

ЧЕРНАВСКИЙ С.В.

ФБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко
Минобороны России», г. Москва

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ И РАЗВИТИЯ КАРДИОЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Введение

В начале третьего тысячелетия среди всех причин заболеваемости и смертности на первое место по своей актуальности вышла проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2-го типа (СД-2) [1]. В настоящее время метаболический синдром (МС) рассматривается как основной фактор возникновения и быстрого прогрессирования атеросклеротического процесса, с ускоренным формированием у больных таких нозологических форм, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СД-2 [2]. При МС в несколько раз возрастает суммационный риск развития кардиоцеребральных осложнений, что обуславливает его основную медико-социальную значимость. У больных с полиметаболическими нарушениями в 6–7 раз чаще развиваются инфаркты головного мозга (ИГМ) и в 10 раз — инфаркты миокарда (ИМ) [3].

Особое внимание, уделяемое МС, обусловлено его высокой распространенностью среди трудоспособного населения экономически развитых стран, в которых она составляет от 15 до 50 % [4]. Выделение МС имеет большое клиническое значение еще и потому, что это состояние является обратимым, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных его проявлений и осложнений [5].

Несмотря на длительную историю изучения клинических проявлений МС, до сих пор имеются различные мнения о количестве и равноправности его составляющих, отсутствует единое определение и классификация симптомокомплекса, а также разнятся подходы к лечебной тактике. В большинстве случаев МС рассматривается как единый и статичный набор большого количества различных клинических признаков, развивающихся под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды у генетически предрасположенных к инсулинорезистентности (ИР) больных с абдоминальным ожирением (АО). В то же время существующая теория кардиометаболического континуума предусматривает закономерную эволюцию МС от инициальных измене-

ний до развития нозологических форм и рассматривает его как предшественник атеросклероза и СД-2.

Изучение особенностей течения различных вариантов МС как последовательности связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм, должно способствовать разработке целенаправленных подходов к профилактике развития тех или иных осложнений заболеваний, развитие которых индуцировано обменными нарушениями, что и определяет актуальность проблемы, ее научную и практическую значимость.

Цель исследования — оценить возможность прогнозирования у лиц с метаболическим синдромом клинических вариантов его течения, формирования заболеваний сердечно-сосудистой системы и кардиоцеребральных осложнений.

Материалы и методы исследования

За период с 2002 по 2008 год было проанализировано 6635 историй болезни больных, находившихся на лечении в специализированных терапевтических отделениях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. МС диагностировался у 1072 (16,2 %) пациентов. Из них от периода выявления метаболических нарушений (начальная точка исследования) и в течение последующих 7 лет (конечная точка исследования) удалось проследить судьбу 634 больных. Критериями отбора пациентов для включения в исследование явились рекомендации ВНОК по МС (2004–2009 гг.), при отсутствии клинически значимой соматической патологии на момент начала исследования. Основу исследования составили 634 пациента, средний возраст которых был $50,8 \pm 3,3$ года, большинство из них мужчины (72 %). На начало исследования у всех больных диагностировались АО, в основном II и III степени — индекс массы тела (ИМТ) равнялся $32,0 \pm 2,8$, и атерогенная дислипидемия (ДЛП) — значения триглицеридов (ТГ) составляли $1,80 \pm 0,03$ ммоль/л, общего холестерина (ОХС) — $5,9 \pm 0,7$ ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) — $1,00 \pm 0,03$ ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) —

3,10 ± 0,02 ммоль/л. Показатели АД соответствовали артериальной гипертензии (АГ) первой степени: систолическое АД (САД) — 140,4 ± 4,5 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — 89,4 ± 3,8 мм рт.ст., а изменения углеводного обмена — нарушенной толерантности к глюкозе (уровень гликемии натощак — 6,0 ± 0,5 ммоль/л, постпрандиальной гликемии — 7,4 ± 0,4 ммоль/л). Нами для изучения МС в рамках кардиометаболического континуума, как последовательности связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм, был разработан дизайн исследования, включавшего в себя несколько этапов. Первый заключался в расширенном клинико-инструментальном обследовании пациентов для выявления лиц, подходящих под диагностические критерии МС, выявление у них социально-экономических, семейных и других факторов, способствующих формированию синдрома, а также выполнялось определение ведущих критериев синдрома и их сочетание в различных возрастных группах на момент начала исследования. Второй этап — оценка изменения клинической значимости отдельных компонентов синдрома и их совокупности в ходе 7-летнего проспективного наблюдения за пациентами с МС. Третий этап представлял собой формирование на основе факторного анализа совокупности основных критериев МС и дополнительных клинических характеристик лиц с МС, математической модели различных вариантов течения синдрома и прогностических формул развития кардиocereбральных катастроф. На четвертом этапе выполнялась разработка на основе полученных данных обоснованных рекомендаций для индивидуальной профилактики осложнений МС. Всем больным наряду с общепринятым обследованием выполнялись эхокардиография (ЭхоКГ), при которой оценивали конечный систолический (КСО), конечный диастолический (КДО), ударный (УО) и минутный (МОК) объем, диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (ДТ ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ДТ МЖП), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), размер левого предсердия (ЛП); велоэргометрию (ВЭМ); холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) с подсчетом количества предсердных (SVT Ex) и желудочковых (V Ex) экстрасистол; суточное мониторирование АД (СМАД); ультразвуковое доплеровское исследование магистральных артерий головы (УЗДГ МАГ) с оценкой скорости (V) кровотока, наличия увеличения показателя комплекса интима-медиа (КИМ до 1,3 мм) в области бифуркации общей сонной (ОСА) и стенозов в средней (СМА), передней (ПМА), задней (ЗМА) мозговой и позвоночных (ПА) артериях. Также исследовался уровень ряда гормонов сыворотки крови (кортизол, альдостерон, ангиотензин I). Полученные результаты вошли в формализованный протокол, что позволило в последующем создать базу данных для обработки ЭВМ.

Нами для проверки решающего правила прогнозирования развития таких кардиocereбральных осложнений, как ИМ и ИГМ, была использована контрольная группа из 56 больных, которые не входили в исследование. Клиническая характеристика этих пациентов по основным показателям не отличалась от группы обследованных лиц.

В исследование по оценке эффективности различных видов терапии полиметаболических нарушений были включены 220 пациентов с МС, не вошедших в основную группу обследованных. Сахароснижающий препарат глюкобай был назначен 38 больным, гипотензивная терапия — 60 пациентам (иАПФ квинаприл — 32, диуретик индапамид ретард — 28); 28 больных получали бигуанид метформин. Группу контроля составили 94 больных с МС, которые получали немедикаментозные методы лечения, включавшие в себя соблюдение диеты и режима питания, увеличение физической активности, уменьшение потребления алкоголя и прекращение курения.

Расчет полученных данных проводился с применением пакета прикладных статистических программ Biomed Computer Programs (BMDP-87), разработанных в вычислительном центре Медицинского центра Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе. В качестве статистического критерия достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Регрессионно-корреляционный анализ проводили с использованием программы 2R (пошаговый многомерный регрессионный анализ пакета BMDP). В этой программе использовался метод наименьших квадратов. Вычислялись коэффициенты регрессии и корреляции, проводился анализ дисперсий и определялся критерий Фишера (F) для проверки значимости уровня регрессии.

Результаты исследований и их обсуждение

Для определения ведущих компонентов МС из всего многообразия его проявлений нами был использован метод факторного анализа, который является математической моделью синдромологического подхода в медицине. На донозологическом этапе течения МС была проведена обработка клинико-инструментальных данных обследования 634 больных с полиметаболическими нарушениями. Полученные результаты позволили объединить признаки в группы, установить связи между ними и выявить особенности начальных проявлений МС у обследованных больных. Всего было выделено 5 групп признаков (симптомокомплексов) с использованием 62 % дисперсии системы. Оценивая ведущий симптомокомплекс «абдоминальное ожирение» (23 % использованной дисперсии), следует отметить, что в него вошли наряду с ИМТ отягощенная наследствен-

ность по АО, изменения нейроэндокринной регуляции (концентрации кортизола, альдостерона), а также показатели центральной гемодинамики (КСО, КДО и УО) и АГ. Вторая группа признаков у больных МС определяла симптомокомплекс «нарушение углеводного обмена» (12 %). При этом тощаковая и постпрандиальная гликемия были тесно связаны с ИМТ, нарушениями липидного обмена (ОХС и ТГ), толщиной стенок и объемами ЛЖ, эктопической активностью (как предсердной, так и желудочковой) миокарда и уровнем ДАД, т.е. имели место начальные проявления ремоделирования миокарда ЛЖ. АО, нарушение углеводного обмена с формированием ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне нейроэндокринного дисбаланса приводили к вторичному повышению уровня АД. Третий симптомокомплекс «артериальная гипертония» (7,8 % дисперсии) не только включал в себя показатели систолического, диастолического и среднего АД, но и был связан с нейрогуморальной его регуляцией (значения альдостерона, кортизола). Четвертый симптомокомплекс под условным названием «нарушение липидного обмена» (7,0 %) включал в

себя показатели атерогенной ДЛП, АО и лабораторные признаки стеатогепатоза (аспартат- (АСТ) и аланин-аминотрансфераза (АЛТ)). Завершая оценку роли основных групп признаков в формировании МС, следует остановиться на пятом факторе «нарушение реологии крови» (6,0 % дисперсии), в который входили признаки, свидетельствующие о гиперкоагуляции (концентрация тромбоцитов, фибриногена), имеющие тесную связь с уровнем постпрандиальной гликемии и гиперальдостеронемией (табл. 1).

В развитии полиметаболических нарушений важное значение принадлежит факторам внешней среды. В ходе исследования нами выполнена оценка роли социально-экономических составляющих в развитии МС. Было установлено, что 465 (73,3 %) больных с МС являлись городскими жителями; у 516 (81,4 %) больных имел место неактивный вид трудовой деятельности с достаточным доходом и 436 (68,8 %) отмечали подверженность частым стрессовым ситуациям. У большинства пациентов — 425 (67 %) человек — МС диагностировался в возрасте старше 50 лет. У 347 (54,7 %) больных отмечалась

Таблица 1. Ведущие компоненты метаболического синдрома (n = 634)

Фактор	Абдоминальное ожирение (23 %)			
Первый	ИМТ	+0,479	КСО	+0,826
	Отягощен. наслед. по АО	+0,494	КДО	+0,798
	Кортизол	+0,842	УО	+0,609
	Альдостерон	+0,456	САД _{max} (СМАД)	+0,801
	$F1 = 1/16,5/0,962 X1 + \dots/$			
Второй	Нарушения углеводного обмена (12 %)			
	Гликемия натощак	+0,847	ДТ МЖП	+0,463
	Гликемия постпранд.	+0,782	ИМТ	+0,629
	ЕхS	+0,748	ОХС	+0,519
	ЕхV	+0,589	ТГ	+0,486
	МО	+0,653	ДАД	+0,482
$F2 = 1/12,9/0,847 X1 + \dots/$				
Третий	Артериальная гипертония (7,8 %)			
	ДАД _{max} (СМАД)	+0,616	Альдостерон	-0,501
	АД _{ср} (СМАД)	+0,493	Кортизол (утро)	-0,544
	САД	+0,774		
$F3 = 1/2,7/0,616 X1 + \dots/$				
Четвертый	Нарушения липидного обмена (7,0 %)			
	АСТ	+0,527	ТГ	+0,453
	ХС ЛПНП	+0,483	ИМТ	+0,442
	ОХС	+0,472	АЛТ	+0,439
$F4 = 1/2,1/0,527 X1 + \dots/$				
Пятый	Нарушение реологии крови (6,0 %)			
	Тромбоциты	+0,917	Альдостерон	+0,453
	Фибриноген	+0,733	Протромбинов. индекс	+0,842
	Ангиотензин I	+0,572	Гликемия постпранд.	+0,786
$F5 = 1/1,8/0,917 X1 + \dots/$				

отягощенная наследственность по АО, а у 162 (25,5 %) — по СД-2.

Под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды манифестация полиметаболических нарушений чаще всего развивается в возрасте 35 лет, а формирование полного кластера МС составляет 8–10 лет. Выявленное разнообразие признаков, составляющих основные компоненты МС, предполагало наличие неоднородности симптомокомплекса и у лиц различных возрастных групп. Для выявления особенностей проявлений МС в зависимости от возраста на первом этапе исследования все обследованные были разделены на две группы — до и старше 50 лет. Первую группу составили 209 человек (из них 156 мужчин и 53 женщины), средний возраст $47,5 \pm 2,3$ года. Вторую группу — соответственно 425 человек (мужчин — 301, женщин — 124), средний возраст $54,3 \pm 3,5$ года. В ходе исследования с помощью методов факторного анализа всех клинических признаков у больных с МС до и старше 50 лет было выделено по 5 симптомокомплексов, объединяющих по 62 % дисперсии системы.

Оценивая первый фактор, необходимо отметить, что у лиц до 50 лет основными признаками, определившими его название («нарушение углеводного обмена»), были тощаковое содержание глюкозы крови и уровень пост-прандиальной гликемии. В то же время у лиц старше 50 лет наибольшим удельным весом обладали признаки, характеризующие «нарушения липидного обмена»: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. В этот симптомокомплекс вошел признак «наследственность по АО», свидетельствующий о генетической детерминированности вышеназванных изменений.

Показатель содержания альдостерона и кортизола плазмы крови подтверждает мнение о существовании взаимозависимости между выраженностью АО и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Разнился по своим характеристикам у лиц до и после 50 лет и второй фактор, который соответственно объединил 12 и 16 % дисперсии системы в группах. У лиц I группы в этот симптомокомплекс вошли исключительно признаки, отражающие состояние сердечной мышцы, а именно ее гипертрофию: ДТ ЗСЛЖ, ДТ МЖП, ММЛЖ. Наибольший удельный вес во втором признаке у лиц старше 50 лет имеют обменные нарушения (ИМТ, тощаковая и постпрандиальная гликемия). Указанные признаки имеют положительную связь между собой, но ИМТ превалирует: чем выше он и, следовательно, степень АО, тем значимее нарушения углеводного обмена, выраженность гипертрофии миокарда и связанные с ней изменения ЭКГ, в частности зубца Т. Не менее интересные данные получены при сравнительном анализе третьего фактора. И если у лиц старше 50 лет фактор, подтверждающий нарушения липидного обмена при МС, был

определяющим, то для обследованных более молодого возраста он по своей значимости занял лишь третье место, не имея в качестве составляющей положительной связи с признаками дисфункции надпочечников, что мы видим у лиц старшей возрастной группы. Это заставляет предполагать, что дисфункция надпочечников при МС по времени развивается позднее, чем нарушения липидного обмена, и зависит от него. В то же время фактор «артериальная гипертензия» у лиц старше 50 лет вошел в группу пяти ведущих симптомокомплексов, тогда как для пациентов более молодого возраста он оказался не актуальным вообще. Все это свидетельствует в пользу того, что АГ лишь с возрастом приобретает все большее значение в рамках МС. Четвертый фактор логично отражает динамику событий, обусловленных возрастом. У лиц I группы наибольшим удельным весом в факторе «центральная гемодинамика» обладает признак МОК, от величины которого напрямую зависят скоростные показатели по сосудам головного мозга, уровень ДАД, КСО и КДО. В то же время набор признаков в симптомокомплексе «ремоделирование сосудов» у лиц старше 50 лет позволяет говорить о том, что существовавшие ранее гемодинамические нарушения реализуются не только в виде локального уменьшения просвета в ряде сосудистых бассейнов с параллельным увеличением скорости кровотока по ним, но и в виде увеличения ММЛЖ. Пятый фактор для лиц до 50 лет объединил в себя признаки, позволившие обозначить его как «факторы риска»: лабораторные показатели стеатогепатоза, курение, возраст. Эти признаки не вошли ни в один из факторов, присущих лицам старше 50 лет, вероятно, потому что к этому возрасту они уже успели реализовать себя и отошли на второй план. В старшей возрастной группе сохранил свое значение фактор «гипертрофия миокарда», но с гораздо меньшим процентом дисперсии, чем у лиц I группы. В старшем возрасте гипертрофия миокарда ЛЖ уже успела сформироваться и в общей структуре МС стали приобретать значение иные симптомокомплексы.

В возрастном диапазоне до 50 лет основными компонентами МС являются нарушения углеводного обмена, в частности повышение уровня постпрандиальной гликемии, что наряду с гипертрофией миокарда, процессами ремоделирования сердечной мышцы, атерогенной дислипидемией вызывает изменения центральной гемодинамики, что на фоне факторов риска способствует формированию отдельных нозологических форм заболеваний (СД-2, ИБС). Напротив, у пациентов старше 50 лет нарушения липидного обмена на фоне абдоминального ожирения способствуют развитию артериальной гипертензии, носящей вторичный характер, что наряду с ремоделированием сосудов, гипертрофией миокарда и определяет в дальнейшем характер развития сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, в том числе ИМ и моз-

говой инсульта). Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что внутри себя МС не однороден, значение его составляющих меняется в зависимости от возраста. Компоненты МС обуславливают оригинальную клиническую картину симптомокомплекса, совокупно определяя индивидуальные особенности синдрома и его эволюцию.

Через 7 лет наблюдения за пациентами с МС был проведен анализ эволюции их клинических данных. Оказалось, что к концу периода наблюдения всех пациентов можно было разделить на три основные группы по сформировавшемуся патологическому состоянию: стойкий синдром АГ (в дальнейшем — гипертонический вариант течения МС) (I группа); СД 2-го типа (диабетический вариант течения) (II группа) и смешанный вариант, включавший в себя наличие стойкой АГ в сочетании с СД 2-го типа (III группа). В целях выявления причин различных вариантов эволюции МС выполнен сравнительный анализ исходных клинико-лабораторных данных каждой из трех групп с последующей их математической обработкой с помощью факторного анализа. При оценке клинической картины различных вариантов течения МС необходимо отметить, что больные не отличались друг от друга по возрасту, полу и у большинства из них (70 %) более 5 лет отмечалась повышенная масса тела. Кроме того, для всех пациентов в равной степени были характерны наличие отягощенной наследственности по АО, гиподинамия и нарушение режима питания, а также предрасположенность к АГ, ДЛП и СД-2. Практически все больные с МС — 628 (90,1 %) человек — не принимали какой-либо терапии.

Основные жалобы больных с МС были на избыточный вес и одышку; чаще их отмечали пациенты с комбинированным вариантом течения полиметаболических нарушений (III группа). У обследованных с гипертоническим и диабетическим вариантом течения МС в основном диагностировались начальные проявления АО (I и II степень). При изучении лабораторных показателей больных с МС было выявлено, что у пациентов с диабетическим и комбинированным вариантом течения МС содержание тромбоцитов было достоверно выше, чем у лиц I группы. В анализах мочи отмечалась микроальбуминурия, преимущественно у пациентов с комбинированным вариантом течения МС (III группа). У подавляющего числа больных имели место нарушения липидного обмена, максимально выраженными они были у больных с диабетическим вариантом течения МС (II группа): отмечалось достоверное повышение уровня ТГ, ОХС, ХС ЛПНП на фоне снижения ХС ЛПВП, в то время как у пациентов I группы отмечалось лишь повышение уровня ТГ на фоне снижения ХС ЛПВП, а для больных с комбинированным вариантом (III группа) было характерно повышение уровня ТГ и ХС ЛПНП. У обследованных II и III группы отмечались

достоверное повышение уровня АСТ и АЛТ в сравнении с лицами I группы, а также нарушения углеводного и пуринового обмена, что проявлялось нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и гиперурикемией. При этом у пациентов с комбинированным вариантом МС (III группа) значения постпрандиальной гликемии и концентрации мочевой кислоты были достоверно больше, чем у обследованных II группы. Результаты исследования гормонального статуса больных с МС показали, что у большинства пациентов отмечалось нарушение суточной секреции глюкокортикоидов, а у лиц III группы имело место изолированное повышение концентрации кортизола в утренние часы ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов II и III группы отмечалось достоверное повышение уровня альдостерона по сравнению с больными I группы. Нарушения липидного, углеводного обмена, изменения гормонального статуса больных с МС нашли свое отражение и в структурно-функциональных изменениях сердечно-сосудистой системы. При оценке показателей гемодинамики у больных с гипертоническим (I группа) и комбинированным вариантом (III группа) течения МС отмечалось достоверное увеличение по сравнению с лицами II группы ММЛЖ, КСО и КДО, что способствовало снижению сократительной способности миокарда с формированием гипокинетического типа кровообращения. Структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с МС способствовали увеличению его эктопической активности. Наибольшее количество предсердных и желудочковых экстрасистол, как и неспецифических изменений зубца Т, определялось у обследованных III группы ($p < 0,05$). Изменения, выявленные при мониторинговании ЭКГ по Холтеру, нашли свое подтверждение и при проведении нагрузочных проб. Мощность выполненной нагрузки, показатели хронотропного и инотропного резерва миокарда у лиц III группы были значительно меньше ($p < 0,05$), чем у обследованных I и II группы. Наиболее частой причиной прекращения нагрузки у больных с диабетическим вариантом течения МС являлось достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений для данного возраста, тогда как в I и III группах — гипертензивная реакция. У пациентов с комбинированным вариантом течения МС при проведении нагрузочных проб достоверно чаще, чем у обследованных I и II группы, отмечались неспецифические изменения зубца Т. У больных с гипертоническим и комбинированным вариантом течения МС по данным СМАД отмечалось повышение по сравнению с лицами II группы показателей всех уровней АД ($p < 0,01$). Суточный индекс у всех обследованных был низким, что свидетельствовало о нарушении циркадного ритма АД. При исследовании состояния брахицефальных артерий у всех больных с МС отмечались признаки сосудистого ремоделирования, выражающиеся в изменениях показателей линейной скорости

кровотока и его асимметрии. Кроме того, при УЗДГ МАГ были выявлены начальные атеросклеротические изменения сосудов, встречавшиеся с одинаковой частотой у обследованных всех групп.

Оценка данных объективного осмотра, лабораторно-инструментальных показателей у больных с различными вариантами МС выявила, что в клинической картине полиметаболических нарушений отсутствуют какие-либо патогномоничные признаки.

Результаты факторного анализа исходных клинических признаков пациентов с различными вариантами течения МС свидетельствуют и о различных математических моделях его течения. Больные с гипертоническим вариантом течения симптомокомплекса изначально характеризуются значимой АГ, наличием гипертонического ремоделирования миокарда, сопутствующим выраженным нарушением липидного обмена по атерогенному типу и начальными проявлениями миокардиальной дисфункции (предвестника клинически значимой недостаточности кровообращения). Пациенты с диабетическим вариантом имеют не столь выраженную АГ (наличие ее не определило ни один из основных факторов системы), а обменные нарушения, прежде всего углеводного обмена, способствуют формированию как ремоделирования миокарда, так и структурно-функциональных изменений сосудов. При комбинированном варианте течения МС в начальном периоде прослеживаются те или иные комбинации признаков, характерные для двух первых вариантов течения симптомокомплекса.

Неоднородность формирования МС и различные варианты его течения обуславливали закономерно различную частоту возникновения кардиоцеребральных осложнений. Так, в I группе у 20 (10,6 %) больных течение МС осложнилось развитием ИМ, у 21 (11,2 %) пациента — ИГМ. У больных с диабетическим вариантом МС ИМ диагностировался у 19 (13,4 %) обследованных, а ИГМ — у 18 (12,7 %) больных. В группе лиц с комбинированным сценарием развития МС ИМ был у 58 (19 %) больных, у 43 (14,1 %) пациентов диагностировался ИГМ.

Одним из достоинств математических методов статистического анализа является возможность прогнозирования течения биологических процессов. По нашему мнению, течение МС в рамках кардиометаболического континуума представляет собой цепь связанных между собой событий, начиная от факторов риска и заканчивая формированием нозологических форм заболеваний. Эта цепь может быть прервана на любом этапе развитием ИМ, ИГМ, в связи с чем можно предположить, что развернутая донозологическая картина МС несет в себе информацию о последующем развитии событий и дает возможность прогнозировать развитие кардиоцеребральных осложнений. На основании вышеизложен-

ного можно разработать пути их профилактики. В основу построения уравнений прогнозирования положен дискриминантный анализ, суть которого составляет дифференциальная оценка наиболее значимых клинических признаков по отношению к рассматриваемым состояниям (неосложненное и осложненное течение синдрома). Уравнение прогнозирования осложнений строилось по данным первичного обследования, а конечным итогом, положенным в основу классификации, был перенесенный ИМ или ИГМ в течение 7 лет последующего наблюдения. Такой подход позволил надеяться, что крайние проявления осложненного течения МС не вызвали сомнений.

Для построения прогноза развития ИМ нами была использована выборка больных с МС из 552 пациентов. Из них I группу составили 455 человек с неосложненным течением синдрома, II группу — 97 человек, у которых течение МС осложнилось развитием ИМ в течение 7-летнего периода наблюдения. В уравнение прогнозирования ИМ вошло 10 признаков, которые, по сути, являются предикторами развития этого грозного кардиального осложнения. Для проверки решающего правила прогнозирования развития ИМ использована контрольная группа из 40 больных (у 18 — течение МС осложнилось развитием ИМ, у остальных 22 констатировано неосложненное течение симптомокомплекса). Результатом дискриминантного анализа явилось распределение пациентов контрольной группы следующим образом: доля правильной классификации в I группе контроля составила 90,9 %, во II группе контроля — 94,4 %. Специфичность метода составила для больных с неосложненным течением МС в группе контроля 95,2 %, чувствительность — 90,9 %, тогда как для больных с осложненным течением симптомокомплекса — 89,4 и 94,4 % соответственно. Полученные данные дискриминантного анализа у больных контрольной группы свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности разработанного нами метода прогнозирования кардиальных осложнений у больных с МС.

Для построения решающего правила прогнозирования развития мозгового инсульта у больных с МС нами была использована выборка из 537 пациентов. Из них одну группу составили 455 больных с неосложненным течением МС, другую — 82 пациента, у которых течение синдрома осложнилось развитием ишемического инсульта (III группа).

Как и для больных МС с развитием ИМ, для проверки решающего правила прогнозирования развития ишемического инсульта была использована контрольная группа из 38 больных (у 16 — течение МС осложнилось развитием ИГМ, у остальных 22 констатировано неосложненное течение симптомокомплекса). Результатом дискриминантного анализа явилось распределение пациентов контрольной группы следующим образом:

доля правильной классификации в I группе контроля составила 87,5 %, во II группе контроля — 93,8 %. Специфичность метода для больных с неосложненным течением МС в группе контроля составила 95,4 %, чувствительность — 87,5 %, а для больных с осложненным течением симптомокомплекса — 83,3 и 93,8 % соответственно. Полученные данные дискриминантного анализа у больных контрольной группы свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности разработанного нами метода прогнозирования церебральных осложнений у больных с МС.

Решение дискриминантного уравнения прогнозирования развития ИМ или ИГМ позволяет с высокой долей вероятности отнести пациента к группе с осложненным или неосложненным течением МС. По нашему мнению, абсолютная величина результата уравнения является стратификационным показателем кардиоваскулярного риска (СПКВР). Схожесть патогенетических механизмов формирования, прогнозирования и стратификации как кардиологических, так и церебральных осложнений у больных МС позволила нам сформулировать единые (универсальные) алгоритмы лечебно-диагностических мероприятий.

Диагностический подход к больным МС с незначительным риском развития кардиоцеребральных осложнений (СПКВР менее 41,7 и менее 58,1 соответственно) может ограничиваться динамическим наблюдением с ежегодным выполнением антропометрических исследований, оценки состояния углеводного, липидного обмена, а также выполнением ЭКГ, ЭхоКГ, ВЭМ. Выполнение ХМ ЭКГ и УЗДГ МАГ целесообразно при соответствующих клинических проявлениях (наличие нарушений ритма сердца, мозговой симптоматики). Лечебный подход должен включать в себя наряду с немедикаментозной терапией (диетические мероприятия, физическая нагрузка и отказ от вредных привычек) назначение антигипертензивной монотерапии (в частности, иАПФ). Коррекция АО, нарушений углеводного и липидного обмена проводится только при неэффективности вышеуказанных лечебных мероприятий. При высоком риске развития у больных с МС кардиоцеребральных осложнений (СПКВР более 41,7 и более 58,1 соответственно) диагностические мероприятия должны проводиться не реже одного раза в полгода и включать в себя все мероприятия, аналогичные таковым у пациентов с незначительным риском. Кроме этого, при необходимости рассмотреть вопрос о проведении мультиспиральной томографии венечных артерий сердца и/или коронарографического исследования, ангиографии мозговых артерий. Лечебный подход к этой группе больных должен включать весь спектр как немедикаментозной, так и лекарственной терапии. Назначаются препараты, направленные на купирование нарушений липидного (статины, а при неэффективности лечения

и фибраты), углеводного (метформин) обмена, а также дезагреганты (ацетилсалициловая кислота). Достижение целевых уровней АД должно проводиться с помощью полнодозовой комбинированной гипотензивной терапии.

Концепция МС в рамках кардиометаболического континуума предусматривает возможность его обратимого течения, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных проявлений и осложнений симптомокомплекса. Уникальность симптомокомплекса, заключающаяся в наличии общей патогенетической взаимосвязи компонентов, позволяет достигать уменьшения проявления всех метаболических нарушений при воздействии лишь на одно из его составляющих. Нами в рамках исследования была выполнена оценка эффективности медикаментозных препаратов различных групп и немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни и стереотипов питания у лиц с МС, направленных на основные компоненты симптомокомплекса.

По нашим данным, соблюдение диеты и режима питания (3-кратный прием пищи с энергетической ценностью 1200–1500 ккал/сут с ограничением потребления жиров до 60–80 г/сут), увеличение физической активности, уменьшение потребления алкоголя, прекращение курения даже в течение небольшого периода времени (4 недели) способствовали снижению массы тела 58 больных с МС на $3,1 \pm 0,4$ кг, САД — на $9,3 \pm 0,5$ мм рт.ст., ДАД — на $8,6 \pm 0,4$ мм рт.ст. При этом также улучшались показатели углеводного и липидного обмена: отмечалось снижение гликемии натощак на $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, ХС ЛПНП — на $0,52 \pm 0,04$ ммоль/л и повышение ХС ЛПВП на $0,40 \pm 0,02$ ммоль/л. Соблюдение немедикаментозных мероприятий больными с МС в течение года приводило к более выраженным метаболическим эффектам: снижению показателя ИМТ на $0,90 \pm 0,09$; достижению целевого уровня АД (52 % больных). Наряду с этим отмечалось снижение уровня гликемии натощак на $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л, ОХС — на $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л, индекса атерогенности — до $4,1 \pm 0,2$. Компенсации углеводного обмена достигли 48 % больных.

Кроме этого, выполнена оценка эффективности медикаментозных препаратов различных групп, направленных на ведущие патогенетические звенья МС: АО, ИР, нарушение углеводного обмена, ДЛП и АГ. Назначение сахароснижающего препарата — ингибитора α -глюкозидаз акарбозы в дозе 150–300 мг/сут 38 больным с МС, соблюдающим немедикаментозные методы лечения, в течение 6 месяцев приводило к уменьшению массы тела на $9,3 \pm 1,5$ кг, что сопровождалось наряду со снижением уровня гликемии натощак на $1,7 \pm 0,6$ ммоль/л, ТГ — на $0,50 \pm 0,01$ ммоль/л повыше-

нием ХС ЛПВП на $0,20 \pm 0,01$ ммоль/л. Компенсации углеводного обмена достигли все пациенты, при этом положительные метаболические эффекты сопровождались снижением значений САД на $14,2 \pm 1,6$ мм рт.ст., а ДАД — на $8,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. У лиц группы контроля (получавших только немедикаментозное лечение) отмечалось менее значимое снижение массы тела на $4,0 \pm 1,1$ кг, САД — на $12,3 \pm 0,6$ мм рт.ст., ДАД — на $6,0 \pm 1,3$ мм рт.ст.

Учитывая, что ингибиторы АПФ и диуретики в настоящее время являются препаратами первой линии в коррекции АГ, нами была проведена оценка эффективности использования квинаприла и индапамида ретард в сочетании с немедикаментозной терапией больных с полиметаболическими нарушениями. Прием 32 больными с МС квинаприла в дозе 40 мг/сут в течение полугода на фоне соблюдения здорового образа жизни и режима питания приводил к снижению значений САД на $27,2 \pm 0,9$ мм рт.ст., ДАД — на $14,2 \pm 0,3$ мм рт.ст. Проводимая терапия сопровождалась также положительными плеiotропными эффектами: отмечалось снижение уровня гликемии натощак на $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л, ХС ЛПНП — на $0,59 \pm 0,05$ ммоль/л, а также повысилось значение ХС ЛПВП на $1,00 \pm 0,03$ ммоль/л. В группе контроля отмечалось менее выраженное снижение САД на $9,34 \pm 0,52$ мм рт.ст. и ДАД — на $8,58 \pm 0,35$ мм рт.ст. При этом метаболические эффекты были также менее значимыми. Отмечалось уменьшение гликемии натощак на $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л, ХС ЛПНП — на $0,52 \pm 0,04$ ммоль/л, повышение ХС ЛПВП на $0,40 \pm 0,02$ ммоль/л. Анализ применения индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут в сочетании с немедикаментозными методами лечения показал, что наряду со снижением АД имели место и другие положительные метаболические эффекты. Так, после 12 месяцев терапии у 28 больных МС уровень САД снизился на $20,6 \pm 9,5$ мм рт.ст., ДАД — на $12,6 \pm 3,7$ мм рт.ст., целевого уровня АД достигли 69,4 % больных. Также существенно улучшились показатели углеводного и липидного обмена: снизился уровень постпрандиальной гликемии на $1,6 \pm 0,1$ ммоль/л, ОХС и ТГ — на $0,4 \pm 0,2$ ммоль/л, уменьшился индекс атерогенности до $3,6 \pm 0,1$. Компенсация углеводного обмена была достигнута у 47 % больных. Немаловажным было отсутствие на фоне проводимой терапии значимой динамики показателей электролитного обмена и мочевой кислоты. В контрольной группе САД снизилось на $13,2 \pm 8,8$ мм рт.ст., ДАД — на $7,2 \pm 0,3$ мм рт.ст., уровень постпрандиальной гликемии уменьшился на $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л, ОХС и ТГ — на $0,50 \pm 0,01$ ммоль/л и $0,30 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно.

Проведена оценка эффективности применения бигуанида метформина в дозе 1000 мг/сут в сочетании с немедикаментозными методами лечения у 28 больных с МС. На фоне проводимой терапии через 6 месяцев отме-

чалось снижение массы тела на $6,8 \pm 0,8$ кг, ИМТ — на $1,60 \pm 0,02$, уровня инсулина — на $4,5 \pm 1,3$ мкМЕ/мл, С-пептида — на $1,7 \pm 0,3$ нг/мл и, как следствие, показателя индекса ИР НОМА — на $2,5 \pm 1,2$. Снижение массы тела и ИР сопровождалось положительными изменениями в показателях углеводного, липидного обмена и уровней АД. К окончанию периода наблюдения диагностировалось снижение гликемии натощак на $0,6 \pm 0,1$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии — на $1,8 \pm 0,9$ ммоль/л, ОХС — на $0,5 \pm 0,2$ ммоль/л и ТГ — на $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л. При этом снизился уровень САД на $8,9 \pm 3,7$ мм рт.ст., а ДАД — на $5,1 \pm 2,7$ мм рт.ст. В группе контроля снижение массы тела и ИМТ составило $4,3 \pm 0,2$ кг и $1,20 \pm 0,01$ соответственно. Также отмечалось менее значимое уменьшение уровня инсулина на $3,7 \pm 1,1$ мкМЕ/мл, С-пептида — на $1,2 \pm 0,9$ нг/мл, гликемии натощак — на $0,4 \pm 0,1$ ммоль/л и индекса ИР НОМА — на $1,9 \pm 1,0$. Показатели САД и ДАД на фоне немедикаментозной терапии уменьшились на $5,7 \pm 2,1$ мм рт.ст. и $4,1 \pm 1,9$ мм рт.ст. соответственно.

Результаты исследования клинической картины течения (эволюции) МС, а также оценки эффективности различных видов лечения полиметаболических нарушений позволили нам предложить подходы к терапии пациентов с различными вариантами течения МС. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии. Так, при гипертоническом сценарии развития полиметаболических нарушений (АО, АГ, ДЛП) пациентам одновременно с изменением образа жизни назначается гипотензивная терапия. Для достижения целевых уровней АД показано применение иАПФ, при недостижении целевого уровня АД в течение 1–1,5 месяца — комбинация с другим препаратом, в частности индапамидом ретард. При неэффективности немедикаментозных методов лечения в течение 3 месяцев для снижения массы тела назначают препараты для коррекции АО. При повышении уровня ТГ показано назначение фибратов, при гиперхолестеринемии — статинов. Больным с диабетическим вариантом течения МС (АО, НТГ, ДЛП) при неэффективности немедикаментозных методов лечения (в течение 3 месяцев) необходимо назначение антигипергликемической (метформин и/или акарбоза), гиполипидемической терапии (статины или фибраты по показаниям), а также препаратов, направленных на снижение массы тела. При комбинированном варианте течения МС наряду с немедикаментозными методами лечения целесообразно назначение препаратов, направленных на все ведущие компоненты МС. Гипотензивная терапия должна включать в себя монотерапию иАПФ или низко-/полнодозовое комбинированное гипотензивное лечение; гиполипидемическая — фибраты и/или статины по показаниям. Для

снижения уровня гликемии назначается метформин и/или акарбоза. Медикаментозная коррекция АО должна проводиться больным с ИМТ более 27 при неэффективности немедикаментозной терапии.

Завершая оценку материалов, полученных в процессе настоящего исследования, необходимо сделать акцент на ряде принципиальных, на наш взгляд, положений.

1. Все полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что метаболический синдром — это не только «летальный квартет». Это гораздо более широкое понятие, включающее в себя состояния, детерминированные генетически, изменения, связанные с социальными факторами, и, наконец, такие чисто бытовые факторы, как приверженность вредным привычкам (курение, переизбыток и др.).

2. Каждый из основных компонентов метаболического синдрома реализует себя в сочетании с целым рядом клинических, лабораторных и инструментальных признаков, совокупно определяющих индивидуальные особенности синдрома и его развитие с формированием конкретных нозологических форм, ассоциированных с МС.

3. Метаболический синдром — понятие нестатичное. Он с чего-то определенного начинается (монокаузален), постепенно формируется (полный набор составляющих) и, наконец, во что-то реализуется (эволюция синдрома в определенную нозологическую форму или их сочетания).

4. Математические методы многомерной статистики, учитывающие все разнообразие проявлений МС, позволяют уже на ранних (донозологических) стадиях существования синдрома не только прогнозировать последующую его эволюцию с формированием конкретных нозологических форм, но и с высокой степенью достоверности предвидеть развитие их осложнений, таких как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Это открывает пути для целенаправленной, индивидуализированной профилактики всех вышеназванных состояний.

Выводы

1. В структуре пациентов специализированных терапевтических отделений крупного многопрофильного стационара метаболический синдром диагностируется в 16 % случаев, при этом в течение семи лет с момента его выявления в 15 % случаев развивается инфаркт миокарда, а в 13 % — инфаркт головного мозга.

2. Ведущими симптомокомплексами метаболического синдрома, выявленными на основе методов математического моделирования и стратифицированными по степени убывания их значимости, являются группы признаков под условным названием «абдоминальное ожирение» (23 % использованной дисперсии системы), «нарушение углеводного обмена» (18,2 % использованной дисперсии системы), «артериальная гипертония»

(7,8 % использованной дисперсии системы), «нарушение липидного обмена» (7,0 % использованной дисперсии системы) и «нарушение реологии крови» (6,0 % использованной дисперсии системы).

3. Метаболический синдром в своем развитии может трансформироваться либо в стойкую артериальную гипертензию, либо в сахарный диабет 2-го типа, либо в комбинацию этих заболеваний, что позволяет говорить о вариантах его течения — гипертонический (30 %), диабетический (22 %), комбинированный, или сочетанный (48 %).

4. Вероятность развития инфаркта миокарда у лиц с метаболическим синдромом зависит от сочетания таких признаков, как уровень глюкозы крови натощак, наличие желудочковой экстрасистолии, изменения зубца Т, выявляемые при нагрузочных пробах, величина систолического артериального давления, количество тромбоцитов, активность ангиотензина I сыворотки крови, состояние насосной функции миокарда, осуществление мероприятий по коррекции гликемии. Применение прогностической формулы, включающей названные признаки, позволяет определить вероятность развития инфаркта миокарда с точностью до 89,3 %.

5. Предикторами развития инфаркта головного мозга у больных метаболическим синдромом являются отказ от коррекции уровня артериального давления и нарушений углеводного обмена, уровень гликемии, гипертрофия миокарда левого желудочка, предсердная и желудочковая экстрасистолия, уменьшение просвета мозговых артерий по данным ультразвуковой доплерографии. Применение прогностической формулы, включающей названные признаки, позволяет определить вероятность развития мозгового инсульта с точностью до 86,8 %.

Список литературы

1. Мухин Н.А., Мусеева В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // *Тер. арх.* — 2004. — № 6. — С. 39-46.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Дороднева В.Б. и др. Метаболический синдром // *Тер. арх.* — 2002. — № 10. — С. 7-12.
3. Bonnet F., Marre M., Halimi J.M. et al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, № 6. — P. 1157-1163.
4. Chang Y., Yoo T., Ryu S. et al. Abdominal obesity, systolic blood pressure, and microalbuminuria in normotensive and euglycemic Korean men // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2006. — Vol. 30, № 5. — P. 800-804.
5. Cirillo L., De Santo P., Mancini D. et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor. Use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 168, № 6. — P. 617-624.

Получено 13.01.12 □