

А.М. Шилов

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

М.В. Мельник

д.м.н., профессор кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.О. Осия

к.м.н., ассистент кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

М.С. Дулаева

старший лаборант кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Представлены подходы к ведению больных с ожирением и артериальной гипертонией; специально обсуждены патогенетически обоснованные терапевтические стратегии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ожирение, инсулинорезистентность, лечение

Therapeutic approaches to treatment of patients with obesity and arterial hypertension are discussed.

Key words: arterial hypertonia, obesity, insulin resistance, treatment

В 1991 г. Dzau V. и Braunwald E. сформулировали понятие единого «сердечно-сосудистого континуума», которое в течение последних 20 лет конца XX — начала XXI в. прочно вошло в клиническую практику. Применительно к практической медицине «континуум» (от английского *continuous* — постоянный, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания — от факторов риска (ФР)

до летального исхода. Современные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое внимание уделяют выявлению и коррекции ФР развития патологий сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. В настоящее время ФР подразделяют на модифицируемые (ожирение, уровень холестерина, уровень артери-

ального давления (АД), наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или СД типа 2, курение) и немодифицируемые (возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, мягкие ФР — низкие уровни ЛПВП, α -липопротеина и тканевого активатора плазминогена-1, высокий сывороточный уровень С-реактивного протеина, гомоцистеина, мочевой кислоты).

Вклад каждого из ФР в развитие того или иного заболевания ССС различен. Тем не менее совместное воздействие нескольких ФР на одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (рис. 1).

Основные ФР, такие как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СД, атерогенная дислипидемия, представляют собой начальный этап в сердечно-сосудистом континуме — в непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к прогрессирующему повреждению клеток различных органов, в частности к поражению артериальной стенки (ремоделирование) и в конечном итоге клиническим проявлениям ССЗ.

Большинство обеспеченных людей, особенно в крупных городах цивилизованных стран, стремятся соответствовать современным стереотипам человеческой красоты и используют все доступные методы сохранения и поддержания «вечной молодости». Особенно это актуально среди молодого населения репродуктивного возраста, когда нет еще серьезных хронических заболеваний и вопросы здоровья как такового их мало беспокоят, но есть желание достойно выглядеть, чтобы найти престижную работу, приобрести спутника жизни, обзавестись семьей — словом, быть в социуме. Когда к 50–60 годам жизни, а порой и ранее, возникают серьезные проблемы со здоровьем (АГ, ИБС, СД, заболевания суставов, гормональные нарушения и др.), то сопутствующее ожирение, если оно имеет место, уходит на второй план. Тогда все внимание направлено на устранение возникших недугов, при этом не учитывается, что их причиной может являться избыточное отложение жировой ткани.

Ожирение часто сочетается с такими заболеваниями, как ИБС, АГ, инфаркты, инсульты, атерогенная дислипидемия, СД типа 2, подагра, бесплодие, поликистоз яичников, венозный тромбоз эмболизм, ночное апноэ и др. Представление о связи избытка жировой ткани с ССЗ было сформировано более 50 лет назад.

Жировая ткань — не просто пассивный накопитель жира — аккумулятор энергии, она является активным ауто-, пара- и эндокринным органом, секретирующим в кровоток различные биологически активные соединения пептидной и непе-

птидной природы, играющие важную роль в гомеостазе различных систем, в том числе и ССС. Адипоциты (функциональные единицы жировой ткани) являются источником фактора некроза опухолей α (ФНО- α), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лептина, ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1).

Проблема артериальной гипертензии в сочетании с абдоминальным ожирением, СД типа 2 находится в центре внимания современной медицины в связи с повышенным риском развития ССО, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью. Около 20–25% взрослого населения экономически развитых стран страдают АГ. В России распространенность этой патологии составляет 39,1% у мужчин и 41,1% у женщин [3–6]. Вторая составляющая этой проблемы — неуклонный рост числа пациентов с ожирением, приобретающий характер эпидемии: в настоящее время, по данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточным весом [8, 13].

Третья составляющая этой проблемы — рост числа больных с СД типа 2. По прогнозам ВОЗ, количество больных СД к 2025 г. во всем мире превысит 300 миллионов человек, причем на долю СД типа 2 будет приходиться от 92 до 97% всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [1, 7, 10, 13].

У мужчин и женщин повышение массы тела часто сопровождается повышением артериального давления, сопряженного с активацией симпатического тонуса, вызванного развитием резистентности к инсулину (ИР), нарушением уровней липидов плазмы в сторону атерогенной дислипидемии. Эти изменения имеют тенденцию к прогрессированию при дефиците эстрогенов, гормонов щитовидной железы. Таким образом, ожире-

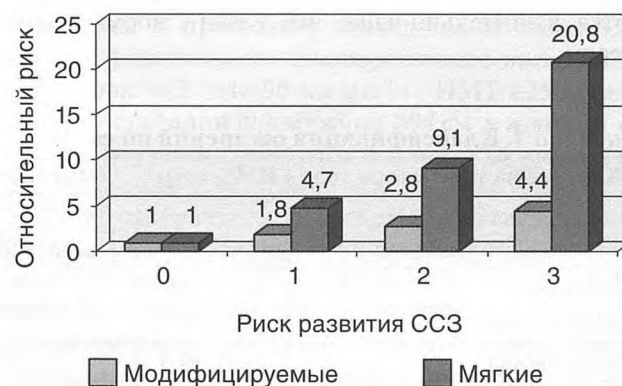


Рис. 1. Диаграмма распределения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от частоты сочетания различных факторов риска

ние — один из факторов в созвездии метаболических нарушений, которые приводят к развитию АГ [5, 9, 11].

Увеличение массы тела (МТ) за счет высокой пропорции висцеральной жировой ткани в значительной степени связаны с развитием АГ и целого ряда других метаболических факторов риска ССЗ. Зависимость между ожирением и АГ была документально подтверждена в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study), которое показало, что по мере увеличения относительно к росту массы тела (ИМТ) значительно увеличивается распространенность АГ в различных возрастных группах населения у лиц обоего пола. Отмечено, что одним из важных факторов развития АГ является недавняя прибавка массы тела; по данным Фрамингемского исследования, в 70% случаев впервые выявленная АГ ассоциировалась с недавней прибавкой веса или ожирением [6, 7].

Ожирение и АГ — интернациональная проблема современной медицины, обусловленная множеством ассоциированных факторов риска ССО. Сегодня в мире наблюдается настоящая эпидемия: 30% населения земного шара страдают ожирением, не включая тех, кто имеет просто избыток массы тела. Ожирение — это не только избыточный объем жировой ткани, обладающий тенденцией к прогрессированию в отсутствие специфической терапии, но и сложный комплекс метаболических нарушений, способствующих повышению АД и развитию АГ. Среди лиц с избыточной массой тела АГ встречается в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом; это объясняется тем, что метаболические изменения, имеющие место при ожирении, принимают активное участие в патогенетических механизмах, повышающих АД [1, 4–6, 8, 9].

Патогенетическая связь абдоминального ожирения и ССЗ прослеживается достаточно четко: степень выраженности коронарного атеросклероза, частота инфарктов миокарда и инсультов у больных с избыточной массой тела регистрируются значительно чаще, чем у лиц с нормальным весом.

Эксперты ВОЗ, на основе величины индекса массы тела (ИМТ — индекс Кетле), который определяется как отношение массы (W [кг]) к поверхности тела (S [м²]) — $ИМТ = W/S$ [кг/м²], предложили классификацию критериев ожирения как факторов риска ССЗ (табл. 1) [1, 6, 7]. Ранее ожирение диагностировалось при значении ИМТ, превышающем 30 кг/м².

В настоящее время установлено, что показатель сердечно-сосудистого риска начинает возрастать при более низких значениях ИМТ (25 кг/м²). В соответствии с этим значение ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м² было предложено рассматривать как избыточную массу тела.

В настоящее время изучение нейробиологии ожирения показало: у лиц, страдающих ожирением, активность симпатической нервной системы в кровеносных сосудах почек и скелетной мускулатуры увеличена, что подтверждает нейрогенный характер АГ при ожирении. Активация симпатoadренальной системы при избыточной массе тела в основном является следствием ИР в результате уменьшения плотности инсулиновых рецепторов на увеличенных в размерах и количественно адипоцитах. Повышение тонуса симпатoadренальной системы сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что суммарно ведет к повышению АД. ИР характеризуется отсутствием ночного снижения АД (non-dipper), что также клинически подтверждает патологическое повышение симпатического тонуса при висцеральном ожирении.

Симпатoadренальная система (САС), которая имеет сложную систему организации, состоит из центрального отдела (гипоталамус, ретикулярная формация ствола головного мозга), периферических симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Метаболические изменения, наблюдающиеся при ожирении (ИР и компенсаторная гиперинсулинемия — ГИ, селективная лептинорезистентность и гиперлептинемия), вызывают увеличение активности симпатической нервной системы, усиление сосудистого тонуса, повышение общего периферического сопротивления и повышение АД.

Таблица 1. Классификация ожирения по степени выраженности избытка массы тела

Характеристика массы тела (кг)	ИМТ, кг/м ²	Относительный риск заболеваний, обусловленных ожирением	
		окружность талии	
		муж. <102 см, жен. <88 см	муж. >102 см, жен. >88 см
Дефицит	менее 18		
Нормальная	18,5–24,9		
Избыточная	25,0–29,9	Увеличенный	Высокий
Ожирение легкой степени	30,0–34,9	Высокий	Очень высокий
Ожирение средней степени	35,0–39,9	Очень высокий	Очень высокий
Ожирение тяжелой степени	40,0 и более	Чрезвычайно высокий	Чрезвычайно высокий

Исходя из вышеизложенного коррекция ИР как ведущего фактора в симпатикотонии является важным компонентом в общей схеме лечения АГ, сочетающейся с ожирением.

Метформин — препарат группы бигуанидов — стимулирует чувствительность клеточных рецепторов инсулинозависимых периферических тканей и органов (печень, скелетная мускулатура, жировая ткань) к эндогенному инсулину, не оказывая влияние на активность β -клеток поджелудочной железы.

Первичный суммарный гипогликемический эффект Метформина (Метфогамма), в дозе 1000–2000 мг/сут вызван снижением продукции глюкозы печенью и свободных жирных кислот (СЖК) через подавление окисления жира с усилением периферического захвата глюкозы.

Гипогликемическая реакция печени на Метформин в первую очередь обусловлена подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени — гликогенолиза, что в конечном итоге манифестируется гликемией натощак. Подобный метаболический эффект Метформина на уровне печени обусловлен ингибированием поступления в гепатоциты предшественников глюкозы (лактат, пируват, аминокислота) и ключевых ферментов глюконеогенеза (глюкоза-6-фосфат, фруктоза-1,6-биофосфатаза, пируваткарбоксилаза).

Восстановление чувствительности периферической ткани к инсулину под действием Метформина реализуется через ряд клеточных механизмов: увеличивается количество аффинных к инсулину рецепторов, через стимуляцию тирозинкиназы повышается активность инсулиновых рецепторов, активизируются экспрессия и перемещения из внутриклеточного пула на клеточную мембрану транспортеров глюкозы (ГЛЮТ 1–5). Перечисленные выше процессы приводят к увеличению поглощения глюкозы органами-мишенями инсулина: печенью, скелетной мускулатурой, жировой тканью.

Другими механизмами действия Метформина являются снижение гастроинтестинальной абсорбции глюкозы с повышением анаэробного гликолиза, что сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника, с одновременным снижением содержания инсулина (тощаковая инсулинемия) в сыворотке крови, суммарно приводит к снижению постпрандиальной гликемии. С учетом указанных механизмов действия Метформина правильнее говорить о его не гипогликемическом, а об антигипергликемическом влиянии [2, 4, 9, 12].

Агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов — Моксонидин — занимает особое место в терапии АГ, сочетающейся с ожирением, через подавление центральной гиперсимпатикотонии. Этот препарат за счет активации имидазолиновых рецепторов I типа в среднем мозге и пресинаптических

α -адренорецепторов уменьшает центральную симпатическую импульсацию, способствует снижению гидролиза жиров, уменьшению СЖК, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ, повышению ЛПВП и снижению уровня ИАП-1. В исследованиях Н. Lithell (1999 г.) получены данные о влиянии Моксонидина на уменьшение ИР. В пилотном исследовании В.А. Алмазова (2000 г.) также подтверждено влияние Моксонидина на ИР. Данные исследования подтвердили способность Моксонидина влиять на ИР у пациентов с избыточным весом и с НТГ.

В сравнительном исследовании ALMAZ была проведена оценка влияния Моксонидина и Метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, ИР и НТГ. Критериями включения пациентов в исследование были возраст >40 лет, ИМТ >27 кг/м², глюкоза натощак $>6,1$ ммоль/л. Исследование ALMAZ показало, что Моксонидин снижал уровень глюкозы натощак, снижал вес пациентов, повышал скорость утилизации глюкозы, снижал ИР. На фоне Моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне Метформина, но достоверно снижался уровень инсулина, в то время как Метформин на него не влиял, а ИМТ снижался равнозначно на фоне обоих препаратов [4–6].

Оба препарата статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: Моксонидин оказывает влияние на уровень инсулина в крови, Метформин регулирует уровень глюкозы, что сопровождается снижением гликозилированного гемоглобина. Оба препарата статистически достоверно снижали массу тела, оставаясь метаболически нейтральными к липидам [6, 12].

В наших исследованиях среди 97 пациентов с АГ I–II степени, отобранных для клинического обследования и лечения, было 59 мужчин и 38 женщин в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст по группе составил $51,4 \pm 3,5$ года). Критериями включения пациентов в программу исследование являлись данные физикального и лабораторного исследования крови: АД $>140/90$ мм рт. ст., ИМТ ≥ 25 кг/м², окружность талии для мужчин >94 см, у женщин >80 см, уровень глюкозы в плазме $>5,6$ ммоль/л, ТГ $>1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $<1,0$ ммоль/л.

Всем отобранным в программу исследования больным до и после лечения с целью оценки степени активности САС дополнительно к стандартному исследованию биохимических показателей крови (уровень гликемии, гликозилированный HbA_{1c}, липидный спектр крови) проводили двойной динамичный тест (ДДТ) на катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Суть ДДТ — анализ крови на гормоны стресса. Тест проводили в 2 этапа: до и после стресса, где в качестве кратко-

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Показатель	Подгруппа А (n=41)	Подгруппа Б (n=56)	Нормотоники (n=15)
Возраст, годы	51,9±2,8*	51,03±2,3*	49,4±3,3
Длительность ожирения, годы	7,1±3,2*	6,1±3,2*	-
Длительность АГ, годы	6,1±2,2*	5,4±2,4*	-
ИМТ, кг/м ²	32,8±1,1***	31,8±1,4***	24,8±1,1
ОТ/ОБ	0,99±0,05**	0,98±0,03**	0,84±0,04
САД, мм рт. ст.	154,8±5,2**	155,7±4,7**	134,2±3,3
ДАД, мм рт. ст.	96,8±3,8**	97,7±4,1**	84,7±2,5

По отношению к контрольной группе: * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

временного стрессорного воздействия использовалось 60–180-секундное пребывание в криосауне. У всех отобранных больных до и после лечения проводили исследование лептина крови методом иммуноферментного анализа с хромогенным субстратом тетраметилбензидином с использованием LEPTIN ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Референтные значения лептина – 2,0–5,6 нг/мл.

ИМТ в группе отобранных больных для клинического обследования и лечения в среднем составил 32,2±1,8 кг/м². По исходным демографическим и антропометрическим данным, уровням САД и ДАД подгруппы мужчин и женщин с АГ статистически достоверно не различались между собой. В качестве контрольной группы было обследовано 15 нормотоников (АД ≤139/89 мм рт. ст.): 9 мужчин и 6 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст составил 49,4±3,3 года.

В зависимости от уровня активности центральной САС по динамике стресс гормонов (дофамин, норадреналин, адреналин) при ДДТ, превышающих 5% исходные величины, пациенты, включенные в программу исследования, были распределены на 2 подгруппы: подгруппа А – 41 пациент (средний возраст – 51,9±2,8 года), динамика стресс-гормонов при ДДТ ≥5% от исходной величины; подгруппа Б – 56 пациентов (средний возраст – 51,03±2,3 года), динамика стресс гормонов при ДДТ <5% от исходной величины.

Исследуемые подгруппы больных АГ с ожирением (А и Б) статистически не различались между собой по длительности анамнеза АГ, исходным клиническим, антропометрическим и демографическим параметрам (табл. 2).

Определение индекса НОМО IR обследованных больных проводилось по методу НОМА (Homeostasis Model Assessment), предложенному D.M. Matthews и соавт. (1985 г.):

$$\text{НОМО IR} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)} / 22,5 [2].$$

НОМО IR > 2,77 свидетельствует об инсулинорезистентности.

В табл. 3 представлены результаты обследования до и после лечения (8 нед) по подгруппам в зависимости от программы лечения: подгруппа А – базовая гипотензивная терапия Моксонидином, средняя по подгруппе суточная доза – 0,74±0,03 мг (Моксогамма 0,4–0,8 мг/сут); подгруппа Б – базовая терапия Метформином, средняя суточная доза – 1825,7±11,7 мг (Метфогамма 1000–2000 мг/сут).

К концу лечения в подгруппе А САД и ДАД снизились статистически достоверно соответственно на 13 и 14,2% ($p < 0,01$), в подгруппе Б аналогичные показатели гемодинамики снизились соответственно на 12 и 12,9% ($p < 0,05$).

На фоне статистически достоверного снижения ИМТ на 9,5% (от 32,8±1,1 до 29,7±1,3 кг/м², $p < 0,05$) в подгруппе А к концу лечения отмечено снижение концентрации лептина в сыворотке крови на 37,4% ($p < 0,001$), в то время как в подгруппе Б аналогичные показатели снизились соответственно на 7,9 и 22,3% ($p < 0,05$).

Аналогичная более выраженная, статистически достоверная динамика прослеживается при анализе уровней катехоламинов в подгруппе А: уровень дофамина к концу лечения снизился на 12,2%, норадреналина – на 6,9%, адреналина – на 17,1% ($p < 0,05$), в то время как в подгруппе Б имело место статистически недостоверное увеличение содержания норадреналина на 2,1% и адреналина – на 4,4% ($p > 0,05$).

На диаграмме (рис. 2) представлена динамика показателей ДДТ после проведенного лечения: в подгруппе А (Моксогамма) динамика ДДТ указывает на снижение активности САС, что документировалось практическим отсутствием нарастания уровней нейrogормонов, в то время как в подгруппе Б этот прирост сохранялся.

Суммарно снижение активности САС, нормализация ИР, гликемического и липидного спектров крови способствовали достижению целевого уровня давления со статистически достоверным ($p < 0,01$) снижением в целом по группе к концу 8-й недели наблюдений САД на 14,9% (от 155,3±4,1 до 132,1±4,5 мм рт. ст.) и ДАД на 13,6% (от 97,3±3,9 до 84,1±3,5 мм рт. ст.).

Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного спектров крови, инсулинорезистентности до и после лечения в зависимости от программы

	А Моксогамма (41 пациент, АГ+ОЖ)		Б Метфогамма (56 пациентов, АГ+ОЖ)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Возраст, годы	51,9±2,8		51,03±2,3	
САД, мм рт. ст.	154,8±5,2**	134,7±4,8**	155,7±4,7**	137,1±3,1**
ДАД, мм рт. ст.	96,8±3,8**	83,1±2,9**	97,7±4,1**	85,1±2,9**
ИМТ	32,8±1,1 *	29,7±1,3*	31,8±1,4*	29,3±1,2*
Дофамин, пг/мл	58,2±3,4*	51,1±3,1*	57,1±3,3*	55,2±4,3*
Норадреналин, пг/мл	334,1±21,2*	311,2 ±22,4*	272,4±19,6**	278,2±28,3**
Адреналин, пг/мл	71,4±11,8*	59,2±3,8*	45,3±4,9**	47,3±3,9**
Лептин, нг/мл	9,9±2,1***	6,2±1,7***	6,5±1,9**	5,7±1,4**
HbA _{1c} , %	7,17±0,3	6,71±0,21	7,42±0,3	6,91±0,2*
ТГ, ммоль/л	1,95±0,3	1,65±0,2	2,1±0,25	1,63±0,2*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,07	1,15±0,08	0,98±0,04	1,12±0,05*
ИА	3,7±0,2	3,2±0,3*	3,9±0,3	3,3±0,15**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,95±0,3	5,4±0,2	6,1±0,2	5,3±0,5
ПТТГ через 30 мин	8,6±0,25	8,1±0,3	10,9±0,3	8,6±0,4
Через 60 мин	9,75±0,3	7,5±0,25	11,4±0,35	7,6±0,3
Через 120 мин	8,9±0,2	5,5±0,2	10,3±0,3	5,4±0,2
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	10,5±0,11**	6,5±0,12**	13,5±1,7**	9,3±1,2**
ПТТГ через 30 мин	40,7±2,7**	35,2±3,1	53,7±9,1**	46,4±3,3
Через 60 мин	48,2±2,9**	34,2±2,1	65,3±11,2**	44,1±5,1
Через 120 мин	36,2±3,3**	32,1±2,9	64,7±12,4**	38,2±3,1
С-пептид натощак, нг/мл	2,1±0,4*	1,8±0,3	4,14±0,35*	3,5±0,3
ПТТГ через 30 мин	9,57±1,1	8,1±0,9	10,4±1,2*	7,8±0,8*
Через 60 мин	8,62 ±0,6*	7,9±0,7	10,8±0,9*	7,9±0,6
Через 120 мин	10,65±0,9*	7,54±0,5*	9,03±1,2*	7,3 ±0,7*
НОМО-IR	2,8±0,7*	1,56±0,3*	3,66±0,8*	2,2±0,5*

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

После проведенного лечения (в конце исследования, через 8 нед) в подгруппах А и Б отмечено снижение ИР, что суммарно (в целом по группе) документируется уменьшением площади под кривой ИРИ на 35% ($p<0,001$) при проведении ПТТГ ($p<0,01$) (рис. 3).

На фоне снижения ИР у больных АГ, сочетающейся с ожирением и НТГ, отмечены положительные сдвиги в углеводном обмене, что сопровождается снижением уровня HbA_{1c} в подгруппе Б на 6,9% (от 7,42±0,3 до 6,91±0,2%; $p<0,05$), соответственно в подгруппе А аналогичный показатель статистически достоверно уменьшился на 6,4% (от 7,17±0,3 до 6,71±0,21%; $p>0,05$).

Положительные сдвиги после проведенного лечения со стороны эндокринного контроля гликемического профиля способствовали смещению липидного спектра крови в сторону антиатерогенности: ТГ и ИА снизились соответственно

в подгруппе А на 15,4 и 13,5%, в подгруппе Б – на 22,4 и 15,4%; ХС ЛПВП соответственно увеличился на 9,5 и 14,3% (разница статистически достоверна, $p<0,01$).

В последние годы получены новые данные о механизмах ИР и ее роли в развитии многочисленных гормонально-метаболических нарушений, характерных для АГ в сочетании с ожирением и НТГ. Установлено, что чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеального веса на 35–45% преимущественно за счет висцерально-абдоминального типа ожирения.

ИР может быть как приобретенной, так и генетически детерминированной. Изучение генетических факторов показало, что ИР – это полигенная патология, для развития которой могут иметь значения мутации генов субстратов инсулинового рецептора (IRS-1, IRS-2), β_3 -адренорецепторов

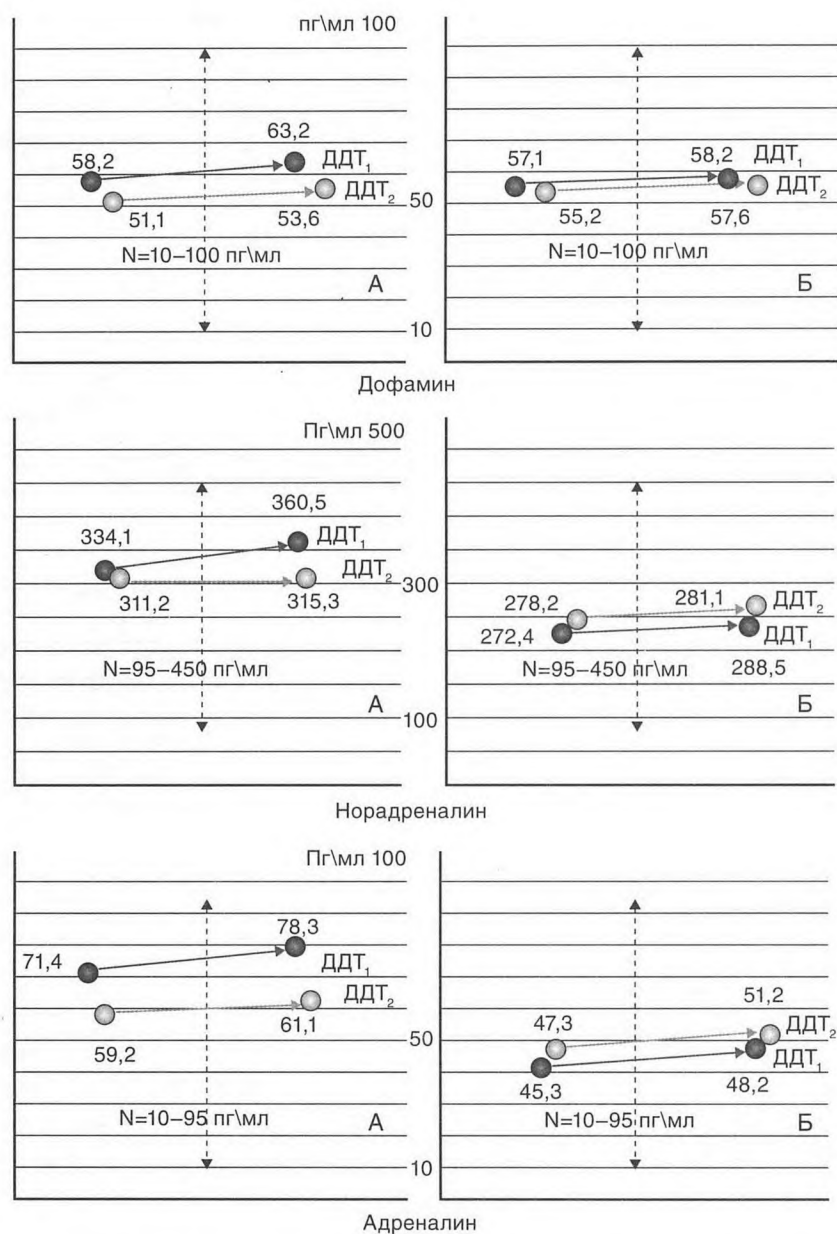


Рис. 2. Динамика гормонов стресса по данным двойного динамического теста до и после лечения по подгруппам больных с артериальной гипертензией с ожирением

в адипоцитах, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (внутриклеточные транспортеры глюкозы – GLUT 1–5), белков, связывающих жирные кислоты (FABP-II).

Доминирующим направлением фармакотерапии АГ, ассоциированной с ожирением, является коррекция ИР – ключевого звена НТГ. В настоящее время одними из препаратов первой линии фармакотерапии НТГ при ожирении и АГ являются Моксонидин (дженерик – Моксогамма) и Метформин (дженерик – Метфогамма). Согласно рекомендациям Международной федерации диа-

бета (2005), Метформин рекомендуется в качестве препарата первого ряда для пациентов с СД типа 2. В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия Метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД типа 2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с ИМТ >25 кг/м².

Помимо повышения чувствительности к инсулину скелетной мышечной и жировой ткани, Метформин замедляет процессы всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте, на уровне продолговатого мозга оказывает анорексигенный эффект. Есть предположение, что Метформин

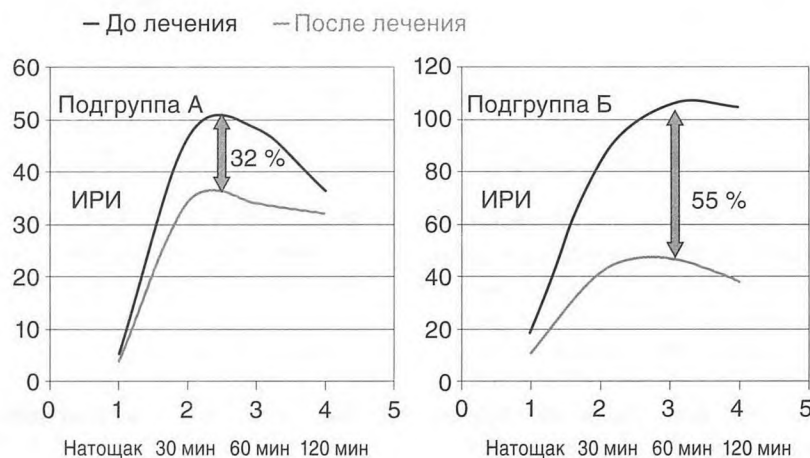


Рис. 3. Диаграмма динамики ИРИ до и после лечения в исследуемых подгруппах А и Б

реализует анорексигенный эффект через метаболизм глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Метформин на уровне гипоталамических нейронов модулирует экспрессию орексигенного нейропептида Y, что сопровождается снижением массы тела. По данным ряда клиницистов, при приеме Метформина количество висцерального жира снижается до 15,5%. Опубликованные данные по применению Метформина у подростков с ожирением в течение 6 мес показали, что его применение сопровождалось снижением ИМТ, объема талии, количества висцеральной жировой ткани (см²), уровня инсулина натощак.

Под действием Метформина происходит снижение концентрации ТГ на 10–20%, ХС ЛПНП — на 10%, и, как следствие, снижение печеночного синтеза ХС ЛПОНП с повышением его клиренса, одновременно происходит повышение концентрации ХС ЛПВП, суммарно ИА снижается на 10–20%. Все эти эффекты Метформина реализуются через повышение чувствительности к инсулину (снижение ИР): снижение поступления в воротную печень СЖК и снижение синтеза ТГ, уменьшение явления гепатостеатоза — одного из компонентов МС [12].

Моксонидин и Метформин у пациентов с ожирением, ассоциированным с АГ, проявляют кардиоваскулярные протективные эффекты, оказывая положительное влияние на систему гемостаза и реологию крови, способствуют снижению риска тромбообразования через подавление агрегационной активности тромбоцитов. Они опосредованно оказывают антиоксидантное действие на тромбоциты, снижают уровень тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина, являющихся маркерами активности тромбоцитов [7, 13].

Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований указывают на выра-

женную гетерогенность патогенеза АГ у больных с ожирением. Формирование высоких цифр АД обусловлено не только увеличением объема циркулирующей крови, адекватного увеличению массы тела, но и метаболическими сдвигами со стороны гликемического и липидного спектров крови, имеющих место при ожирении, ведущих к развитию ИР и компенсаторной гиперинсулинемии с активацией САС. Включение препаратов, ингибирующих активность САС и повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину, в программу лечения пациентов с АГ, ассоциированной с ожирением (Моксонидин, Метформин), способствует более эффективному снижению ИР, лежащей в основе метаболических нарушений, нормализации гликемического, липидного профилей, что суммарно ведет к снижению АГ, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Гиларевский С.Р., Кузьмина И.М. Современная тактика снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью применения метформина // Леч. врач. — 2010. — № 4. — С. 92–94.
2. Дероза Г., Рагонези П.Д., Муджеллини А. и др. Влияние телмисартана и эпросартана на обмен глюкозы и липидный профиль у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Лечение артериальной гипертензии и метаболических нарушений: новые данные. — М.: Практика, 2005. — С. 36–41.
3. Есенова И.И. Эффективность бисопролола и лизиноприла в лечении артериальной гипертензии у молодых мужчин с ожирением: Дис. ... канд. мед. наук / РМАПО. — М., 2009. — С. 3–128.
4. Метаболический синдром. — М.: МЕДпресс-информ, 2007.
5. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдро-

- ма // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8, № 5. — С. 54–57.
6. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром. Возможности диагностики и лечения (подготовлено на основе рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома). — 2008. — С. 1–16.
 7. Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертонией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование ALMAZ // Diabetes Obes. Metab. — 2006. — Vol. 8. — P. 456–465.
 8. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертония и ожирение. — М.: Реофарм, 2006.
 9. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // J. Physiol. Heart Circ. — 2005. — Vol. 289. — P. 228–236.
 10. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // Obes. Res. — 2003. — Vol. 11. — P. 1278–1289.
 11. Rabmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity - associated Hypertension. New insights into mechanisms // Hypertension. — 2005. — Vol. 45. — P. 9–14.
 12. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // Diabet. Vasc. Dis. Res. — 2008. — Vol. 5. — P. 157–167.
 13. Standards of Medical Care in Diabetes — 2010 // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, suppl. 1. — P. 11–61.