

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОХРАНЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ И СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Е.Н. Амосова, Г.В. Мясников, Л.Л. Сигорова

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев
Главный военный клинический госпиталь МО Украины, Киев*

Ключевые слова: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, углеводный обмен, липидный обмен, корреляционный и дисперсионный анализы.

Особое внимание исследователей в последнее десятилетие привлекает сочетание артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений (нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии и ожирения), получившее название метаболического синдрома (МС), с которым связывают повышенный сердечно-сосудистый риск. В основе МС лежит инсулинорезистентность (ИР), развившаяся либо вследствие повышения инактивации инсулина, либо гипо(а)реактивности тканей [10].

Несмотря на общее впечатление об изученности состояния липидного и углеводного обменов при МС, в доступной нам литературе нет сведений об их особенностях у больных с АГ и ИР без сахарного диабета 2 типа, что и составило цель настоящей работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследован 121 больной с эссенциальной АГ в возрасте 43—79 лет (в среднем $64,7 \pm 1,9$ года), находившийся на стационарном лечении в кардиологическом и кардиоревматологическом отделениях Главного военного клинического госпиталя МО Украины в 1996—2005 годах. Большинство обследованных (93,1%) составили мужчины, что обусловлено особенностью контингента клиники. Отбор больных проводили методом стратификационной рандомизации с включением в исследование пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), II стадии АГ при повышении артериального давления, соответствующего II степени, и синдромом ИР. Клинические признаки хронической сердечной недостаточности у всех обследованных соответствовали I—II функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), а

фракция выброса левого желудочка сердца у всех обследованных была выше 45%.

Распределяли больных на группы в зависимости от наличия ИР. I группу составили 77 пациентов с АГ II ст. без ИР, II группу — 44 больных, у которых признаки АГ II ст. сочетались с метаболическими нарушениями, позволяющими по критериям The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III, 2001) диагностировать МС [11, 12]. Эти критерии включали наличие центрального ожирения (окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин), повышение артериального давления свыше 130/85 мм рт. ст., увеличение уровней глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — более 1,69 ммоль/л и снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,04 ммоль/л для мужчин и менее 1,29 ммоль/л для женщин. Мы использовали эти критерии, а не более «жесткие» рекомендации International Diabetic Foundation (IDF, 2005), так как именно критерии NCEP ATP III входят в действующие на момент оформления работы Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов [7].

В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц в возрасте 43—76 лет без заболеваний сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений.

Помимо АГ, пациенты обеих групп имели хронические формы ИБС, структура которых в сравниваемых группах не различалась ($P > 0,05$ между частотами форм между группами во всех случаях). В I группе стенокардию напряжения не выше II ФК диагностировали у 60 человек (43,4%), диффузный кардиосклероз — у 78 (56,5%). Во II группе эти заболевания выявлены соответственно в 88 (49,4%) и 90 (51,6%) случаях.

Диагноз ИБС и АГ устанавливали в соответствии с приказами МЗ Украины № 54 [6].

Для верификации ИР рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) [13]:

$$\begin{aligned} \text{индекс НОМА-IR} &= \\ &= \text{уровень инсулина натощак (мкЕд/мл)} \times \\ &\times \text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} / 22,5. \end{aligned}$$

ИР считали доказанной при величине индекса НОМА-IR $2,77$ мкЕд/мл \times ммоль/л и более [13].

Абдоминальное ожирение подтверждали, кроме критерия NCEP АТР III, вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост пациента}^2 \text{ (м)}.$$

Ожирение диагностировали при величине ИМТ 30 кг/м² и более.

В исследование включали пациентов, имеющих минимум 3 критерия МС NCEP АТР III на фоне ожирения, а также доказанную, согласно индексу НОМА-IR, ИР.

В исследование не вошли больные с пороками клапанов сердца и их дегенеративными изменениями, нарушениями сердечного ритма в виде фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолью высоких степеней, хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой, обострениями заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и мочевыделительной системы, с печеночной недостаточностью, а также сахарным диабетом 2 типа. Кроме того, в исследование не включали больных с признаками АГ III стадии (острый коронарный синдром в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность выше II ФК), инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая или хроническая гипертензивная энцефалопатия III ст., кровоизлияния в сетчатку, повышение концентрации креатинина более 133 мкмоль/л и расслоение аорты).

Обследованные всех групп имели сопутствующие заболевания, однако условием включения в клинические группы было отсутствие обострения хронического заболевания внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и мочевыделительной систем), а пациенты с заболеваниями органов дыхания в любой фазе в исследовании не вошли.

При верификации заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы руководствовались приказом МЗ Украины № 271, при диагностике заболеваний почек — приказом МЗ Украины № 486 [4, 5].

Показатели углеводного обмена определяли при помощи наборов Pliva-Lachema Diagnostica. Для определения уровня глюкозы в сыворотке крови использовали глюкозооксидантный метод, согласно которому реакцию оценивали по степени окрашивания хинониминном раствора, интенсивность которого пропорциональна образовавшемуся при окислении глюкозы глюкозооксидазой пероксида водорода. Фруктозамин определяли колориметри-

ческим (NBT) методом с использованием наборов фирмы Roche (Австрия).

Инсулин в сыворотке крови определяли иммунорадиометрическим методом при помощи наборов Insuline (E) IRMA KIT (Immunotech, A Beckman Coulter Company) с использованием двух видов мышиных моноклональных антител к различным эпитопам его молекулы. Концентрацию инсулина, прямо пропорциональную активности связанного ¹²⁵I, оценивали методом интерполяции по калибровочной кривой.

Показатели липидного обмена также определяли при помощи наборов Pliva-Lachema Diagnostica. Для исследования общего ХС использовали ферментативную фотометрию, ЛПВП — прямое иммуноингибирование без осаждения, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — прямой селективный ферментативный метод, уровня ТГ — ферментативный метод.

ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) определяли путем вычисления на основании эмпирических результатов определения в сыворотке крови общего ХС, ХС ЛПВП и ТГ по формуле [8]:

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,18 \text{ (ммоль/л)}.$$

В соответствии с требованиями Good laboratory practices для контроля качества исследований регулярно использовали контрольные образцы, которые проходили те же стадии анализа, что и анализируемые пробы. Контроль за реакциями проводили на биохимическом анализаторе Cobas mira plus (Австрия).

Уровни биохимических показателей крови: общего белка, креатинина, общего билирубина и его фракций, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АСТ, АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альфа-амилазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли при помощи общепринятых методик.

Все лабораторные исследования выполнены в биохимической лаборатории Главного военного клинического госпиталя МО Украины.

Нормальные величины изучаемых показателей получены при обследовании 30 практически здоровых лиц в среднем возрасте ($60,4 \pm 1,9$) года.

Достоверность различий при сравнении средних арифметических величин определяли с помощью критерия Стьюдента, а при сравнении частоты признака — методом альтернативного варьирования [9]. Для оценки связи между изучаемыми показателями проводили корреляционный анализ, а для исключения влияния случайных причин на выявленные закономерности использовали параметрический дисперсионный анализ (Analysis of Variances, Anova) [2]. Все виды математического анализа проводили при помощи пакета Excel и пакета прикладных программ Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что, несмотря на тщательное распределение

больных по группам в зависимости от вариантов течения ИБС, степени и стадии АГ, выраженности хронической сердечной недостаточности, сравниваемые группы существенно различались сопутствующими заболеваниями гепатобилиарной и мочевыделительной систем. При этом заболевания желудочно-кишечного тракта в обеих группах встречались одинаково часто. У пациентов с АГ и ИР в анамнезе желудочная диспепсия была соответственно в 8,7 и 9,6% случаев, $P > 0,05$, язва с локализацией в двенадцатиперстной кишке и желудке — в 4,3 и 7,3%, $P > 0,05$.

Одинаково часто в обеих группах встречались больные, у которых были признаки хронического холецистита (в 22,5 и 29,8% случаев, $P > 0,05$), желчнокаменной болезни (8,7 и 6,7%, $P > 0,05$) и хронического вирусного гепатита (1,4 и 3,4%, $P > 0,05$). Цирроз же печени отмечен только во II группе (6 случаев, 3,4% обследованных, $P < 0,01$) по сравне-

нию с показателем в I группе. У больных II группы чаще диагностировали хронический панкреатит. Это заболевание имел практически каждый третий пациент с ИР (29,8%), что было на 13,9% чаще, чем в I группе ($P < 0,001$).

Достоверно чаще у больных с ИР диагностировали также хронический пиелонефрит (в 31,5% случаев, $P < 0,001$) по сравнению с I группой и мочекаменную болезнь (в 11,8% случаев, $P < 0,01$). Признаки начальной хронической почечной недостаточности имел 1 пациент I группы и 2 пациента II группы ($P > 0,05$). Достоверных различий частоты аденомы предстательной железы в сравниваемых группах не было ($P > 0,05$).

Интересно отметить, что подагрой болели только 3 пациента с ИР (1,8% обследованных), хотя согласно данным литературы, гиперурикемию рассматривают как один из компонентов комплекса метаболических нарушений при этом синдроме [3].

Таблица 1. Средние величины показателей углеводного, липидного обменов и некоторых биохимических показателей у больных с артериальной гипертензией в зависимости от наличия инсулинорезистентности ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые лица (n = 30)	I группа (n = 77)	II группа (n = 44)	P
Показатели углеводного обмена				
Инсулин, пмоль/л	16,45 ± 4,5	26,9 ± 4,6	39,3 ± 4,5***	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,15 ± 0,11	4,97 ± 0,2	7,3 ± 0,75***	< 0,001
Фруктозамин, ммоль/л	132,0 ± 11,9	221,8 ± 12,2***	288,8 ± 6,8***	< 0,001
Липидный обмен				
Общий ХС, ммоль/л	5,2 ± 0,15	5,5 ± 0,1	5,8 ± 0,22*	
Триглицериды, ммоль/л	1,2 ± 0,07	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,11***	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 0,1	3,4 ± 0,1*	3,7 ± 0,21***	
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,6 ± 0,04	0,6 ± 0,04	0,8 ± 0,1***	< 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,14	1,5 ± 0,1*	1,4 ± 0,1	
Индекс атерогенности, ед.	3,3 ± 0,02	3,5 ± 0,2	4,7 ± 0,4***	< 0,001
Ферменты крови				
КФК	145,0 ± 7,3	123,3 ± 14,4	128, ± 14,5	
ЛДГ	225,5 ± 20,3	309,2 ± 9,0***	340,7 ± 13,3***	< 0,05
ЩФ	94,4 ± 4,8	144,2 ± 7,2***	149,3 ± 12,3***	
α-Амилаза	46,4 ± 2,5	43,0 ± 2,3	48,3 ± 3,1	
АЛТ	12,2 ± 2,4	24,3 ± 3,8	40,6 ± 4,7***	< 0,01
АСТ	22,3 ± 2,4	28,3 ± 3,5	46,0 ± 3,9***	< 0,001
Другие биохимические показатели крови				
Общий белок, г/л	72,0 ± 0,9	69,9 ± 0,6	70,2 ± 1,06	
С-реактивный белок, г/л	9,6 ± 1,8	11,0 ± 1,4	21,1 ± 3,9**	< 0,01
Креатинин, мкмоль/л	89,5 ± 2,4	95,7 ± 5,6	132,5 ± 7,9*	< 0,001

Примечание. P — достоверность различия показателей по сравнению с нормой.

* Достоверность различия показателей между группами больных < 0,05;

** достоверность различия показателей между группами больных < 0,01;

*** достоверность различия показателей между группами больных < 0,001.

Средний уровень инсулина крови в I группе не отличался от нормы (табл. 1), а во II группе был на 31,6% выше, чем в I группе ($P < 0,05$), и превышал норму в 1,4 раза ($P < 0,001$), что служило условием включения пациентов в эту группу.

Достоверные различия в средних величинах уровней глюкозы венозной крови натощак у больных I группы и контрольной не отмечены. У пациентов II группы ее средняя величина превышала значение у лиц контрольной группы на 42,5% и у пациентов I группы на 47,7% ($P < 0,001$), что сочеталось с повышением средней величины показателя 30-суточной гликемии фруктозамина (в 2,2 раза по сравнению с нормой, $P < 0,001$). У больных I группы средняя величина этого показателя также достоверно превышала норму (на 68,0%, $P < 0,001$), хотя и была на 23,2% ниже, чем во II группе ($P < 0,001$).

Увеличение уровня фруктозамина у больных I группы отражает, по-видимому, наличие у больных с АГ скрытых нарушений углеводного обмена даже при нормальных уровнях глюкозы и инсулина натощак и отсутствие признаков ИР по данным индекса НОМА. Об этом свидетельствуют также изменения теста толерантности к глюкозе у пациентов с АГ с ИР и без нее (рис. 1).

Средняя величина глюкозы венозной крови у больных IA группы находилась в пределах нормальной реакции на прием 75 глюкозы ($(6,3 \pm 0,3)$ ммоль/л), в то время как ее значение у пациентов II группы отражало характерное для синдрома ИР нарушение толерантности к глюкозе ($(8,6 \pm 1,1)$ ммоль/л). Однако анализ структуры вариантов реакции на нагрузку глюкозой свидетельствовал об их неоднородности в сравниваемых группах (рис. 2). Так, у большинства больных I группы (25 пациентов, 55,6%) нарушения толерантности к глюкозе не было, но у 20 из них (44,4%) оно выявлено, несмотря на нормальный уровень глюкозы натощак. Во II группе нарушение толерантности к глюкозе отмечено у 19 пациентов (76% случаев), в 2 случаях

(8%) отсутствовало, а у 4 пациентов кривые глюкозы венозной крови после нагрузки глюкозой соответствовали таковым при сахарном диабете (P по сравнению с частотами типов у больных I группой соответственно $< 0,001$, $< 0,001$ и $< 0,05$).

Для выяснения факторов, влияющих на состояние толерантности к глюкозе у больных с АГ без ИР, был проведен корреляционный анализ зависимостей между уровнями глюкозы венозной крови через 2 ч после нагрузки глюкозой и рядом биохимических показателей (уровнями трансaminaз, общего ХС и креатинина крови). Согласно результатам, уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки глюкозой у больных с АГ без ИР не зависел от выраженности поражения печени (отсутствие достоверных связей с уровнями АЛТ и АСТ), нарушений липидного обмена (отсутствие достоверных связей с уровнем общего ХС) и уровня глюкозы натощак, в том числе максимального за период наблюдения пациента в стационаре. Более высокие уровни глюкозы через 2 ч после нагрузки глюкозой отмечены у больных с более высокими уровнями креатинина крови. Об этом свидетельствовала прямая корреляционная связь малой силы, выявленная между этими показателями ($r = 0,30$, $P < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о существенной зависимости состояния углеводного обмена от функционального состояния почек.

У больных I группы (см. табл. 1) средние величины индекса атерогенности, общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП не отличались от нормы ($P > 0,05$ во всех случаях). В этой группе наблюдалась тенденция ($P < 0,05$) к повышению средней величины ХС ЛПНП (на 11,0%), однако в сочетании с повышенным средним уровнем ХС ЛПВП (на 33,0%, $P < 0,05$). Анализ средних величин показателей липидного обмена у больных II группы свидетельствовал о том, что для них характерно повышение уровня общего ХС (на 11,0%, $P < 0,05$), ХС ЛПНП на 18,1% ($P < 0,001$), ХС ЛПОНП на 41,8% ($P < 0,001$), ТГ на

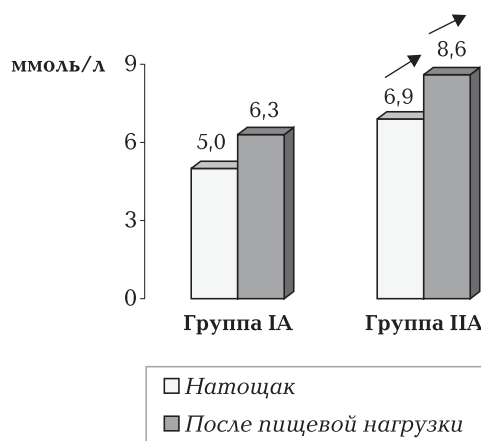


Рис. 1. Глюкоза венозной крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой у больных с АГ в зависимости от наличия инсулинорезистентности

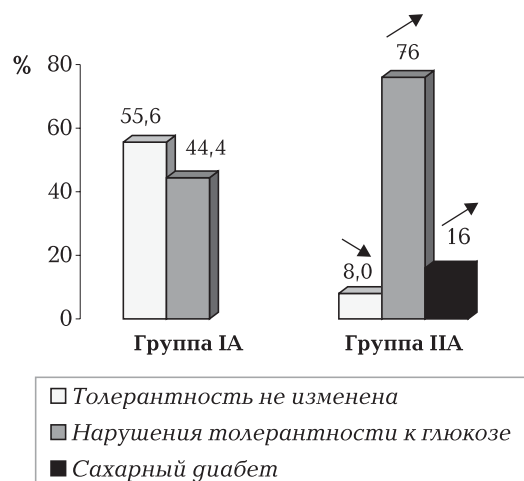


Рис. 2. Структура типов толерантности к глюкозе у больных с АГ в зависимости от наличия инсулинорезистентности

66,8% ($P < 0,001$) и индекса атерогенности на 44,6% ($P < 0,001$).

Анализ индивидуальных показателей липидного и углеводного обменов в группах больных с ИР и без таковой (табл. 2) свидетельствует о том, что нарушения углеводного обмена характерны для всех больных II группы и 75 больных I группы (97,4% обследованных, $P > 0,05$). Нарушения липидного обмена выявлены у 35 (45,5%) больных I группы и у 24 (54,5%) II группы ($P > 0,05$). Однако, несмотря на различия в средних величинах показателей липидного обмена в сравниваемых группах, достоверных различий в частоте выявления различных типов дислипидемий не выявлено ($P > 0,05$ во всех случаях).

У пациентов I группы при неизменных средних уровнях КФК, альфа-амилазы, АСТ и АЛТ в сыворотке крови ($P > 0,05$ во всех случаях, см. табл. 1), наблюдалось повышение ЩФ на 52,8% и ЛДГ на 37,1% ($P < 0,001$ в обоих случаях). Во II группе отмечалось повышение средних величин АЛТ на 98,3%, АСТ в 2,1 раза, ЩФ на 58,1% и ЛДГ на 51,1% ($P < 0,001$ по сравнению с нормой во всех случаях). Средняя величина последнего показателя у пациентов этой группы была выше, чем в I группе, на 10,2% ($P < 0,05$).

У больных II группы был повышенным средний уровень креатинина сыворотки крови на 48% по сравнению с нормой, и на 38,5% по сравнению с больными I группы ($P < 0,001$ в обоих случаях, см. табл. 1), что, очевидно, отражало характерную при АГ II степени нефропатию.

Согласно результатам проведенных нами корреляционного и дисперсионного анализов (табл. 3), в группе больных с АГ без ИР достоверных связей между уровнями глюкозы, а также фруктозамина и биохимическими показателями функционального состояния печени, почек и липидного обмена не было ($P > 0,05$ всех изучаемых связей), что отчасти можно объяснить их нормальными величинами или небольшими отклонениями от нормы.

При ИР выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнями фруктозамина, с одной стороны, и АСТ ($r = 0,76$, $P < 0,001$), АЛТ ($r = 0,65$, $P < 0,01$) и ЩФ ($r = 0,66$, $P < 0,01$) — с другой. Уровень глюкозы натощак у пациентов этой группы был также связан с уровнями АСТ ($r = 0,76$, $P < 0,001$), АЛТ ($r = 0,53$, $P < 0,01$). Эти результаты позволя-

ют говорить о том, что отчасти нарушения углеводного обмена у больных с ИР могут зависеть от сопутствующих заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Уровни активности ферментов определяли также показатели липидного обмена как у пациентов с ИР, так и без нее. Однако в I группе средняя связь выявлена только между уровнями АЛТ и общего ХС ($r = 0,48$, $P < 0,05$). Во II группе достоверные корреляции отмечены между величинами АСТ и общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (r соответственно 0,55, 0,50 и 0,59, $P < 0,01$ во всех случаях), АЛТ и ХС, ХС ЛПНП ($r = 0,47$ и 0,49, $P < 0,05$ в обоих случаях), альфа-амилазы и общего ХС ($r = 0,39$, $P < 0,05$). Эти связи и их прямой характер свидетельствуют о том, что при ИР и более высоких уровнях активности этих ферментов отмечаются и более высокие уровни атерогенных липидов. А у больных без ИР более высокий уровень общего ХС ассоциируется только с более высоким уровнем АЛТ.

Интересными оказались характер и направленность связей показателей липидного обмена и ЩФ в обеих группах больных с АГ. Они были существенными и высоко достоверными ($P < 0,01$ и $< 0,001$), однако их направленность была противоположной связям показателей липидного обмена с другими ферментами. Так, между величинами ЩФ и ХС ЛПОНП прослеживались обратные корреляционные связи в обеих группах (r соответственно $-0,60$ и $-0,36$, $P < 0,01$ и $< 0,05$), а ХС ЛПВП — прямые корреляционные связи ($r = 0,78$ и 0,50, $P < 0,001$ и $< 0,01$).

Выявлены зависимости между уровнями базального инсулина и активностью АЛТ, альфа-амилазы крови и ЛДГ, более выраженные у пациентов II группы ($r = 0,49$ и 0,52, 0,43 и 0,33, 0,33 и 0,64, $P < 0,05$ и $< 0,01$). Эти данные свидетельствуют о взаимосвязи поражения органов желудочно-кишечного тракта и синдрома ИР и отражают более высокие уровни базального инсулина у пациентов с более высокими уровнями ферментов, характерных для поражения печени и поджелудочной железы. У пациентов с ИР также выявлена зависимость уровня инсулина и ЩФ ($r = 0,50$, $P < 0,01$), а также ЩФ и глюкозы ($r = 0,66$, $P < 0,01$), что не исключает роли холестаза в формировании гиперинсулинемии и нарушениях углеводного обмена.

Таблица 2. Частота выявления типов дислипидемий у больных с артериальной гипертензией в зависимости от инсулинорезистентности, %

Дислипидемия	I группа (n = 77)		II группа (n = 44)	
	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствует	42	54,5	20	45,5
Па тип	23	29,9	15	34,1
Пб тип	5	6,5	4	9,1
III тип	7	9,1	5	11,3

Примечание. Достоверность различия показателей между группами во всех случаях $> 0,05$.

Таблиця 3. Коэффициенты корреляции (r) зависимостей между биохимическими показателями у больных с артериальной гипертензией

Связи между показателями		I группа (n = 77)	II группа (n = 44)
АЛТ	Глюкоза		0,53
АЛТ	АСТ	0,77	0,83
АЛТ	α -Амилаза	0,54	
АЛТ	Общий ХС	0,48	0,47
АЛТ	ХС ЛПНП		0,49
АЛТ	ЛДГ	0,68	
АЛТ	Инсулин	0,49	0,52
АЛТ	Фруктозамин		0,65
α -Амилаза	АЛТ	0,54	
α -Амилаза	С-РБ	0,54	0,41
α -Амилаза	АСТ	0,76	
α -Амилаза	Инсулин	0,43	0,33
α -Амилаза	Общий ХС		0,39
АСТ	АЛТ	0,77	0,83
АСТ	ХС ЛПНП		0,50
АСТ	Общий ХС		0,55
АСТ	ХС ЛПВП		0,59
АСТ	Фруктозамин		0,76
АСТ	ГГТП	0,43	0,42
АСТ	ЛДГ	0,55	
АСТ	КФК	0,33	
АСТ	α -Амилаза	0,76	
АСТ	Глюкоза		0,76
Глюкоза	АЛТ		0,53
Глюкоза	АСТ		0,76
Глюкоза	Фруктозамин		0,77
Глюкоза	ЩФ		0,66
Инсулин	АЛТ	0,49	0,52
Инсулин	α -Амилаза	0,43	0,33
Инсулин	ЛДГ	0,33	0,64
Инсулин	ЩФ		0,50
Креатинин	Инсулин	0,36	
Креатинин	Общий ХС	0,51	
Креатинин	ХС ЛПВП		-0,44
Креатинин	ТГ		0,40
КФК	С-РБ	-0,44	
ЛДГ	АСТ	0,55	
ЛДГ	АЛТ	0,68	
ЛДГ	ЩФ		0,66
ЛДГ	Инсулин	0,33	0,64
ХС ЛПВП	ЩФ	0,78	0,50
ХС ЛПВП	АСТ		0,59
ХС ЛПВП	ЦРБ	-0,48	-0,44
ХС ЛПНП	АЛТ		0,49
ХС ЛПНП	АСТ		0,50
ХС ЛПНП	Общий ХС	0,75	0,88
ХС ЛПОНП	ЩФ	-0,60	-0,40
ХС ЛПОНП	ТГ	0,99	0,58
ХС ЛПОНП	Аро В	0,48	
ТГ	ХС ЛПОНП	0,99	0,60

Примечание. Приведены только достоверные коэффициенты корреляции.

Продолжение таблицы 3.

Связи между показателями		I группа (n = 77)	II группа (n = 44)
Фруктозамин	АСТ	0,45	0,76
Фруктозамин	Глюкоза		0,77
Фруктозамин	АЛТ		0,65
Фруктозамин	ЩФ		0,66
Фруктозамин	Глюкоза		0,66
Общий ХС	АЛТ	0,48	0,47
Общий ХС	АСТ		0,55
Общий ХС	ХС ЛПНП	0,75	0,88
Общий ХС	α -Амилаза		0,39
С-РБ	ЛДГ	0,52	
С-РБ	α -Амилаза		0,41
С-РБ	ХС ЛПВП		-0,44
ЩФ	ХС ЛПОНП	-0,60	-0,40
ЩФ	ХС ЛПВП	0,78	0,50
ЩФ	Общий белок	-0,59	-0,56
ЩФ	ЛДГ		0,66
ЩФ	Инсулин	0,34	0,50
ЩФ	Фруктозамин		0,66

Необходимо также отметить существенную роль функционального состояния почек в состоянии липидного обмена у больных с АГ как при ИР, так и без нее, что уже отмечалось на предыдущих этапах анализа. Об этом свидетельствуют прямые корреляционные связи между величинами креатинина сыворотки крови с базальным инсулином и общим ХС (в I группе, r соответственно 0,36 и 0,51, $P < 0,05$ и $< 0,01$), а также между величинами креатинина с ХС ЛПВП и ТГ (во II группе, r соответственно 0,44 и 0,40, $P < 0,05$ в обоих случаях).

Таким образом, согласно полученным нами данным, метаболические нарушения выявлены как у больных с АГ и ИР, так и без нее. Независимо от ИР они носят однонаправленный характер и различаются не качественно, а количественно. При сочетании АГ с ИР нарушения липидного обмена имеют место у 54,4% больных, наиболее часто в виде дислипидемии IIa типа по D. Fredrickson (в 34,1% случаев). Гипертриглицеридемия (IIb и III типы дислипидемии) встречаются соответственно в 9,1 и 11,3% случаев. ИР, согласно нашим данным, сочетается с повышением уровня глюкозы натощак в среднем на 42,5%, фруктозамина на 118,8% и нарушениями толерантности к глюкозе у 76% и кривой, характерной для сахарного диабета, у 16% больных этой группы. У пациентов с АГ без ИР нарушения углеводного обмена также отмечены в большинстве случаев, носят скрытый характер, проявляются повышением фруктозамина (в 97,4% случаев) и нарушением толерантности к глюкозе (в 55,6% случаев) при нормальном уровне глюкозы натощак. Нарушения липидного обмена выявлены у 45,5% больных с АГ без ИР, у большинства из них (в 29,9% случаев) — дислипидемия IIa типа.

Дислипидемии II и III типов по D. Fredrickson встречаются соответственно в 6,5 и 9,1% случаев.

Более выраженные нарушения липидного и углеводного обменов во II группе сопровождаются более высокими по сравнению с I группой уровнями активности трансаминаз, ЛДГ и креатинина крови. Такие данные являются, вероятно, следствием того, что у больных II группы, помимо «основных» заболеваний, были признаки более частого, чем в I группе, вовлечения в процесс гепатобилиарной системы и поджелудочной железы.

Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что и нарушения углеводного, и нарушения липидного обмена, а также сам феном гиперинсулинемии, характерен для больных с синдромом ИР, во многом определяется сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, протекающих с повышением активности ферментов, что свидетельствует о вялотекущих явлениях гепатоцитоза (АСТ, АЛТ и ЛДГ) с холестазом (увеличение уровня ЩФ), феноменом уклонения ферментов, характерным для панкреатита (увеличением уровня альфа-амилаза), а также дисфункцией почек, возможно, вследствие нефропатии, которая сопровождает II стадию АГ.

Различия в формировании метаболических нарушений при АГ с синдромом ИР и без него, по данным корреляционного и дисперсионного анализа, состоят в большей их зависимости от выраженности поражения печени и поджелудочной железы и большей роли холестаза у пациентов с верифицированной ИР и гиперинсулинемией.

Полученные данные, хотя и несколько неожиданны, не противоречат патофизиологии обмена липидов и углеводов при нарушениях функционального состояния внутренних органов. Так, нарушения липидного и углеводного обменов при заболеваниях печени общеизвестны. Считается, что при нарушении функции печени снижается уровень общего ХС в крови, в то время как при нарушении выделения желчи на любом участке билиарной системы наблюдается его повышение [8]. Именно поражением печени можно объяснить полученные нами данные о парадоксальном, на первый взгляд, повышении ХС ЛПВП и снижении ХС ЛПНП у больных с АГ с признаками холестаза. Одной из причин такого феномена могут быть ассоциированные с холестазом нарушения обмена желчных кислот с повышением их концентрации в сыворотке крови. Эндогенные липиды синтезируются в печени из жирных кислот и глицерина и выделяются в кровь в составе ЛПОНП. В капиллярах происходит гидролиз ТГ с отщеплением жирных кислот [1]. Исходя из полученных данных, свидетельствующих о снижении ХС ЛПНП при увеличении холестаза, можно предположить, что ассоциированное с ним повышение желчных кислот способствует «блокированию» гидролиза ТГ, их накоплению в тканях и, по принципу обратной связи, снижению синтеза печенью эндогенных липидов со снижением ЛПОНП и повышению тран-

спортных ЛПВП, которые обеспечивают возврат избытка свободного ХС в печень.

Сопутствующей патологией гепатобилиарной системы можно объяснить у обследованных больных с АГ также и проблемы углеводного обмена. Известно, что при патологии печени и желчевыводящих путей характерны нарушения промежуточного обмена углеводов (превращения галактозы и фруктозы, синтез и распад гликогена, гликонеогенез, образование глюкокуроновой кислоты) со снижением окислительного фосфорилирования и усилением анаэробного гликолиза. Однако уровень глюкозы крови при заболеваниях печени обычно изменяется только при ее тяжелом поражении [8].

Нарушения липидного обмена также тесно связаны и с нефропатиями различного генеза, и в большей степени ассоциируются с нефротическим синдромом, для которого характерно повышение общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ЛПОНП (IIв или IV типы дислипидемии). Однако дислипидемия (обычно IV типа) без повышения общего ХС характерна и для заболеваний, протекающих с нарушениями функции почек.

Определенный вклад в выраженность метаболических нарушений у больных с АГ может вносить и сопутствующая панкреатопатия, для которой также характерны нарушения углеводного обмена (вплоть до сахарного диабета 2 типа), так и нарушения метаболизма липидов, большей частью обусловленные нарушениями ее внешнесекреторной недостаточностью.

Согласно результатам проведенных нами корреляционного и дисперсионного анализов, роль гиперинсулинемии в формировании нарушений метаболизма у больных с АГ и ИР до развития сахарного диабета 2 типа выражена в меньшей степени, чем заболеваний печени и поджелудочной железы. Складывается впечатление, что и сам феномен ИР во многом может быть следствием поражения печени (гепатоза), поджелудочной железы и характерной для больных с АГ нефропатии.

ВЫВОДЫ

1. Метаболические нарушения характерны для больных с АГ как с синдромом ИР, так и при сохраненной чувствительности тканей к инсулину. Независимо от наличия ИР они носят однонаправленный характер и различаются не качественно, а количественно.

2. Нарушения углеводного обмена у больных с ИР состоят в повышении базальной глюкозы на 42,5%, фруктозамина — на 118,8%, нарушении толерантности к глюкозе у 92% больных. У больных с АГ при сохраненной чувствительности тканей к инсулину нарушения углеводного обмена также отмечаются в большинстве случаев, носят скрытый характер, проявляются повышением уровня фруктозамина (в 97,4% случаев) и нарушением толерантности к глюкозе (в 55,6% случаев) при нормальном уровне глюкозы натощак.

3. Нарушения липидного обмена характерны для 54,4% больных с АГ с ИР и 45,5% больных с АГ при сохраненной чувствительности тканей к инсулину, наиболее часто проявляются дислипидемией IIa типа по D. Fredrickson (соответственно в 34,1 и 29,9% случаев). Гипертриглицеридемия (IIb и III типы дислипидемии) у больных с АГ на фоне ИР и без такой также встречаются одинаково часто: при ИР соответственно в 9,1 и 11,3% случаев, без синдрома ИР — в 6,5 и 9,1% случаев. ИР усугуб-

ляет выраженность дислипидемии, обеспечивая более высокие уровни ХС ЛПОНП (на 27,9%) и индекса атерогенности (на 35,1%).

4. Более выраженные нарушения липидного и углеводного обменов у больных с АГ с синдромом ИР сочетаются с признаками гепатоцитолита (повышением в 3,3 раза уровня АЛТ, в 2,1 раза АСТ и в 1,5 раза ЛДГ), холестаза (повышением уровня ЩФ в 1,6 раза), дисфункции почек (увеличением уровня креатинина в 1,5 раза).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Діагностика, профілактика та лікування дисліпідемій: Методичні рекомендації робочої групи Українського наукового товариства кардіологів з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС.— К., 2004.— 36 с.

2. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морион, 2000.— 320 с.

3. Малянов И.В., Балаболкина М.И., Григорьев А.А. и др. Гиперурикемия как составляющая метаболического синдрома X // Пробл. эндокринологии.— 1997.— № 6.— С. 30—32.

4. Наказ МОЗ України № 271.

5. Наказ МОЗ України № 486.

6. Наказ МОЗ України № 54.

7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Третє видання.— К., 2004.— 84 с.

8. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов.— М.: Бином, 1999.— 622 с.

9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ.— М.: Медиа Сфера, 1998.— 352 с.

10. Шилова А.М., Чубаров М.В., Мельник М.В., Рыбкин Т.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X // Рус. мед. журн.: <http://www.rmj.ru>.

11. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of blood cholesterol in adults // JAMA.— 2001.— Vol. 285, N 19.— P. 2486—2497.

12. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report // Circulation.— 2002.— Vol. 106, N 25.— P. 3143—3421.

СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ЧУТЛИВІСТЮ ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ ТА СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

К.М. Амосова, Г.В. Мясников, Л.А. Сидорова

Результати обстеження 121 хворого з есенціальною артеріальною гіпертензією з наявністю синдрому інсулінорезистентності (44 пацієнти) і без такого (77 пацієнтів) свідчать, що метаболічні порушення, незалежно від наявності інсулінорезистентності, мають односпрямований характер і розрізняються не якісно, а кількісно. Порушення вуглеводного обміну в хворих з артеріальною гіпертензією при збереженій чутливості тканин до інсуліну мають прихований характер, виявляються підвищенням рівня фруктозаміну і порушенням толерантності до глюкози за нормального рівня глюкози натще. Порушення ліпідного обміну характерні для 54,4% хворих за наявності інсулінорезистентності і 45,5% пацієнтів зі збереженою чутливістю тканин до інсуліну, найчастіше виявляються дисліпідемією IIa типу за D. Fredrickson (відповідно у 34,1% і 29,9% випадків). Наявність синдрому інсулінорезистентності збільшує виразність дисліпідемії, про що свідчать вищі рівні холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 27,9%) і індексу атерогенності (на 35,1%). Більш виражені порушення ліпідного і вуглеводного обміну у хворих з артеріальною гіпертензією і синдромом інсулінорезистентності поєднуються з ознаками гепатоцитолізу, холестазу, дисфункції нирок.

**THE STATE OF CARBOHYDRATE AND LIPID EXCHANGE IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH PRESERVED INSULIN TISSUE SENSITIVITY
AND INSULIN RESISTANCE SYNDROME**

K.M. Amosova, G.V. Myasnikova, L.L. Sidorova

The results of investigations of 121 patients with essential hypertension with syndrome (44 subjects) and without it (77 subjects) showed that metabolic disturbances independently of the insulin resistance presence or absence have unidirectional character and have qualitative, not quantitative differences. Carbohydrate metabolism imbalance in patients with arterial hypertension with preserved insulin tissue sensitivity have occult character, they manifest in the increase of fructose level and disturbances of glucose tolerance at the normal fasting glucose levels. Lipid exchange disorders are inherent for 54.4% of patients with insulin resistance and 45.5% of patients with preserved insulin tissue sensitivity, they mostly often manifest as D. Fredrickson IIa type dyslipidemia (in 34.1% and 29.9% of cases, accordingly). The presence of insulin resistance syndrome aggravates dyslipidemia giving more high levels of cholesterol of very low density lipoproteins (by 27.9%) and atherogenicity index (by 35.1%). More prominent disturbance of the lipid and carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension and insulin resistance syndrome are combined with signs of hepatocytolysis, cholestasis and renal dysfunction.