

УДК:[616-005.1- 08:616.12- 008.331.1]:615.22

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

Медведев И.Н., Гамолина О.В.

*Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск,  
e-mail: kiso@046.ru*

**В последние годы возрос интерес кардиологов к изучению отдельных компонентов и сочетаний метаболического синдрома. Одним из наиболее частых сочетаний считается комбинация артериальной гипертензии с нарушением толерантности к глюкозе.**

**Артериальная гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе являются во многом взаимообуславливающими состояниями и нередко предшествуют более выраженной патологии – метаболическому синдрому. В связи с этим изучение артериальной гипертензии с нарушением толерантности к глюкозе является актуальной проблемой современной медицины, так как своевременная диагностика и коррекция этого сочетания может снизить инвалидизацию и смертность у данного контингента больных, продлив их жизнь и сохранив работоспособность.**

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, инсулинозависимая вазодилатация

В последние годы возрос интерес кардиологов к изучению отдельных компонентов и сочетаний метаболического синдрома. Одним из наиболее частых сочетаний считается комбинация артериальной гипертензии с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [6]. Предполагается, что основным их связующим звеном является инсулинорезистентность (ИР), что подтверждается большим количеством многоцентровых исследований, указавших, что от 20% до 50% больных АГ имеют НТГ [14].

Еще чаще у больных АГ выявляется гиперинсулинемия как состояние, предшествующее НТГ. Причины частого выявления ИР полностью не ясны. Предполагает-

ся наличие общего генетического дефекта, способствующего развитию АГ у инсулинорезистентных больных [18, 19].

В современных российских и европейских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ [9, 12] особое внимание уделяется определению степени риска. В европейских рекомендациях к факторам, определяющим дополнительный риск, относится абдоминальное ожирение, а в российских – нарушение толерантности к глюкозе. АГ в сочетании с НТГ приводит к развитию комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний,

в основе которых лежит ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, известного в литературе под названиями: метаболический трисиндром, синдром избытка, синдром X, смертельный квартет, метаболический синдром, синдром ИР [17].

Сочетание АГ и НТГ было известно давно. Еще в 1922 г. Георгий Федорович Ланг указывал на связь гипертонической болезни с нарушениями углеводного обмена.

В конце 1980-х годов ряд авторов [14, 15] независимо друг от друга отметили взаимосвязь между развитием у пациентов АГ и ИР.

G. Reaven еще в 1988 г. предположил, что именно ИР является ключевым фактором развития у гипертоников синдрома, включающего гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертонию, названного им «синдром X» [17]. В 1992 г. Naffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности» [15], так как большинство авторов сходятся в мысли о том, что метаболическому синдрому чаще всего предшествует сочетание АГ с НТГ.

Установлено, что в основе понижения чувствительности к инсулину может лежать нарушение способности инсулина подавлять продукцию глюкозы в печени и/или стимулировать захват глюкозы периферическими тканями. Поскольку у здоровых лю-

дей 75-80% глюкозы утилизируется скелетной мускулатурой, то более вероятно, что основной причиной ИР являются нарушения ею инсулинстимулируемой утилизации глюкозы [8]. ИР можно считать основным интегральным механизмом, вокруг которого формируется цепь метаболических и гемодинамических нарушений [8, 16].

До недавнего времени сведения о распространенности ИР были весьма противоречивыми. Исследование Ботния, проведенное в 2001 г. в Финляндии и Швеции с использованием новых критериев диагностики ИР при нормальной толерантности к глюкозе, показало, что ИР встречается у 10% женщин и 15% мужчин [18].

Нарушения, приводящие к ИР, могут происходить на следующих уровнях: рецепторном (аномальный инсулин), рецепторном (снижение количества или аффинности рецепторов), на уровне транспорта глюкозы (снижение количество молекул GLUT4) и пострецепторном (нарушения передачи сигнала и фосфорилирования) [1].

Аномалии молекулы инсулина редки и не имеют клинического значения. Плотность инсулиновых рецепторов может быть снижена у пациентов с ИР из-за отрицательной обратной связи за счет гиперинсулинемии. Чаще у пациентов с ИР наблюдается умеренное снижение количества инсулиновых рецепторов [2].

ИР вызывает негативные изменения в различных тканях. Жировая ткань – одна

из самых инсулинчувствительных тканей [5]. Повышенный уровень инсулина в крови, наблюдаемый при ИР, приводит к ускорению превращения глюкозы в жир, являясь мощным блокатором распада жиров. Наличие ИР способствует ГИ, необходимой для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину. Возникшая ГИ длительное время поддерживает нормогликемию. Развивается порочный круг: ИР – гиперинсулинемия – ожирение – ИР и т.д. [11].

Инсулин усиливает утилизацию глюкозы мышцами, обеспечивая их нормальную работоспособность, способствует переходу аминокислот в клетки и увеличению внутриклеточной концентрации ионов натрия и калия, стимулирует синтез белков и препятствует их распаду, активизирует синтез АТФ, ДНК и РНК [1].

Имеются сведения, что ИР усугубляет степень АГ. Повышение ИР активирует симпатическую нервную систему, приводя к периферической гиперсимпатикотонии. В почках активация  $\beta$ -рецепторов юкстагломерулярного аппарата сопровождается выработкой ренина, задержкой натрия и жидкости. Постоянная гиперсимпатикотония способствует росту артериального давления, нарушению микроциркуляторного русла в скелетных мышцах вначале с физиологической разреженностью микрососудов, а затем и с морфологическим изменением в виде снижения количества функциониру-

ющих капилляров. Уменьшение числа адекватно кровоснабжаемых миоцитов, которые являются главным потребителем глюкозы в организме, ведет к дополнительному нарастанию ИР и гиперинсулинемии, замыкая тем самым «порочный круг» [11].

Инсулин также приводит к стимуляции роста и миграции в интиму артериальных гладкомышечных клеток, усилению продукции ингибитора активатора плазминогена-1, ремоделированию сосудов, ускоряя развитие атеросклероза [10].

Предполагается, что основные дефекты, определяющие ИР, локализованы на пострецепторном уровне. Они неодинаковы у различных больных, но для проявления имеющихся генетических нарушений немаловажное значение имеют приобретенные изменения, в частности ожирение. Необходимо учитывать и способность кортизола значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина, который не только уменьшает инсулинобусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозит ее пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина [5].

Развитие ИР приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и приводит к развитию адаптивной гиперинсулинемии. Именно развитие хронического избыт-

ка инсулина в крови большинство исследователей считают пусковой кнопкой для начала формирования метаболического синдрома. Показано, что помимо прямого влияния на тонус гладких мышц сосудов и активность  $\beta$ -адренорецепторов сосудистой стенки избыток инсулина принимает непосредственное участие в развитии АГ. Предполагается, что инсулин стимулирует захват глюкозы нейронами вентромедиальных ядер гипоталамуса, изменяя функциональное состояние нейронов и уменьшая их тормозное влияние на активные центры симпатической нервной системы в стволе мозга, тормозит освобождение и усиливает захват норадреналина нервными окончаниями [7].

Определенное значение в развитии гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки при АГ имеет стимулирующее влияние инсулина на синтез коллагена. Установлено, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии и количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов у больных АГ с НТГ тесно коррелируют с повышенным уровнем инсулина [5].

Характерные для лиц с АГ ИР и ГИ уменьшают ответ на вазодилаторные и усиливают на вазоконстрикторные воздействия. Они могут быть обусловлены не только изменениями метаболизма и архитектоники сосудистой стенки, но также влияниями на эндотелий сосудов и тромбоциты, сопровождающимися усилением продукции

эндотелина, тромбоксана  $A_2$ , простагландина  $F2_\alpha$  и уменьшением простаглицина [6].

Хорошо известен эффект инсулина на синтез липидов в печени и непосредственно в сосудистой стенке. Его избыток не только усиливает синтез холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, но и существенно тормозит процессы липолиза [3].

Существуют многочисленные исследования, изучающие тонкие механизмы влияния ИР и гиперинсулинемии на уровень артериального давления. В норме инсулин обладает протективным эффектом на сосуды за счет активации фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной оксид азота (NO)-синтазы, высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулинобусловленной вазодилатации. У здоровых людей введение физиологических доз инсулина вызывает вазодилатацию. Однако при хронической гиперинсулинемии и ИР запускаются патофизиологические механизмы, приводящие к АГ [7].

В настоящее время установлены следующие механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии при АГ на АД:

- стимуляция симпатoadреналовой системы;
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов ( $Na^+$ ,  $K^+$

и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой аденозинтрифосфатазы) с повышением содержания внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , уменьшением  $\text{K}^+$ , что ведет к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;

- повышение реабсорбции  $\text{Na}^+$  в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, задержка  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в стенке сосудов с повышением их чувствительности к прессорным воздействиям;

- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления) [16].

Все больше укрепляется мнение, что как раз АГ приводит к снижению периферического кровотока, развитию ИР и НТГ [13]. Некоторые авторы предлагают рассматривать АГ и ИР как параллельные следствия одной общей причины – генетически обусловленного нарушения ионтранспортной функции мембран клеток [4].

Таким образом, АГ и НТГ являются во многом взаимообуславливающими состояниями и нередко предшествуют более выраженной патологии – метаболическому синдрому. В связи с этим изучение АГ с НТГ является актуальной проблемой современной медицины, так как своевременная диагностика и коррекция этого сочетания может снизить инвалидизацию и смертность у данного контингента больных, продлив их жизнь и сохранив работоспособность.

#### Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 208 с.

2. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, №2. – С. 67-71.

3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т.2. – С. 56-60.

4. Диденко В.А. Особенности патогенеза, клинического течения и терапии артериальной гипертензии, ассоциированной с метаболическим синдромом: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2001. – 42 с.

5. Зимин Ю.В. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Терапевтический архив. – 1998. – №10. – С. 15-20.

6. Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Русский медицинский журнал. – 2002. – №10. – С. 486-491.

7. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Международный медицинский журнал. – 2001. – №7(3). – С. 6-10.

8. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. – 2001. – №3. – С. 76-80.

9. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (2-й пересмотр), разработаны комитетом экспертов ВНОК. – М., 2004.

10. Стрюк Р.И., Токмачев Ю.К., Длуская И.Г., Левитская З.И. Функциональное состояние клеточных мембран у больных ГБ с гипер- и нормоинсулинемией // Кардиология. – 1997. – №10. – С. 34-37.

11. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия

- ния // Consilium medicum. – 2002. – №11. – С. 587-590.
12. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, Guidelines Committee // Journal of Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053.
13. Chamontin B., Marre M. Insulin-resistans, hypertension arterielle et prevention cardiovasculaire. Implications therapeutiques // Press Med. – 1997. – Vol. 26. – P. 671-677.
14. De Frouzo P.A., Ferannini E. Insulin resistance: multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerosis cardiovascular disease // Diabetes Care. – 1991. – Vol.14. – P. 173-194.
15. Haffner S.M., Valdes R.A., Hazuda U.P. et al. Prospective analyse of the insulin resistance syndrome (syndrome X) // Diabetes. – 1992. – Vol.41. – P. 715-722.
16. Keane W.M., Donnel M.P., Kasiske B.L., Schmitz P.G. Lipids and the progression of renal disease // J Am Soc Nephrol. – 1990. – Vol. 1. – P. 69-74.
17. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
18. Tripathy D., Carlsson M., Almgren P., Isomaa B. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia study // Diabetes. – 2000. – Vol. 49 (6). – P. 975-80.
19. Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue Their Relation to the Metabolic Syndrome // Endocrine Rev. – 2000. – Vol.21, №6. – P. 697-738.

---

**Рецензенты:**

Жукова Л.А., д.б.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Курского государственного медицинского университета;

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 Курского государственного медицинского университета.

## ARTERIAL HYPERTENSION AND TOLERANCE INFRINGEMENT TO GLUCOSE

**Medvedev I.N., Gamolina O.V.**

*Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, e-mail: kiso@046.ru*

**Last years interest of cardiologists to studying of separate components and combinations of a metabolic syndrome has increased. One of the most frequent combinations the combination of an arterial hypertension with tolerance infringement to glucose is considered.**

**The arterial hypertension and tolerance infringement to glucose are in many respects the interconnected conditions and quite often precede more expressed pathology – to a metabolic syndrome. In this connection studying of an arterial hypertension with tolerance infringement to glucose is an actual problem of modern medicine as timely diagnostics and correction of this combination can lower invalidity and death rate at the given contingent of patients, having prolonged their life and having kept working capacity.**

Keywords: arterial hypertension, insulin resistance, Insulin the caused vasodilatation