха в генетике ожирения, связанного с открытием 2-х независимых исследований гена FTO, ассоциированного с ожирением и массой жира (fat mass and obesity associated gene). Первое из этих открытий (Fraying T.M. с соавт.) было посвящено анализу геномных ассоциации при СД 2 типа. Была показана значимая положительная ассоциация группы распространенных SNPs в пределах одного интрона гена FTO с СД 2 типа, причем, связь была опосредована

индексом массы тела. Во втором исследовании, проведенном Scureti A. и соавт. включавшем более 4 тысяч сардинцев, также была показана выраженная ассоциация вариаций гена FTO с индексом массы тела (ИМТ), позднее подтвержденная среди американцев европеоидного и латиноамериканского происхождения.

В дальнейшем, множественными генетическими исследованиями роли FTO как гена предрасположенности к развитию ожирения у лиц европеоидной расы была удостоверена. Кроме выявления взаимосвязи ИМТ и повышенным риском развития избыточной массы тела и ожирения, была обнаружена ассоциация SNPs FTO с такими характеристиками ожирения, как уровень лептина, масса подкожного жира, общая масса жировой ткани, окружность талии и бедер. Значительную важность FTO как гена предрасположенности к развитию ожирения было предположено в исследовании геномных ассоциации, сравнивающим 487 молодых пациентов, имеющих морбидное ожирение, с 442 здоровыми лицами с нормальной массой тела. Из 440000 исследованных SNPs, было выделено лишь 15 (6 из них – в пределах гена FTO), достигших значимой ассоциации с данной патологией. Из этих 15-ти, только 6 SNPs располагающихся в гене FTO, в дальнейшем показали ассоциацию с ожирением в исследовании семей, имеющих хотя бы одного тучного ребенка. Воздействие гена FTO на ИМТ и риски формирования ожирения или избыточной массы тела достаточно умеренное, однако, относительно постоянное в ряде исследований, проводимых среди европеоидов. Так, гомозиготы по неблагоприятной аллели имеют массу тела на 3-4 кг больше и в 1,6 раз больший риск развития ожирения по сравнению с лицами, не унаследовавшими неблагоприятную аллель. Значимость данного гена не должно быть недооценено, несмотря на умеренный эффект полиморфизма FTO. Выявляемость аллелей риска гена FTO в европеоидной расе достаточно высока: около 63% популяции имеют хотя бы одну неблагоприятную аллель и 16% являются гомозиготами по ней. Более того, популяционный риск ожирения, связанный с геном FTO, составляет около 20%, что сравнимо с соответствующим показателем гена TCF7L2 в отношении развития СД 2 типа. Таким образом, допускается предположение, что около 20% случаев ожирения среди европеоидной расы можно было предотвратить путем нейтрализации негативного воздействия неблагоприятной аллели FTO. Риск развития избыточной массы тела, связанный с полиморфизмом гена FTO, составляет около 13%. Вышеперечисленные риски демонстрируют, какой процент ожирения/ избыточной массы тела можно предугадать, обладая информацией об индивидуальных генотипах по гену FTO. Тем не менее, присутствие неблагоприятной аллели FTO не означает обязательного развития ожирения/ избыточной массы тела у данного человека, так как данная предрасположенность может быть нивелирована под действием физических нагрузок.

Нет сомнений, что основная масса генов, выявляющих наследственную предрасположенность к развитию ожирения, еще не открыта. В настоящее время мы вступили в новую эпоху изучения генетических детерминант развития распространенных хронических заболеваний, в том числе ожирения.

Ford E.S. и Шалхарова Ж.С. отмечают, распространенность МС имеет прогрессивную тенденцию, принимая характер эпидемии, и встречается в среднем у каждого третьего взрослого человека среди населения различных стран. Данные ВОЗ показывают, что 65% населения мира живет в странах, где избыточный вес и ожирение убивают больше людей, чем недостаточный вес. Как избыточный вес, так и ожирение являются основными факторами риска ССЗ, в частности заболеваний сердца и инсульт, и диабет.

Международная федерация диабета сообщает, что по состоянию на 2011 год 366 миллионов человек страдают от диабета; по прогнозам, к 2030 году этот показатель возрастет более чем до полумиллиарда (около 552 млн. человек). 80% людей с диабетом живут в развивающихся странах, а в 2011 году диабет вызвал 4,6 миллиона смертей и около 78 000 детей были диагностированы с СД 2 типа.

Внутри стран распространенность также варьируется в зависимости от этнической принадлежности. В Национальном опросе по исследованию состояния здоровья и питания III (NHANES III) показатель распространенности по возрасту был на 30-40% выше у людей мексиканского происхождения, чем у лиц белого и афро-американского происхождения. По данным ВОЗ, также была выявлено увеличение распространения МС в зависимости от возраста больных (рис.).

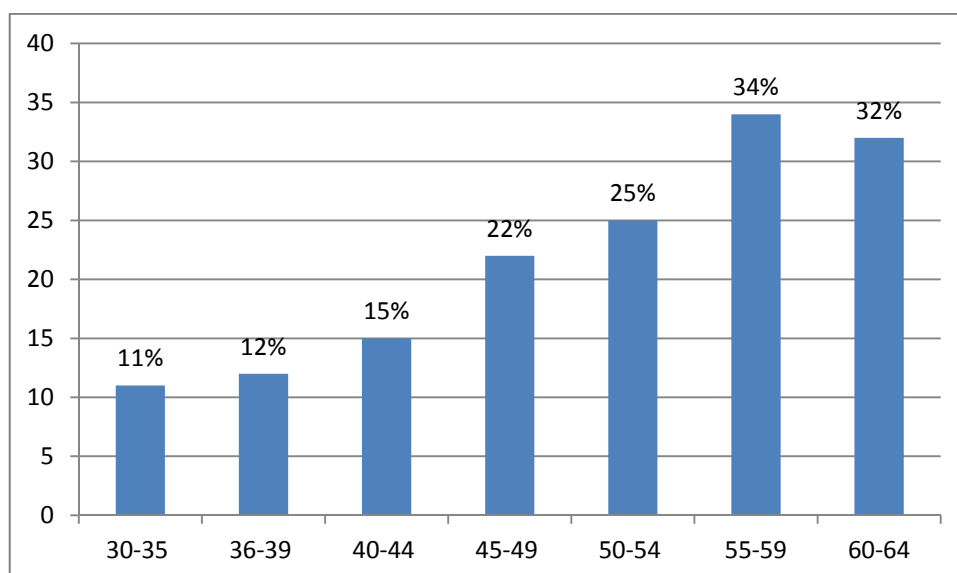


Рис. - Распространенность МС в зависимости от возрастного периода (ВОЗ)

Проблема МС актуальна и в Республике Казахстан (РК). Распространенность МС по критериям IDF (2005) согласно результатам популяционного исследования, проведенного в Туркестанском регионе Южно-Казахстанской области, составляет 38,5% среди казахов и 42,1% среди узбеков [3]. Актуальность проблемы данного симптомокомплекса подчеркивается в проекте консенсуса по диагностике и ведению МС в РК [2]. Наряду с этим, распространенность ССЗ в РК также остается на высоком уровне, выявлено, что 12% экономически активного населения страны страдает ССЗ, при этом официальные статистические данные считаются заниженными [1]. Высокий риск развития ИБС, СД 2 типа, ИР, АГ придает этому синдрому особое медико-социальное значение. Наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности (Isomaa В. et al., 2001; Bjorge Т. et al., 2008). По данным KuproIschaemicDiseaseRiskFactorsStudy, среди больных с МС риск развития ИБС оказался выше в 2,9-4,2 раза, смертность от ИБС – в 2,6-3,0 раза и смертность от всех причин – в 1,9-2,1 раза по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. Гормонально - метаболического сдвиги при МС обуславливают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, создающие предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования ряда тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В связи с этим особенно важны клинические исследования, направленные на выявление основных факторов риска возникновения и развития МС [10, 54].

Состояние адаптационных систем организма при МС. Проблема стресса зародилась в 1929 году, но вопреки этому, научное осмысление ее произошло лишь в последние десятилетия, что находит свое отражение как в стремлении к удовлетворению актуальных потребностей общества, так и в развитии современной науки о человеке. Исследование проблемы стресса (психического, эмоционального, производственного, спортивного, космического, военного и др.) с точки зрения современной науки нашла свое отражение в работах, посвященных физиологическим [Меерсон Ф. З., 1981, 1988; Федотов В. М., 1991], биохимическим [Виру А. А., 1981; Панин Л. Е., 1983; Робу А. И., 1989], психофизиологическим и психологическим [Космолинский Ф. П., 1976; Китаев-Смык Л. А., 1983; Бодров В.А., 2001; Щербатых Ю.В., 2006; Ильин Е.П., 2008], клиническим [Горизонтов П. Д., 1976; Короленко Ц. П., 1978] аспектам его проявлений.

Родоначальником теории о стрессе является канадский ученый Ганс Селье. К. И. Погодаев (1976) утверждает: «Стресс как состояние напряжения или перенапряжения процессов метаболической адаптации головного мозга, ведущих к защите или повреждению организма, на разных уровнях его организации посредством единых нейрогуморальных и внутриклеточных механизмов регуляции». В. Л. Маришук (1984, 1995) и др. сообщает, что

виды стресса (эмоциональный, боевой, учебный, авиационный, спортивный и др.) выражаются содержанием стресс-фактора. А.А. Welford (1973), характеризует стресс как результат несоответствия возможностей организма и предъявляемых к нему требований.

МС, являясь интеграцией патогенетически взаимосвязанных состояний: ожирения, артериальной гипертензии, нарушения углеводного и липидного обменов, основой которого являются ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия. [14] считает, что в основе перечисленных состояний лежит нарушение адаптационных процессов. Механизмы формирования МС недостаточно изучены. Некоторые из механизмов развития МС, а именно предрасположенность к ИР, являются исторически сложившимися механизмами адаптации организма к изменению внешней среды (голодание, болезнь) [47]. В.М. Дильман рассматривает позицию адаптационного направления перехода от здоровья к болезни, как процесс снижения приспособляемости организма к окружающей среде. Результатом данного процесса являются истощение и срыв механизмов адаптации.

Урбанизация, употребление высококалорийной пищи, «культура быстрого питания», хронический стресс приводят к изменениям адаптационных процессов, являясь причиной высокой распространенности МС.

Одним из преобладающих симптомов МС является абдоминально-висцеральное ожирение. В настоящее время ожирение рассматривается только с эстетической точки зрения, но также вошло в разряд медицинских проблем. По данным ВОЗ, 30% жителей нашей планеты имеют избыточную массу тела. В результате эпидемиологических исследований было подчеркнуто, что именно абдоминальное ожирение (АО) сопровождается наиболее ярко выраженными метаболическими и клиническими нарушениями. Наибольшая плотность β -адренорецепторов, рецепторов глюкокортикоидов и андрогенов расположены в жировой ткани висцеральной области, имеющая обильную иннервацию и кровоснабжение, что определяет ее высокую метаболическую активность. Ввиду особенностей липоцитов висцеральной жировой ткани при АО возникают и преобладают следующие характерные особенности углеводного и жирового обмена: усиление утилизации глюкозы, активизация липолиза и липогенеза (что приводит к нарастанию уровня свободных жирных кислот) и повышение ИР, компенсируемой гиперинсулинемией [30]. Механизмы развития ожирения полностью не изучены, однако известно, что оно является итогом активизации двух основных процессов: повышение объема жировых клеток вследствие накопления в них липидов без возрастания количества адипоцитов; интенсификация образования жировых клеток из их предшественников — проадипоцитов (Мельниченко Г.А., 2004). В данное время изучены многие аспекты патофизиологии жировой ткани при сахарном диабете: от теории низкой оксигенации в

результате гипертрофии адипоцитов, которые приводят к активации воспалительных реакций и эндокринным модификациям, до рассмотрения жировой ткани в качестве гормонпродуцирующей ткани, выделяющей цитокины и гормоны, регулирующей обмен глюкозы липидов и других показателей крови (Hall J.E., daSilva A.A., doCarmo J.M. et al., 2010; Rodrigues T., Matafome P., 2014). Стремительные темпы роста числа больных ожирением привели к тому, что распространенность тесно ассоциированного с ним СД2 типа приняла характер пандемии (Hill J., Wyatt H., et al., 2003). Вполне объяснимо, что люди с избыточным весом и ожирением имеют более высокий риск развития МС, СД2, АГ и ИБС (Shapo L., Pomerleau J., McKee M. et al., 2003); (Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F. et al., 2005). Согласно данным, полученных в Соединенных Штатах, Mokdad и др. (Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman V.A., 2000), вычислено, что увеличения массы тела на каждый килограмм риск СД 2 типа увеличивается на 9%.

Наряду со степенью ожирения, существует классификация ожирения по типу распределения жировой ткани. Следовательно, ожирение может быть абдоминальным, когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, шее и лице, туловище (мужской, или андронидный, тип ожирения), и гипонидным, с преобладанием кумуляции жира на ягодицах и бедрах (женский, или глутеофеморальный, тип ожирения). В соответствии топографии жировой ткани, эти два типа ожирения еще в 1947 г. впервые выделил J. Vague. В его работе особый интерес уделялся тому, что у больных с андронидным типом ожирения (абдоминальным ожирением) чаще развивается СД2 типа и ССЗ (Vague J., Vague P., et al., 1983). Абдоминальный тип ожирения является важнейшим звеном МС, однако в настоящее время, достаточно дискуссионным является вопрос о единых показателях объем талии для определения АО в различных регионах (Alberti K.G., Eckel R.H., et al., 2009).

Показатель ОТ был утвержден как один из ключевых компонентов МС в 2005 году по критериям диагностики МС IDF и АНА/NHLBI (Табл.). Согласно рекомендациям IDF, АО у европеоидов верифицируется при ОТ более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин, тем временем у лиц других национальностей с большей предрасположенностью к ИР, например, у азиатов используются более низкие границы (IDF, 2005).

Таким образом, двумя международными организациями были предложены собственные критерии для оценки АО. Классические представления о МС претерпели изменения за последние четверть века. В 2005 году Международная федерация диабета дала новое понятие МС, согласно которому МС является сочетанием АО, ИР, гипергликемии, АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления[53].

Таблица– Окружность талии для определения абдоминального ожирения по критериям ВОЗ и IDF

Раса/национальность	ВОЗ (2000)		IDF (2005)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Европеоиды	≥94см ≥102см	≥80 см ≥88см	≥94 см	≥80 см
Азиаты	≥90 см	≥80 см	≥90 см	≥80 см
Африканцы и жители ближнего востока	–	–	≥94 см	≥80 см
Южно-африканцы	–	–	≥90 см	≥80 см

Расстройства органов и систем, объединенные рамками МС, длительно протекают бессимптомно, зачастую начинают развиваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2 типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов [27, 3, 31, 50]. На основании эпидемиологических исследований показано, что в последнее десятилетие в подавляющем большинстве развитых стран заболеваемость и смертность от ССЗ только не снизилась, но и напротив, отметилась тенденция к их увеличению, несмотря на широкое проведение комплексной патогенетической терапии. По предположению большинства экспертов, одним из факторов является проявившееся за последние два десятилетия появление лиц, имеющих повышенную массу тела и ожирение. Ожирение и сопровождающие его метаболические расстройства на сегодняшний день вышли далеко за пределы эндокринологических и кардиологических проблем, не обходя стороной ни одну из сфер медицины. Являясь фактором риска многих серьезных заболеваний, ожирение несет непомерную угрозу здоровью человечества, со скоростью эпидемии захлестывая развитые страны [Scuteri A. et al., 2010].

Основными факторами, определяющими развитие СД у больных МС по мнению ряда авторов являются количество и степень выраженности компонентов симптомокомплекса [34, 41, 45, 46, 56]. Ключевое значение в этом плане определяется АО. По мнению М.М. Гинзбурга (2006), у больных с ожирением I степени риск развития нарушений углеводного обмена и СД 2 увеличивается в 2–5 раз, при ожирении II степени этот показатель возрастает в 10 раз, а при ожирении III степени – в 30–40 раз [10]. Результаты исследования Nurses' HealthStudy свидетельствуют, что при увеличении у больных показателя ИМТ на 3 риск развития СД 2 увеличивается в 5 раз, а при возрастании на 7 – в 93 раза [39]. Немаловажным в развитии СД у больных МС является снижение антиоксидантной

тканевой защиты, которая формируется у больных с висцеральным ожирением. При этом, чем больше степень АО, тем более значительными являются указанные нарушения [22, 53]. Не менее значимым фактором в развитии СД 2 у больных с метаболическими нарушениями является уровень гликемии. Установлено, что ежегодно у 5-10% больных с МС НТГ переходит в СД 2, за 5 лет - у 20- 34%. При этом, сочетание показателя гликемии натощак более 5 ммоль/л и НТГ, увеличивает частоту развития СД 2 в первый год до 20-25%, а за пять лет – до 38-65%. Необходимо отметить, что вероятность перехода НТГ в СД 2 была выше у людей с избыточной массой тела [32]. Выраженность и длительность АГ у больных МС также является важным фактором в развитии СД 2. По данным L. Muckenen (1994) у лиц с АГ и АО риск развития СД 2 выше в 1,56 раза, чем у пациентов с нормальным уровнем АД, и в 1,88 раза больше, чем у пациентов, получающих гипотензивную терапию. Результаты ряда исследований (ALLHAT, ASCOT, HOPE, INVEST) также свидетельствуют, что достижение целевых значений АД у больных МС способствует снижению риска развития СД 2 типа на 25-40% [38, 43, 55, 57]. Кроме того, ряд авторов отмечают прямую зависимость развития СД 2 у больных с МС при наличии отягощенной наследственности по АО, АГ, нарушений режима питания и диеты [40], а также при отсутствии своевременной и полноценной медикаментозной терапии [49]. Метаанализ ряда клинических исследований свидетельствует о высокой взаимосвязи быстрого прогрессирования атеросклероза и ССЗ с нарушениями углеводного обмена [11]. Американская ассоциация кардиологов с учетом высокого риска сосудистых осложнений при СД 2-го типа относит его к сердечно-сосудистым заболеваниям. Присоединение СД 2-го типа как ассоциированного состояния у больных с гипертонической болезнью приводит к максимальному повышению сосудистого риска [35]. Важнейшими факторами повреждения сосудистой стенки у больных СД 2-го типа признаны феномены глюкозотоксичности и дислипидпротеинемии. Вместе с тем у больных с ожирением и доклиническим нарушением углеводного обмена распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них также увеличивается вдвое по сравнению с таковыми у представителей общей популяции того же возраста без этих заболеваний [17]. Известно, что более чем у 60% больных СД 2-го типа продолжительность жизни будет сокращена в связи с ранним развитием у них ИБС [15]. Сосудистый эпителий - метаболически активная ткань, образованная кооперацией специализированных клеток, выстилающая внутренние поверхности органов сердечно-сосудистой и лимфатических систем, обеспечивающая их атромогенные свойства и регулирующая обмен между кровью и тканью [17]. Эндотелиальная дисфункция является ключевым моментом в развитии проявлений СД и главной причиной сопутствующих сосудистых осложнений данного заболевания.

Инсулинорезистентность – нарушение биологического действия инсулина, ведущее к снижению потребления глюкозы тканями и имеющее следствием компенсаторную гипергликемию. G. Reaven (1991) описал синдром X, составной частью которого являются гиперинсулинемия и ИР. Доказано, что в патогенезе этого синдрома ключевую роль играют свободные жирные кислоты. Была создана доктрина о взаимосвязи глюкозы и жирных кислот. G. Reaven придавал особенное значение связи между увеличением в крови содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ИР. При ИР наблюдается повреждение синтеза оксида азота в сосудистой стенке. Он оказывает подавляющее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов, т.е. защищает стенки сосудов от повреждения. Нарушение функций сосудистого эндотелия, ведущее к ремоделированию сосудистой стенки, сопровождается гиперкоагуляцией, увеличением сосудистой проницаемости, усилением миграции липопротеидов под интиму сосудов. Многочисленными исследованиями доказано, что эндотелиальная дисфункция ведет к акцелерации формирования атеросклеротических повреждений сосудов [25, 29]. Высокая концентрация свободных радикалов и окислительный стресс способствуют форсированному спаду оксида азота [44, 23]. Развитие дисфункции эндотелия при МС сопровождается апоптозом клеток сосудистого эндотелия, обусловленного воздействием свободных радикалов и нарушением процессов внутриклеточного энергообмена [9]. Одним из наиболее ранних признаков МС являются дислипидемия и АГ [8, 51]. Безусловно, не все составляющие МС встречаются одновременно.

АГ во всем мире занимает одно из лидирующих мест как причина заболеваемости и смертности. Как показали проведенные популяционные исследования Barbosa, et al. (2008 г.), гипертонической болезнью в мире страдают около трети всего трудоспособного контингента населения. С возрастом АГ увеличивается. Согласно данным Pickering, et al., (2005 г.), примерно половина популяции после 65 лет страдает гипертонической болезнью. Во взрослой популяции отмечается тенденция к увеличению распространенности АГ. Исследование, проведенное Tu K., et al. (2008 г.), приводит конкретную цифру роста распространенности гипертонической болезни — 4,4 % в год. Зачастую, одним из первых клинических симптомов МС является повышение АД. В основе патогенеза АГ при МС лежит ИР и обусловленная ею компенсаторная гиперинсулинемия в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [7]. Isomaa B. et al., 2001; Bjorge T. et al., 2008 утверждают: «Наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно - сосудистой заболеваемости и смертности». ИР благоприятствует развитию АГ, главным образом, через активацию симпатoadреналовой системы. Усиление фильтрации

глюкозы клубочками почек приводит к увеличению обратной абсорбции глюкозы вместе с натрием в проксимальных канальцах нефрона [18, 26]. Данный процесс, приводящий к гиперволемии и повышению содержания кальция и натрия в стенках сосудов, вызывает сосудистый спазм и возрастание общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Инсулин способствует повышению активности симпатической нервной системы (СНС), тем самым возрастает сердечный выброс, а на уровне сосудов вызывает их спазм и повышение ОПСС.

Таким образом, кластер факторов риска сердечно-сосудистой патологии тесно ассоциирован с СД 2-го типа и ИР, позволяющий выдвинуть гипотезу о существовании единого патофизиологического состояния, которое в дальнейшем получило название «метаболического синдрома», или «синдрома инсулинорезистентности». М. Hanefeld и G. Reaven в работах подчеркнули, что между звеньями МС имеется причинно-следственная связь.

Все биологические клетки окружены со всех сторон биомембранами, которые придают им пространственную идентичность и определяют границу между внутри- и внеклеточным пространством. Основную часть данных структур составляют белки и липиды [42]. Однако, в 1972 г. Сингер и Николсон свели воедино все предложенные идеи и в 70-х годах предложили жидкостно-мозаичную модель. Из этой модели следует, что мембрана представляет собой текучий фосфолипидный бислой, в котором находятся свободно диффундирующие белки, образующие в нем своего рода мозаику. Данная модель так же подверглась модификациям, в частности, было показано, что не все мембранные белки свободно диффундируют в жидком липидном бислое [52].

Состояние биомембран является одним из важнейших факторов регуляции гомеостаза и обеспечения биохимических и физиологических процессов в организме. Изменение в их структуре и функциях рассматривается в настоящее время как одно из основных универсальных звеньев в патогенезе различных заболеваний. В качестве клеточной модели для исследований на мембранном уровне используются эритроциты, мембранная организация которых аналогична мембранам других клеток. Отсутствие в эритроцитах межклеточных сочленений, интерстиция, других тканевых структур и внутриклеточных образований облегчает трактовку полученных результатов, т.к. их легко связать непосредственно с изменениями свойств мембран [33]. В работах последних десятилетий установлена высокая корреляция между изменениями свойств мембран форменных элементов крови и характеристиками гомеостаза клеток внутренних органов [28]. Такая общность строения позволяет предположить, что этот механизм имеет универсальное значение, но, безусловно, с учетом особенностей строения клеточных мембран, поскольку

липидные структуры мембран разных органов несколько отличаются между собой. То есть, данные об изменении проницаемости мембран эритроцитов могут с определенной достоверностью рассматриваться как показатель общей клеточной проницаемости и состояния организма в целом [33].

При повреждении метаболизма организма мембраны эритроцитов подвергаются воздействию перекисного окисления [13, 21]. Воздействие факторов иммунного нарушения на мембраны эритроцитов приводит к перестройке белково-липидного строения мембран, приводящее к изменению внутриклеточного обмена.

Одним из наиболее важных свойств эритроцитов является их деформируемость. Форма эритроцитов определяется мембранными белками, особенно спектрином, а также зависит и от содержания липидов в плазматической мембране. Проходя через узкие капилляры эритроциты перестраивают свой скелет с последующим восстановлением своей формы. Липиды имеют решающее значение в поддержании формы эритроцита [48].

Воздействия инфекционных агентов при различных нозологиях приводят к перестройке фосфолипидов в мембранах эритроцитов и повышению их вязкости [12,16].

Эти изменения в мембранах эритроцитов отражаются на функциональных процессах, проявляющихся в нарушении кислородтранспортной функции эритроцитов [24, 36]. Значительную роль в патогенезе МС играет состояние клеточных мембран: их проницаемость для гормонов и метаболитов, резистентность к различным факторам. Кровь отвечает количественными и качественными изменениями своего состава на любые экзогенные и эндогенные воздействия в целях поддержания гомеостаза [5,20]. Большинство авторов обращают внимание на красные клетки крови как уникальные рецепторы и адапторы внешних и внутренних воздействий. Известен факт, что состояние физико-химической организации мембраны эритроцитов отражает патологическое воздействие и может являться критерием нарушения эндэкологии организма человека. Поэтому эритроциты могут служить универсальной моделью живой клетки организма [16, 37, 4].

В силу системности патологического процесса при МС представляется возможным в качестве объекта исследований использовать клетки крови, а именно, красные клетки крови, выражающие нарушения метаболизма в органах и тканях. Эритроциты претерпевают серьезные изменения структуры и функции, вовлекаясь в патологический процесс не только при гематологических заболеваниях, но и при болезнях разного генеза: нарушения обмена веществ, злокачественных новообразованиях, сердечно-сосудистой патологии, воспалении, инфекционных заболеваниях. [Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., 2002; Рязанцева Н.В. с соавт., 2002,2003; Терещенко С.Ю., 2002; Долгарева С.А. и др., 2011].

Выводы и заключение. Таким образом, повышение развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при наличии метаболического синдрома, отсутствие единых подходов в диагностике патологии, недостаточная изученность патогенеза метаболического синдрома требует дальнейшего изучения для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы:

1. Абсеитова С.Р. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Южно-Казахстанской области // Материалы III съезда врачей и провизоров Республики Казахстан, 2007. - С. 21-23.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В.Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013. – 120с.
3. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Дислипидемии при сахарном диабете 2 типа (методическое пособие). М., 2001.- 32 с.
4. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2002; 1 (14): 10–14.
5. Баренбойм Т.М., Маленков А. Г. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска. М. Наука. 198 6. 363с.
6. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю. Метаболический синдром и атеросклероз// Медицинский академический журнал. 2007; № 7(1). С. 55–59.
7. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал 2001; 2: 56 – 60.
8. Вермель А.Е. Кардиальный синдром X // Клиническая медицина. – 2006. – №6. – С. 5-9.
9. Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование // В сб. клин.статей стран СНГ «Клинический опыт применения милдроната в кардиологии». – 2011. – С. 13-18.
10. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.:Медпрактика, 2002.
- Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь вчера и сегодня. Диагностика и лечение в свете новаций фундаментальных представлений о патогенезе и гемодинамике. М.: «Эко-Пресс», 2010. - 117 с.

11. Горшинская И.А., Глотина Л.Ю., Горло Е.И., Рова Т.А., Бордюшков Ю.Н. Изменение микровязкости мембран лимфоцитов и эритроцитов крови у онкологических больных // Вопросы мед.химии. - 1999. - Т.45. - № 1. - С.53-57.
12. Дзучкоев С.Г., Карсанова З.О., Турина А.Е. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита мембран клеток при сахарном диабете // НИИ медико-биологических проблем ВНЦ РАН и Правительства Алания. - 2017. - Т.20, № 36 - С.7-12.
13. Дильман В.М. Подходы к увеличению продолжительности жизни в свете эволюционного механизма развития, старения и формирования специфической возрастной патологии. В кн. Геронтология и гериатрия, М.: 1975.
14. Дизрегуляторная патология / Под ред. Г. Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. 632 с.
15. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов // М.: Наука, 1989. - С.206.
16. Затейщикова А.А. Затейщикова Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9:68-76.2.
17. Зимин Ю. В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор). Терапевтический архив 1998; 10: 15–20.
18. Ишутина Н.А., Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Болелова С.М. Изменение микровязкости мембран эритроцитов крови у беременных, инфицированных вирусом герпеса // Бюл. Физиол. и патол. Дыхания СО РАМН, Благовещенск, 2006. - Вып.23 (приложение). - С.16-18.
19. Климов А.Н. Эпидемиология и факторы ишемической болезни сердца. 1989г; 60с.
20. Копытова Т.В., Химкина Л.Н., Суздальцева И.В. Окислительный стресс, эндоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2009. - № 2. - С.10-13.
21. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы// Кардиология. – 2000. - №7. С.48-61.
22. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, №7. – С. 48-51.
23. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Способ прогнозирования устойчивости мембран эритроцитов при обострении герпес-вирусной инфекции у беременных // Медицинская информатика. - 2009. - №1(19). - С.27-30.
24. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром // Consiliummedicum. – 2004. – Т.6. – №6. – С. 320-324, №19.

25. Оганов Р. Г., Александров А. А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам UnitedKingdomProspectiveDiabetesStudy. Русский медицинский журнал 2002; 10; 11: 486 – 491.
26. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2-го типа // Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М., 2000. – С. 111.
27. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: Дис. ... д-р мед.наук, Казань; 1995.
28. Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Жижина С.А. и др. Артериальная гипертензия и метаболический синдром: к вопросу о возможностях метформина и бета-блокаторов //Consiliummedicum. – 2007. – Т.10, №5. – С.1-4.
29. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. Consiliummedicum 2002; 11; 587 – 590.
30. Чазова И.Е. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия . – 2002. – Т.8. – №1. – С.7-10.
31. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: поиск оптимальных подходов к лечению (по результатам исследованияINVEST) //Consiliummedicum. 2004. №6. С.1-6.
32. Чирков В.П., Бордуновская В.П. Зависимость функциональных показателей организма от гемолитической устойчивости эритроцитов в оценке состояния адаптации // Физиология человека. – 1991. – Т. 17, №4. – С. 175-176.
33. Alberti K. G. M. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement// Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2009. №26.Vol.3.P.306-309.
34. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1999; 100:1132-1133.
35. Bishop Ch. Overall red cell metabolism. In: The red blood cell. Ed. Bishop Ch. and Surgenor D. New York, 1964, P.147.
36. Brown S.A., Golstein J.L. The SREBP pathway regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membranebound transcription factor// Cell.-1997.-Vol.89.-P.1096-1107.
37. Chen X.L., Panek K., Rembold C.M. Metformin relaxes rat tail artery by repolarization and resultant decreases in Ca²⁺ influx and intracellular [Ca²⁺]// J. Hypertens. 1997; № 15. P.269-74.

38. Chu N.F., Spiegelman D., Hotamisligil G.S. et al. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men// *Atherosclerosis*. 2001. №157.P. 495-503.

39. Csaszar A. et al. Prevalence of metabolic syndrome estimated by International Diabetes Federation criteria in Hungarian population// *BloodPress*. 2006. № 15. P.101-106.

40. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome// *Angiology*. 2004. №6. Vol. 55. P. 3145-3152.

41. Demchenko A.P. Modern views on the structure and dynamics of biological membranes // *Biopolimers and cell*. 2012. Vol. 28. Iss. 1. P. 24-38.

42. 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) // *JAMA*. 2001. № 285. P. 2486-2497.

43. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2004. – 1033: P. 79-91, №15.

44. Hunter S.J., Garvey W.T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system// *Am. J. Med*. 1998. № 105. P.331-45.

45. McNell A., Rosamond W., Girman C., Golden S. et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study// *Diabetes Care*. 2005. № 28. Vol. 2. 385-390.

46. Neel J.M. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by «progress»? *Am. J. Hum. Genet*. 1962; 14 (2): 353—362.

47. Pasini E.M., Kirkegaard M., Mortensen P. [et al.] In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells // *Blood*. 2006. Vol. 108. P. 791-801.

48. Pihlajamaki J., Gylling H., Miettinen T.A., Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men// *J. Lipid. Res*. 2004.№ 3. Vol.45. P. 507-512.

49.Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. – 2002. – V. 106. – P. 286-288.

50.Reaven G.M. Insulin resistance / compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease // *J. Clin. Endocrinol.Metab*. – 2003. – Vol. 88. – P. 2399-2403.

51. Singer S.J. The fluid mosaic model of the structure of cell membrane // *Science*. 1972. Vol. 175. P. 720-731.

52. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome // *European Heart Journal*. - 2005. - 7(D). - 10-13.

53. Stumvoll M, Mitracou et al. Use the Oral Glucose Toleranse Test to Assess Insulin Release and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*.2000; 23: 295–301.
54. Takeno M. et al. Impact of Metabolic Syndrome on the Long-Term Survival of Patients with Acute Myocardial Infarction// *Circulation Journal*. 2008. Vol. 72. P. 415–419.
55. Walker C.G, Zariwala M.G., HolnessM.J.,SugdenM.C. (2007) Diet, obesity and diabetes: a current update,//*Clin. Sci. (Lond.)* 2007. № 112. Vol. 2. P. 93-111.
56. YudkinJ.S., StehouwerC.D.A., EmeisJ.J. etal. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction - a potential role for cytokines originating from adipose tissue?// *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol*. 1999. Vol. 19. P. 972-978.