

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ
ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Методические рекомендации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела по координации
научно-исследовательской
деятельности МЗ РУз

Даминов Б.Т.

«____» 2009г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного управления
науки и учебных заведений МЗ РУз

Атаханов Ш.Э.

«____» 2009г.

**ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ
ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Методические рекомендации

СОСТАВИТЕЛИ:

1. профессор кафедры подготовки ВОП с эндокринологией для медико-педагогического факультета ТМА, д.м.н. Шагазатова Б.Х.
2. соискатель кафедры подготовки ВОП с эндокринологией для медико-педагогического факультета ТМА, Мухиддина Г.Д.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Список сокращений

АГ - артериальная гипертония
АД - артериальное давление
ГБ - гипертоническая болезнь
ГИ - гиперинсулинемия
ДАД - диастолическое артериальное давление
ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ - индекс массы тела
ИР - инсулинерезистентность
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
МС - метаболический синдром
НТГ - нарушенная толерантность к глюкозе
ОБ - окружность бедер
ОИМ - острый инфаркт миокарда
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ - окружность талии
ПН ЖК-полиненасыщенные жирные кислоты
ПОМ - поражение органов-мишеней
САД - систолическое артериальное давление
СД - сахарный диабет
СЖК - свободные жирные кислоты
СМАД - суточное мониторирование АД
СОАС - синдром обструктивного апноэ во время сна
СНС - симпатическая нервная система
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ТГ - триглицериды
ФР - факторы риска
ХС - холестерин
ЦВБ - церебро-васкулярная болезнь
НО - оксид азота

Ожирение признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) неинфекционной эпидемией нашего времени в связи с его широкой распространностью среди населения, высоким риском развития сердечно - сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью.

По данным ВОЗ около 30% жителей планеты страдают избыточным весом. Из них 16,8% - женщин и 14,9 % - мужчин. Численность людей страдающих ожирением прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

У лиц с ожирением вероятность развития артериальной гипертонии (АГ) на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление (САД) повышается на 4,4 мм рт ст у мужчин и на 4,2 мм рт ст у женщин, как показало Фрамингемское исследование. В целом ряде исследований была выявлена прямопропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. Ожирение I степени увеличивает риск развития СД типа 2 в 3 раза, 11 степени - в 5 раз и III степени - в 10 раз.

Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена, нарушений дыхания во время сна и АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром - "метаболический". Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию по распространённости метаболического синдрома: "Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространённость метаболического синдрома в два раза превышает распространённость сахарного диабета и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%".[1]

За последние 15 лет было проведено более 20 эпидемиологических исследований, посвященных распространённости МС. Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется от 10% в Китае до 24% в США. В большинстве исследований были выявлены общие закономерности, играющие важную роль в развитии МС, такие как возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы (малоподвижный образ жизни, преобладание углеводной диеты), социально-экономический статус.

По данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study среди больных с МС риск развития ИБС оказался в 2,9-4,2 раза выше, смертность от ИБС в 2,6-3,0 раза и все причины смерти в 1,9-2,1 раза выше, по сравнению с пациентами без метаболических нарушений. В другом проспективном исследовании (ARIC study) было показано, что у лиц с метаболическим синдромом (23 % популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще (у мужчин риск составил 1,9 и женщин 1,52) по сравнению с контрольной группой.

Факторы, влияющие на развитие МС

Генетическая предрасположенность

Формирование МС генетически детерминировано. Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 мутаций этого гена.

Существует множество исследований семей, обширных родословных и близнецов, родственники которых страдали СД типа 2. Результаты этих исследований позволили прийти к твердому убеждению, что инсулинерезистентность (ИР) может быть генетически

обусловлена. Гиперинсулинемия (ГИ) и ИР выявлялись у потомков родственников, имевших в анамнезе СД типа 2.

Избыточное питание

Наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС, является избыточное употребление пищи, содержащей жиры и низкая физическая активность. В основе накопления жировых масс в организме лежит переедание животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Кроме того, жиры более калорийны, чем белки и углеводы, 1 грамм жира содержит 9 ккал, тогда как белки и углеводы - по 4 ккал. Поэтому при употреблении жиров организм получает в 2 раза больше калорий, чем при употреблении белков и углеводов при одинаковом объеме пищи.

Синдром обструктивного апноэ во время сна

Данный синдром часто сопутствует метаболическому и в настоящее время сочетание этих состояний принято обозначать как синдром Z. Ожирение - основной фактор риска развития синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС), имеющийся у 50% тучных людей. С другой стороны, если СОАС развивается в связи с наличием других факторов риска (любые причины приводящие к нарушению нормального носового дыхания), МС может быть следствием нарушений дыхания во время сна. При этом в результате хронической гипоксии во время сна отсутствуюточные пики выделения соматотропного гормона, что приводит к развитию ИР. Эффект изменения веса на течение СОАС был широко изучен в клинических исследованиях. Уровень глюкозы натощак и после нагрузки возрастал в зависимости от тяжести СОАС. Чувствительность тканей к инсулину уменьшалась также с увеличением тяжести апноэ. Отношение между СОАС и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) - независимо от ожирения и возраста.

Гиподинамия

Снижение физической активности - второй по значимости после переедания фактор внешней среды, способствующий развитию ожирения и ИР. При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани, и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

Артериальная гипертония

АГ является одним из основных симптомов, объединенных в понятие метаболический синдром. В ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР.

Определение МС

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертонии.

Критерии диагностики МС

Основной признак: центральный (абдоминальный) тип ожирения - окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Дополнительные критерии

- артериальная гипертония ($АД \geq 140/90$ мм рт ст)
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л)
- снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин)
- повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л)
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л)

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критерий является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

Формулировка диагноза при МС

Важным фактором, связывающим ИР с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением углеводного, пуринового обмена и АГ, является ГИ. Определенное время ГИ компенсирует углеводный обмен и поддерживает нормогликемию, что также может "маскировать" признаки нарушения липидного обмена. Этим объясняется в ряде случаев присутствие не всех из перечисленных дополнительных симптомов у больных. Оценить чувствительность к инсулину и уровень инсулина возможно только в хорошо оснащенных клиниках. Результаты исследований установили, что эти показатели с высокой степенью достоверности взаимосвязаны с уровнем ТГ, ХС ЛПВП, ХСЛПНП, мочевой кислоты и АД. ГИ можно рассматривать как предиктор АГ.

АГ может не выявляться на ранних стадиях МС. Таким образом, отсутствие АГ не исключает наличия у пациента с абдоминальным типом ожирения метаболического синдрома.

Отсутствие у больных с МС каких-либо из дополнительных симптомов не дает основания трактовать его как "неполный", или наоборот наличие всех из указанных симптомов нельзя расценивать как "полный" МС. Эти формулировки не имеют под собой никаких патогенетических и клинических оснований. Также неприемлемы определения "компенсированный" и "декомпенсированный" МС, так как они не несут никакой смысловой нагрузки.

Если у больного с типичной картиной МС выявляются признаки атеросклероза или развивается СД типа 2, в таких случаях логично расценивать ситуацию, как МС, осложненный развитием атеросклероза или СД.

Нарушения дыхания во время сна могут развиваться в рамках метаболического синдрома и быть его осложнением, с одной стороны, с другой стороны сам СОАС может приводить к метаболическим изменениям, таким как - ГИ, ИР, НТГ, дислипидемия и способствовать развитию МС.

Диагноз "метаболический синдром" в МКБ - 10 (ВОЗ, 1998) отсутствует. Рубрицированы лишь ЭАГ (ГБ) - код I 10 и ожирение - код E 66.9. В диагнозе может быть либо двойная кодировка (I 10 и E 66.9), в зависимости от превалирования тот или иной код ставится на первое место. В диагностических заключениях описываются все составляющие данного симптомокомплекса.

Так как повышение АД при МС является следствием абдоминального ожирения, ИР и ГИ. АГ при этом состоянии носит вторичный характер и является симптоматической, за исключением случаев, когда гипертоническая болезнь возникала до появления признаков МС.

Диагностика МС на уровне первичного звена здравоохранения (в условиях городских, районных поликлиник)

Метаболический синдром развивается постепенно, и длительное время протекает без явной клинической симптоматики. Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному перераспределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса (тип "яблоко"), в отличие от гиноидного (типа "груша") с отложением жира в области бедер и ягодиц.

У больных с подобным типом ожирения часто, до 70% может присутствовать СОАС, о котором сами больные могут не знать. Больной может отмечать только наличие храпа. Врач поликлиники может заподозрить наличие нарушений дыхания во время сна с помощью простого опроса пациента. К основным клиническим проявлениям СОАС относятся:

1. указания на остановки дыхания во время сна;
2. громкий или прерывистый ночной храп;
3. учащенное ночное мочеиспускание;
4. длительное (более 6 мес.) нарушение ночного сна;
5. дневная сонливость;
6. ожирение;
7. АГ, особенно вочные и утренние часы.

Наличие положительного ответа на 1-й или 3-х положительных ответов с 2 по 7 вопросы требует детального, в том числе ринологического исследования и направления больного в специализированный стационар для проведения полисомнографического исследования.

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни, наследственности и провести дополнительные исследования. Это может иметь значение не только для диагностики МС, оценки прогноза, но и при определении тактики лечения.

Рекомендуемые исследования:

- Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления индекса массы тела (ИМТ).
- Наиболее простой метод косвенного определения абдоминального типа ожирения состоит в антропометрическом измерении ОТ.
- Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы - пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).
- Определение в крови показателей липидного обмена (общего холестерина и триглицеридов).
- Определение уровня мочевой кислоты.
- Измерение уровня артериального давления методом Короткова.

Опрос больного для выявления скрытых нарушений дыхания во время сна (см. опросник)

Методы диагностики метаболического синдрома

Выявление ожирения

Взвешивание производится на стандартизованных весах. Во время взвешивания на пациенте не должно быть тяжелой одежды и обуви. Пациентов следует взвешивать каждый раз в сходной одежде и примерно в одно и то же время дня.

Расчет индекса массы тела

ИМТ (индекс Кетле) определяется по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{ВЕС (кг)}/\text{рост (м)}^2$$

По показателю ИМТ можно определить степень ожирения и степень риска сердечно - сосудистых осложнений. (Таблица 1)

Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997).

Типы массы тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	40	Чрезвычайно высокий

Измерение окружности талии и бедер

Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение окружности талии (ОТ).

ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точной измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она обязательно должна находиться на уровне пупка. Мерную ленту следует держать горизонтально.

Показатель ОТ в некоторых исследованиях применяется как самостоятельный признак абдоминального ожирения и косвенный признак ИР. Показатель ОТ отражает высокодостоверные взаимосвязи абдоминального типа ожирения со снижением чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемией и артериальной гипертонией.

При ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения.

Изолированный показатель ОБ значимой информации не несет.

Более точное определение массы абдоминального жира возможно при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Выявление артериальной гипертонии

АГ является одним из симптомов, составляющих МС. У больных с метаболическими нарушениями АГ имеет свои особенности: более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением вочные часы и повышенную вариабельность по сравнению с больными ГБ без метаболических нарушений.

АГ можно выявить путем офисного измерения АД по методу Короткова либо методом суточного мониторирования АД.

Правила измерения АД:

1. АД в положении сидя измеряют утром в одно и то же время при каждом визите
2. АД нужно измерять на одной и той же руке, используя точно откалибранный тонометр; необходимо применять манжетку соответствующего размера и отмечать использование манжетки иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД
3. Пациент должен сидеть в кресле, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца; перед измерением АД пациент должен отдыхать в кресле не менее 5 минут
4. Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере в течение 30 минут, предшествующих измерению АД
5. Повторное измерение АД производится через 3 - 5 минут. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будет менее 5 мм рт.ст. - производится третье измерение АД и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.
6. Если различие диастолического АД при первых двух измерениях составит более 5 мм рт.ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.
7. При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках как стоя, так и сидя.

Манжетку для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого показателя на руках. Она подбирается соответственно размеру руки и должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Стандартная манжетка должна быть шириной 13-15 см и длиной 30-35 см. Имеются также манжетки большего и меньшего, чем стандартный размеров. Нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. При несоблюдении этих условий показатели измерений могут быть искажены - повышенны, либо понижены.

Офисное измерение АД не позволяет оценить особенности суточного профиля АД. Кроме того, применение только этого метода в ряде случаев может приводить к гипердиагностике, в связи с существованием феномена "белого халата".

Методика суточного мониторирования АД (СМАД) позволяет тщательно изучить суточный профиль АД, вариабельность, степень ночных снижений и утренних подъемов АД. У пациентов с МС при нормальных дневных показателях АД возможно отсутствие его адекватного снижения вочные часы, что является характерным для данной категории больных. Эти данные можно получить только с применением СМАД.

Интервалы измерений в дневные часы должны составлять 15 минут, а вочные часы - 30 минут (рекомендации ОНК В1 1997г). Именно при соблюдении таких интервалов результаты будут статистически достоверны. Устанавливать монитор необходимо в утренние часы. Исследование должно продолжаться 26 -28 часов. Его целесообразно проводить в течение обычного рабочего дня и для сравнения в течение выходного дня. Пациент должен вести дневник, в котором будут отражены его действия, периоды отдыха и сна, жалобы. Данные СМАД можно анализировать при наличии 85% успешных измерений. Нормальными

значениями АД для периода бодрствования приняты 135/ 85 мм рт.ст., а для периода сна - 120/70 мм рт ст. Допустимая степень снижения АД вочные часы составляет 10 -20%. Различные приборы для измерения СМАД имеют свою программу обработки результатов. Существуют стандартные и дополнительные показатели СМАД.

К стандартным показателям СМАД относятся:

- средние, максимальные и минимальные показатели САД, ДАД, пульсового АД, частоты сердечных сокращений за сутки, в дневные иочные часы;
- показатели нагрузки давлением (индекс площаи, индекс времени, индекс измерений) в разные периоды суток ;
- вариабельность САД, ДАД, пульсового АД и частоты сердечных сокращений в разное время суток ;
- суточный индекс, характеризующий степень ночного снижения АД

Методы диагностики СОАС

Наиболее ценную диагностическую информацию позволяет получить **полисомнографическое исследование (ПСГ)**. В классической форме ПСГ представляет собой продолжающуюся в течение всего периода ночного сна регистрацию:

1. электроэнцефалограммы (ЭЭГ);
2. электроокулограммы (ЭОГ),
3. подбородочной миограммы;
4. электромиограммы передних большеберцовых мышц;
5. объемной скорости рото-носового воздушного потока;
6. дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки
7. положения исследуемого;
8. насыщения крови кислородом (SaO_2);
9. ЧСС;
10. ЭКГ;
11. храпа.

В более простом варианте достаточную, для постановки диагноза и установления степени тяжести СОАС позволяет получить **кардиореспираторное мониторирование**. Данное исследование проводится так же в течение всего периода ночного сна, однако без оценки ЭЭГ и ЭОГ, то есть без учета стадий и особенностей сна. В этих случаях может помочь видеонаблюдение для уточнения времени сна и бодрствования. Эти обследования могут быть дополнены суточным мониторированием АД и/или ЭКГ.

Степень тяжести СОАС устанавливают на основе данных полисомнографии.

Критериями степени тяжести служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за один час ночного сна. Принято выделять три степени тяжести течения СОАС: 1) легкое течение (от 5 до 15 приступов в час); 2) течение средней тяжести (от 15 до 30 приступов) и 3) тяжелое течение (более 30 приступов). Кроме того, на степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна.

Существует и другая классификация степени тяжести СОАС, приводимая ниже, на основе индекса апноэ - гипопноэ. (Таблица 2)

Таблица 2. Классификация тяжести СОАС.

Типы массы тела	Индекс (количество эпизодов в час)	
	апноэ	гипопноэ

Легкая форма	5-9	10-19
Умеренно тяжелая форма	10-19	20-39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

Методы диагностики ИР

Существуют прямые и непрямые методы оценки действия инсулина.

Непрямые методы направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина. К ним относятся: пероральный глюкозотolerантный тест (ПГТТ), внутривенный глюкозотolerантный тест (ВВГТТ).

При проведении прямых методов осуществляется инфузия инсулина и оцениваются его эффекты на метаболизм глюкозы. К ним относятся: инсулиновый тест толерантности (ИТТ), эугликемический гиперинсулинемический клэмп тест (ЭГК), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ).

ПГТТ - самый простой способ определения нарушения чувствительности тканей к инсулину. Методика проведения теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после приема внутрь пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Определение уровня плазменной концентрации инсулина широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. Оценивается уровень инсулина как натощак, так и после нагрузки глюкозой. Значимая ИР приводит к возрастанию плазменных показателей инсулина. В ряде исследований для оценки действия инсулина используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак, а также инсулиновоглюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

Инсулин - модифицированный тест толерантности к внутривенно вводимой глюкозе (ВВГТТ).

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с пероральным глюкозотolerантным тестом заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. Кроме того, ВВГТТ - динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина. В отличие от эугликемического гиперинсулинемического "клэмп" - теста ВВГТТ позволяет оценить обе фазы секреции инсулина. К недостаткам метода ВВГТТ относится сложность его выполнения: требуется два внутривенных доступа, пробы крови забираются часто (15 раз) в течение длительного времени (3 ч.).

Методика проведения теста:

Проведение теста начинают в период с 8.30 до 9.00 часов утра после 30 минут отдыха в положении лежа. Во время проведения теста пациенты должны находиться в расслабленном состоянии, исключается курение, прием пищи и воды, физические нагрузки. Тест проводится не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

В стерильных условиях устанавливают два кубитальных венозных катетера. В один из них с целью стимуляции эндогенной секреции инсулина болясно вводят 40% раствор глюкозы в течение 2-х минут из расчета 0,3 гр/кг массы тела с последующим частым (15 раз за 3 часа) забором крови для определения уровней глюкозы, инсулина и С-пептида. На 20-ой минуте от введения глюкозы внутривенно болясно вводят инсулин короткого действия из расчета 0,03 Ед/кг массы тела. Схема забора крови: -10,-5, 2, 4, 8, 19, 22, 25, 27, 30, 40, 50, 70, 90 и 180 минут (за 0 точку принимают время введения глюкозы). Образцы крови центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 30 минут.

Для интерпретации полученных результатов используется модель, предложенная Bergman и соавторами. За нормальную чувствительность к инсулину принимались значения индекса $SI = 4,0 \times 10^{-4} - 8,0 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1} (\text{мкЕдмл})^{-1}$.

Общепризнано, что "золотым стандартом" для определения чувствительности тканей к инсулину является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмпа (clamp). В его основе лежит прерывание физиологической взаимосвязи уровня глюкозы и инсулина в организме путем контролируемого поддержания концентрации глюкозы в крови на заданном нормо- или гипергликемическом уровне. Методика проведения этого теста представляет собой постоянную

внутривенную инфузию инсулина со скоростью 1 МЕ /мин на 1 кг массы тела и повторные инфузии глюкозы. При этом каждые 5 минут определяют уровень глюкозы крови для определения необходимой скорости ее инфузии, требуемой для поддержания эугликемии. Через определенный период времени, но не менее 120 минут, устанавливается равновесие, когда скорость инфузии глюкозы равна ее периферической утилизации. В настоящее время это делается с помощью компьютерной программы PACBERG, встроенной в специальную систему для инфузий (Биостатор).

Техника ЭГК по сравнению с другими описанными методиками имеет ряд преимуществ: возможна точная количественная оценка индекса чувствительности к инсулину Si в условиях стабильного уровня гликемии, корректное сравнение показателей у различных групп больных, что делает возможным дифференцированно изучать влияние различных концентраций инсулина и глюкозы на состояние чувствительности к инсулину. Недостатки метода определяются его сложностью, дороговизной, необходимостью наличия специальной технической поддержки и обученного персонала. Кроме того, создаваемые экспериментом условия не являются физиологичными. В связи с этим его широкое применение в современных клинических и эпидемиологических исследованиях оказывается невозможным и ограничивается рамками специальных научных исследований.

Выявление нарушений углеводного обмена

Нарушенная толерантность к глюкозе определяется концентрацией глюкозы в крови в диапазоне между нормальными и характерными для СД значениями, полученными в ходе проведения ТТГ. НТГ, вероятно, можно отнести к преддиабетическому состоянию, хотя не всегда при этом развивается СД.

Для выявления нарушений углеводного обмена применяется определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы - или пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ).

Для диагностики нарушений углеводного обмена необходимо учитывать одновременно оба показателя ТТГ - уровень глюкозы в крови натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой. Это позволит повысить выявляемость СД и НТГ.

Таблица 3. Критерии диагностики СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

Концентрация глюкозы (ммоль/л)			
	Цельная кровь	Плазма	
	Венозная	Капиллярная	Венозная
Норма			
Натощак	3,3-5,5	3,3-5,5	4,0-6,1
через 2 ч после ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
Сахарный диабет			
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
через 2 часа после ГТТ или через 2 часа после приема пищи (постпрандиальная гликемия)	≥10,0	≥11,1	≥11,1
случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи	≥10,0	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе			
Натощак (если определяется)	<6,1	<6,1	<7,0
Через 2 часа после ГТТ	6,7-10,0	7,8-11,1	7,8-11,1
Нарушенная гликемия натощак			
Натощак	≥5,6 <6,1	≥5,6 <6,1	≥6,1 <7,0
Через 2 часа (если определяется)	<6,7	<7,8	<7,8

Выявление нарушений липидного обмена

Дислипидемия является одним из основных и наиболее часто встречающихся у пациентов с МС диагностических критерии этого синдрома.

Всем пациентам необходимо проводить определение содержания в крови уровней общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Это поможет не только выявить наличие дислипидемии, но и оценить тип нарушений липидного обмена, что необходимо для уточнения прогноза заболевания и определения необходимости и тактики лечения. Для больных с МС, как уже было сказано, наиболее

характерными нарушениями показателей липид-транспортной системы является гипертриглицеридемия, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП. Гиперхолестеринемия может быть непостоянным признаком нарушения липидного обмена при МС.

Таблица 4. Оптимальные значения липидных параметров плазмы (Европейские рекомендации III пересмотра 2003 г.).

Липидные параметры	Значения в ммоль/л
ОХС	<5,0 (<4,5*)
ХС ЛПНП	<3,0 (<2,5*)
ХС ЛПВП	>1,0 (у муж.); 1,2 (у жен.)
ТГ	<1,77
(ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП	4

*Оптимальные значения для больных ИБС, атеросклерозом периферических и сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, а также СД типа 2.

Дифференциальная диагностика МС

Абдоминальный тип жирения, АГ и нарушения метаболизма углеводов и жиров, характерные для МС, наблюдаются также при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Даже внешний вид пациентов с МС и болезнью Иценко-Кушинга зачастую идентичен, что требует проведения дифференциального диагноза именно с этим заболеванием.

Для проведения дифференциальной диагностики с тем или иным эндокринным заболеванием, протекающим со сходной с МС симптоматикой необходимо использовать дополнительные методы исследования.

Компьютерная томография (КТ) надпочечников позволит установить или исключить первичную патологию надпочечников.

КТ или ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМР) гипофиза позволит судить о его функционально - структурном состоянии и установить наличие или отсутствие микро- или макроаденом гипофиза.

Для болезни Иценко-Кушинга характерно наличие опухоли гипофиза и двусторонняя гиперплазия надпочечников. Синдром Иценко-Кушинга может быть обусловлен односторонним поражением надпочечников (кортикостерома, аденокарцинома коры надпочечников).

Дополнительную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать гормональные методы исследования. С этой целью определяют содержание в крови кортизола, альдостерона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и т.д.

У пациентов с МС также может наблюдаться небольшое повышение уровней кортизола, пролактина, ТТГ, АКТГ, но при первичной эндокринной патологии превышение концентрации этих гормонов будет в десятки и сотни раз больше нормальных значений.

При подозрении на наличие альдостеромы определение содержания альдостерона и ренина окажет помощь в дифференциальной диагностике.

Выявлению феохромоцитомы будет способствовать, наряду с КТ надпочечников и парааортальной области, исследование катехоламинов в крови и моче и ванилилминдальной кислоты (ВМК) в моче, особенно в период после гипертонического криза.

Не часто удается выявить органическую причину ожирения, лишь у 1 из 1000 пациентов можно обнаружить заболевание, приводящее к повышению массы тела. Тем не менее,

тщательное обследование пациентов для выявления возможной причины ожирения необходимо, так как это в значительной степени влияет на тактику лечения

Основные принципы лечения метаболического синдрома

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

Главными целями лечения больных ожирением следует считать:

- снижение массы тела,
- нормализация ночного дыхания
- достижение хорошего метаболического контроля,
- достижение оптимального уровня АД,
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений

Основными звеньями патогенеза МС и его осложнений являются ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном итоге определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышения физической активности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни. Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат, в то же время необходимы значительные усилия со стороны врачей и самого больного, так как проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно потому, что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. Снижение массы тела и, особенно, массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции веса тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения необходимо помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия.

Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидного обмена. Важным условием терапии, направленной на улучшение

углеводного и липидного обмена является достижение целевых уровней глюкозы и липидов, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку как уже говорилось ранее, она может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. При этом необходимо учитывать влияние того или иного антигипертензивного препарата на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться лекарственные средства, по крайней мере, нейтрально действующие на обменные процессы, еще лучше, если они будут обладать свойствами снижать ИР и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД - менее 140/90 мм рт ст (и для больных СД - менее 130/80 мм рт ст), так как именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

Немедикаментозное лечение ожирения

Для улучшения клинического статуса пациентов с АГ и ожирением необходимо снижать вес до "идеальных" показателей. Достаточно уменьшить его на 5 - 10 % от исходного. Быстрая же потеря веса, наоборот, может явиться определенным стрессом для организма и иметь печальные последствия.

Немедикаментозные мероприятия по снижению веса включают в себя:

- умеренно гипокалорийную диету,
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек,
- ведение дневника питания,
- физические упражнения.

Основным и наиболее физиологичным методом лечения является рациональное питание. Понятие "рациональное питание" включает в себя не только употребление "полезных" и исключение "вредных" продуктов, рациональный режим приемов пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в процессе каждого приема пищи.

Особое внимание рациональному питанию должны уделять не только лица уже страдающие ожирением, но и те, у кого имеется наследственная предрасположенность к ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертонии и атеросклерозу. В этом случае правильное питание будет служить средством профилактики развития этих заболеваний.

Ни в коем случае нельзя допускать голодания. Это неприемлемый способ лечения ожирения. При голодании клетки тканей человека не получают глюкозу - основной источник энергии и переходят на альтернативный источник питания - жиры. В результате распада собственных жировых депо происходит накопление свободных жирных кислот, а их избыток распадается с образованием кетоновых тел.

Необходимо рекомендовать такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода и снижения настроения и ухудшения самочувствия.

Краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса не оправдали себя. Нельзя резко ограничивать калорийность на короткий срок, т.к. это не помогает изменить стереотип питания, а способствует компенсаторному снижению скорости основного обмена и, следовательно, быстрой прибавке веса после

прекращения данного диетического режима, что ведет к низкой комплаентности больных. Чтобы повысить приверженность пациентов к лечению, нужно ставить реально достижимые цели.

Для составления сбалансированной диеты нужно рассчитать количество калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. И из расчета суточной нормы калорий можно составить меню на весь день. При этом можно употреблять продукты с учетом привычных пристрастий, но менять соотношение "вредных" и "полезных" продуктов согласно имеющимся рекомендациям.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно рассчитать скорость основного обмена, в зависимости от пола, возраста и массы тела:

1. Расчет скорости основного обмена:

Женщины 18-30 лет: $0,0621 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,0357$

31-60 лет: $0,0342 \times \text{реальная масса тела в кг} + 3,5377$

> 60 лет: $0,0377 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,7545$

Мужчины 18-30 лет: $0,0630 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,8957$

31-60 лет: $0,0484 \times \text{реальная масса тела в кг} + 3,6534$

>60 лет: $0,0491 \times \text{реальная масса тела в кг} + 2,4587$

Полученный результат умножают на 240.

2. Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на физическую активность:

Скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле (№1), следует умножить на коэффициент, отражающий физическую активность:

1,1 (низкая активность)

Скорость основного обмена 1,3 (умеренная активность)

1,5 (высокая активность)

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий с учетом физической активности, рассчитанную индивидуально.

Для того, чтобы постепенно, без вреда для здоровья снизить вес нужно уменьшить калорийность пищи на 500-600 ккал в сутки, т.е., из числа полученного из формулы №2, вычесть 500-600 ккал.

Пример:

Женщина, 35 лет, вес - 100 кг, работа связана с высокими физическими нагрузками.

$$\begin{array}{rclclcl} 1. & 0,0342 & \times & 100 & \text{кг} & + & 3,5377 \\ & 6,9577 \times 240 = 1669,8 \sim 1670 & & & & & \\ 2. & 1670 \times 1,5 = 2505 \text{ ккал} & & & & & \\ 3. & 2505 - 500 = 2005 \text{ ккал.} & & & & & \end{array}$$

Для того чтобы женщине, в приведенном примере постепенно снизить вес, суточная калорийность ее рациона не должна превышать 2005 ккал.

Основной источник калорий - **жиры**, причем, растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее "вредные". На долю жиров должно приходиться не более 30% от

общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров - до 10% и растительных - до 20%.

Углеводы - основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным сахарным диабетом. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50%.

Белки - это главный "строительный материал" для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет 15 - 20% суточного рациона.

Для тех пациентов, которые не хотят считать калории можно предложить более легкий способ снизить потребление жиров. Следует произвести замену продуктов с высоким содержанием жиров и калорий на обезжиренные и низкокалорийные.

Поскольку неправильное пищевое поведение и привычки у пациентов с ожирением формируются десятками лет, менять их нужно постепенно, в течение длительного времени. Безвредным для здоровья принято считать потерю веса на 2-4 кг в месяц.

Самостоятельно больные ожирением не в состоянии справиться с такими задачами. Большая роль в помощи пациенту отводится лечащему врачу. Однако и сам пациент должен занимать активную позицию, стремиться изменить образ жизни. Необходимо обучение больных, при этом очень важно установление партнерских отношений между врачом и пациентом. Для того, чтобы заинтересовать пациента, врач должен помочь понять ему природу его заболевания и объяснить какую опасность для здоровья и жизни оно представляет. Кроме того, пациент должен осознать, что качество и эффективность самоконтроля могут значительно снизить материальные затраты на лечение.

Для достижения успеха в работе с пациентами необходимо войти к ним в доверие отношения и ни в коем случае не осуждать, так как больные очень часто страдают от чувства стыда, связанного с перееданием. Пациенты должны быть уверены, что врач разделяет их веру в способность справиться с поставленной задачей.

Изменить пищевое поведение пациенту помогает ведение дневника питания. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона, формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания. Кроме того, ведение дневника помогает врачу оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пищи, что позволяет корректировать диету.

До начала работы над изменением своего питания и в процессе приобретения навыков рационального питания пациент должен по крайней мере 1 раз в неделю описать каждый свой прием пищи за весь день - время приема, количество порций и наименование продуктов. Затем самому, а лучше с помощью врача проанализировать свои записи. Ведение дневника питания помогает понять больному ошибки в выборе продуктов и их количестве.

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как важную часть программы по снижению массы тела. Было показано, что повышение физической активности не только способствует большей потере веса, но и позволяет сохранить достигнутый результат.

Перед тем как начать занятия и выбрать вид физических упражнений, пациенту необходимо посоветоваться с врачом. Физические нагрузки и упражнения должны приносить удовольствие больному и хорошо переноситься. Если по состоянию здоровья врач запрещает пациенту заниматься аэробикой и шейпингом это не значит, что нельзя увеличить физическую активность. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить физическую активность - это ходьба. Причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Например, один час ходьбы сжигает 400 ккал, а бег трусцой 20-30 минут лишь

250 - 375 ккал. Физическая активность может заключаться в играх, прогулках, работе в саду или занятиях спортом, например, плаванием. Врачу необходимо выяснить предпочтения пациента и исходя из этого рекомендовать ему тот или иной вид физической нагрузки.

Лечение больных с ожирением и нарушениями дыхания во время сна

В отдельном ряду стоят специальные методы лечения больных с обструктивными нарушениями дыхания во время сна. Прежде всего, в зависимости от выраженности СОАС необходимо определить объем лечебных мероприятий. У больных с легкой и средней степенью выраженности нарушений дыхания во время сна возможны мероприятия направленные на обеспечение свободного носового дыхания. С этой целью могут быть использованы различные упражнения для уменьшения храпа и повышения тонуса мышц верхних дыхательных путей, а также позиционное лечение (создание правильного положения головы по отношению к туловищу) и использование различных средств (тонизирующие капли и др.), в том числе внутривенных приспособлений.

Обеспечение свободного носового дыхания. Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, невозможно, прежде всего в связи с тем, что ко всем подобным средствам быстро развивается рефрактерность. Поэтому для обеспечения свободного носового дыхания обычно используют механические приспособления. Наиболее хорошо проверенное и эффективное из подобных приспособлений - нозовент (Nozovent), эластичная пластиинка, закрепляемая на внутренних поверхностях ноздрей и расширяющая их. Применение подобных приспособлений у больных с органическими заболеваниями полости носа неэффективно и таким больным показано хирургическое лечение.

На протяжении многих десятилетий пытались применять и механические приспособления, препятствующие коллапсу дыхательных путей (назофарингеальная воздуховодная трубка, внутривенные языкоодержатели, фиксаторы нижней челюсти и т. п.), но все эти приспособления оказались или плохо переносимыми больным, или малоэффективными.

Попытки лечения СОАС медикаментозными средствами (трициклическими антидепрессантами, гестагенами, кислородом, налоксоном, фтороксетином, стриптином, аспирином, физостигмином) не дали стабильных и надежных результатов. Оксигенотерапия иногда дает хороший эффект, но у больных с гиперкапнией может привести к противоположному результату.

Хирургическое лечение показано больным, у которых "привычный" храп или СОАС обусловлены анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей (заднего нёба, язычка, миндалин), искривлением носовой перегородки и т. п. В случае сомнений в точности анатомического диагноза прибегают к дополнительным методам исследования (МРТ и КТ). Критерием непосредственной эффективности хирургического лечения считают снижение ИАГ по меньшей мере на 50%. Однако эффект операций далеко не всегда оказывается стойким. Наиболее частое раннее осложнение хирургического лечения - отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности с характерной для больных с СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеостомия. К 1990 г. было зарегистрировано 16 случаев смерти, связанной с операциями по поводу "привычного" храпа и СОАС. Наиболее грозное позднее осложнение - развитие спаечного стеноза носоглотки. Устранить стеноз крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу "привычного" храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением специалиста-оториноларинголога.

Основной метод лечения больных с СОАС - создание положительного давления воздуха в дыхательных путях, был предложен в 1981 г. С. Е. Sullivan и соавт. Принцип метода - расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующим их спадению.

На английском языке метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, т. е. постоянное положительное давление в дыхательных путях); этот термин применяют и в отечественной литературе.

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надетую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4,0-20 мм вод. столба. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию увлажнение и подогрев воздуха и автоматически создают оптимальный уровень лечебного давления (APAP). Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается постепенным (в течение 10-45 минут) повышением давления, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP).

Медикаментозное лечение ожирения

Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой программы по снижению веса, однако, часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив вес поддержать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показанием к их применению является наличие:

1. ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ или
2. ИМТ $\geq 27 \text{ кг}/\text{м}^2$, в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа и наличием факторов риска сердечно - сосудистых осложнений (дислипидемия, АГ и СД типа 2).

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на: группы препаратов центрального действия, периферического действия и различного действия (гормон роста, андрогены).

Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, зачастую приводящих к гибели больных, наиболее тяжелым из которых являлось возникновение тяжелой легочной гипертонии. Эти эффекты возникали, как правило, вследствие системного действия данных лекарственных средств.

Поэтому преимущественно должны назначаться препараты периферического действия, не обладающие системными эффектами.

Препараты, влияющие на инсулинерезистентность

Одним из проявлений МС является гипергликемия натощак и/или НТГ. Результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS убедительно доказали важную роль гипергликемии, особенно постпрандимальной, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности у больных с НТГ. С другой стороны, адекватный контроль гликемии существенно снижал у этих больных сердечно-сосудистый риск [6,7].

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или гипергликемии натощак, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен (бигуаниды, тиазолидиниды, ингибиторы альфа-глюкозидаз).

Таблица 5. Целевые уровни глюкозы крови, определяемой в венозной плазме.

Организация	НbA1%	Глюкоза натощак	Постпрандиальная глюкоза
IDF-Europe	≤6.5	≤6.0	≤7.5
IDF-Europe - International Diabetes Federation			

Согласно целевой программе "Сахарный диабет" в капиллярной крови: целевой уровень глюкозы натощак $< 5,5$ ммоль/л, постпрандиальный уровень $< 7,5$ ммоль/л.

Бигуаниды

Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина. В настоящее время применяется единственный препарат этого класса - метформин, так как было доказано, что он обладает минимальным риском развития лактатацидоза.

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении. Это относится не только к больным СД, но и к пациентам с нормогликемией. Повышение чувствительности тканей к инсулину в результате терапии метформином, уменьшает ГИ, способствует снижению массы тела, уровня АД и улучшению функции эндотелия сосудов у больных ожирением и АГ.

Наряду с действием метформина на углеводный обмен, он оказывает и благоприятное влияние на липидный обмен. Восстановление чувствительности гепатоцитов к инсулину приводит к снижению продукции в печени ХС ЛПОНП, следствием чего является снижение уровня ТГ.

Результаты исследования DPP (Diabetes Prevention Program) с участием 3234 пациентов с высоким риском развития СД типа 2 установили, что прием метформина снижал частоту развития СД типа 2 на 31% по сравнению с плацебо. [8]

Среди побочных эффектов метформина, таких как диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза, но при применении метформина риск развития лактатацидоза минимален - в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Необходимо учитывать все противопоказания к назначению метформина. К ним относятся гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

Метформин принимают по 500-850 мг 1 - 3 раза в день под контролем глюкозы крови.

Акарбоза

Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР, является акарбоза - представитель класса ингибиторов альфа-глюкозидаз.

Исследование STOP-NIDDM, наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ[9]. Главным итогом исследования STOP - NIDDM явилось то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, инфаркта миокарда на 91%, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события на 49%. Результаты Российского исследования АПРЕЛЬ продемонстрировали, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска - избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ [10].

Механизм действия акарбозы - обратимая блокада альфа-глюкозидаз (глюкомилазы, сахоразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли - и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов,

вследствие чего предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Обычно первые 10 -15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в день непосредственно перед или вовремя еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день с учетом переносимости. Подобная тактика назначения акарбозы позволяет предотвратить или уменьшить желудочно - кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Акарбозу не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы - относительно новый класс препаратов, действие которых направлено на снижение ИР в тканях, главным образом мышечной и жировой. Тиазолидиндионы являются высокоафинными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором (PPAR) типа гамма. Ядерные рецепторы семейства PPAR стимулируют транскрипцию значительного числа генов. PPARгамма играют важную роль в липидном метаболизме, процессах утилизации глюкозы, формировании инсулинрезистентности, образовании пенистых клеток и атерогенезе, а также в развитии СД и ожирения. Агонисты PPAR-гамма тиазолидиндионы повышают чувствительность тканей к инсулину, что сопровождается снижением уровней глюкозы, липидов и инсулина в сыворотке крови. Клиническая эффективность препаратов этой группы в контроле гипергликемии как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином и другими сахаропонижающими препаратами подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [11]. В отличие от других пероральных сахаропонижающих препаратов, применение тиазолидиндионов не сопровождается повышением риска гипогликемии и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [12]. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфичные побочные эффекты: периферические отеки и повышение массы тела [13]. В связи с этим, назначение тиазолидиндионов пациентам с сердечной недостаточностью должно быть крайне осторожным. В случае, если у больного имеется СН I-II функциональных классов по NYHA, лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных дозировок: для розиглитазона - 2 мг, для пиоглитазона - 15 мг. Последующее увеличение дозировок должно проходить под контролем массы тела и симптомов СН. У больных с СН III-IV функциональных классов по NYHA от терапии тиазолидиндионами следует воздержаться.

Гиполипидемическая терапия МС

Дислипидемия (ДЛП) является одним из основных признаков МС и факторов риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинзависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально, с учетом не только уровней ХС и ТГ, но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее факторов риска. У пациентов с ИР предпочтительнее использовать все возможности для первичной профилактики атеросклероза, так как, базируясь только на принципах вторичной профилактики, когда уже существует ИБС, невозможно добиться большого успеха в увеличении выживаемости таких больных. У больных с МС и гиперлипидемией необходимо проводить градацию риска сердечно-сосудистых осложнений по системе SCORE. При риске более 5% рекомендовано более интенсивное вмешательство с назначением статинов, фибраторов для достижения строгих целевых уровней показателей липидного обмена. Больным с МС в связи с высоким риском возникновения ИБС необходимо такое же снижение уровня ХСЛПНП, как и больным с установленным диагнозом ИБС.

Статины

В настоящее время гиполипидемическими препаратами выбора в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний больных с МС являются статины. Их широкое применение при лечении дислипидемии у этой категории больных оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов и хорошо переносятся больными. Они не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами. Кроме того, как показали результаты ряда Российских исследований статины способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину [14,15].

Лечение статинами назначают с небольших доз, постепенно титруя дозу до достижения целевых уровней показателей липидного обмена. Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспептические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. В 0,5-1,5% случаев отмечается повышение печеночных ферментов в крови. Превышение уровня верхней границы нормы в 3 раза хотя бы одного из печеночных ферментов является основанием для прекращения лечения. Через некоторое время, когда ферменты снижаются до нормальных значений лечение можно возобновить, применяя меньшие дозы, либо назначить другой статин. В 0,1-0,5% случаев на фоне терапии статинами наблюдаются миопатии и миалгии. Самым опасным осложнением при приеме статинов является рабдомиолиз или распад мышечной ткани, что сопровождается повышением КФК более, чем в 10 раз и потемнением цвета мочи из-за миоглобинурии. При подозрении на развитие рабдомиолиза применение статинов следует немедленно прекратить.

Фибраторы

Способность фибраторов снижать уровень ТГ, повышать уровень ХСЛПВП, повышать активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при МС. Результаты многочисленных исследований показали, что применение фибраторов снижает содержание общего холестерина на 20-25%, ТГ на 40-50% и повышает ХС ЛПВП на 10-15%, что значительно снижает риск инфарктов, инсультов и смерти, связанной с ИБС [16]. В исследовании у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ИБС было показано, что применение безафибрата на 30% снижало риск развития СД [17]. Фенофибратор снижает уровень липопротеина А, который является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, препарат оказывает антиагрегантное действие, снижает уровень фибриногена до 23% и улучшает функцию эндотелия сосудов. Препарат назначается 1 раз в день в дозе 200мг. Фибраторы хорошо переносятся, однако в 5-10% случаев могут возникать диспептические расстройства в виде запоров, диареи, метеоризма. Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраторы при желчно-каменной болезни.

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота оказывает сходное с фибраторами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с ИР в связи с возможностью этого препарата снижать толерантность к глюкозе, повышать уровень мочевой кислоты и усугублять ИР. Тем не менее, в некоторых случаях при неэффективности других комбинаций допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле глюкозы крови.

Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении дислипидемии у больных с МС, так как могут вызывать нежелательное повышение ТГ у таких пациентов.

Антигипертензивная терапия

АГ при МС является не только симптомом заболевания, но и одним из важнейших звеньев патогенеза данного симптомокомплекса наряду с гиперинсулинемией. Согласно "Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ", разработанными экспертами ВНОК (2004г) целевыми уровнями АД для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт ст, при наличии СД - не выше 130/80 мм рт ст.

Особенности патогенеза АГ при МС определяют показания и противопоказания к назначению тех или иных классов антигипертензивных препаратов или отдельных их представителей.

Мочегонные препараты

Одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии. Поэтому, безусловно, мочегонные препараты являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов, применяющихся при данной патологии.

К сожалению, несомненные преимущества этих антигипертензивных препаратов уравновешиваются такими нежелательными побочными эффектами при их назначении как гипокалиемия, нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов, снижение потенции.

Согласно результатам клинических наблюдений, все тиазидные диуретики в той или иной мере ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах, или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД. Диабетогенное действие тиазидных диуретиков выражается в повышении глюкозы крови, взятой натощак, гликированного гемоглобина, ухудшении толерантности к глюкозе, появлении клинических симптомов СД и даже некетонемической гиперосмолярной комы. Чем выше исходный уровень гликемии, тем в большей степени он повышается на фоне применения тиазидных диуретиков. На степень выраженности нарушения углеводного обмена при применении данного класса мочегонных препаратов влияют также длительность их применения и возраст больных. Начальные изменения показателей углеводного обмена проявляются при назначении гидрохлортиазида в дозе 25 мг в сутки. У лиц молодого возраста нарушение толерантности к глюкозе выявляется, в среднем, после 5 лет непрерывного приема тиазидных мочегонных препаратов, а у больных старше 65 лет - в течение первых 1 - 2 лет приема препарата. У больных СД показатели гликемии ухудшаются в течение нескольких дней от начала приема тиазидных диуретиков, тогда как у пациентов с АГ без сопутствующего СД - через 2 - 6 лет непрерывного приема препарата. Тиазидные диуретики помимо неблагоприятного влияния на углеводный обмен, могут оказывать и негативное действие на липидный обмен в виде повышения содержания в крови общего ХС и ТГ.

Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, глюкозурию и развитие некетонемической комы.

Влияние калийсберегающих диуретиков на углеводный и липидный обмен недостаточно изучено и к настоящему времени нет убедительных сведений об их неблагоприятном метаболическом действии. Однако применение данного класса мочегонных препаратов ограничено для применения у больных СД из-за высокого риска развития гиперкалиемии.

Тиазидоподобный диуретик хлорталидон, как было показано в ряде исследований, может вызывать нарушение толерантности к глюкозе и развитие некетонемической гиперосмолярной комы у больных СД без него.

В Российской многоцентровой программе МИНОТАВР с участием 619 больных с МС и АГ индапамид-ретард (арифон-ретард) проявил себя как препарат способный не только эффективно снижать уровень АД, но и позитивно влиять на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена [18]. Выявленные в ходе программы МИНОТАВР дополнительные позитивные метаболические эффекты индапамида-ретард при лечении больных с МС наряду с его антигипертензивной эффективностью и известным из литературных источников выраженным кардио- и нефропротективным действием делают его препаратом выбора из группы мочегонных для лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена.

Эффективная концентрация индапамида-ретард 1,5 мг сохраняется 24 часа и обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект на протяжении суток при приеме 1 таблетки в день.

Однако зачастую возникает необходимость больным с МС и СД типа 2 назначать тиазидные или петлевые диуретики. Для устранения негативных метаболических эффектов рекомендуется комбинировать их с ингибиторами АПФ и АРА.

Бета блокаторы

Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности СНС диктует необходимость применения β - блокаторов в лечении АГ у данной категории пациентов.

Неселективные β - блокаторы неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные $\beta 1$ -блокаторы, утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении $\beta 2$ -адренорецепторов. Такие β - блокаторы способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β -адренорецепторы поджелудочной железы и, таким образом, тормозя высвобождение инсулина. Неблаготворно влияя на липидный обмен неселективные β - блокаторы приводят к повышенной атерогенности.

В последние годы были созданы высокоселективные $\beta 1$ -блокаторы, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются небиволол, бисопролол, метопролол, сукцинат в форме замедленного действия и некоторые другие препараты.

Особое место среди препаратов с β -блокирующим действием занимает карведилол, который в отличие от $\beta 1$ -селективных блокаторов, помимо $\beta 1$ -адренорецепторов, блокирует также $\beta 2$ - и α -адренорецепторы. Эффекты комбинированной бета- и альфа-блокады проявляются в снижении общего и периферического сосудистого сопротивления. Это приводит к усилению периферического кровотока, улучшению почечной перфузии и повышению скорости клубочковой фильтрации, повышению чувствительности периферических тканей к инсулину. Типичные для бета-блокаторов неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью $\alpha 1$ -блокады.

Блокаторы кальциевых каналов

Анtagонисты кальция (АК) - большая группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. С клинической точки зрения АК принято разделять на:

- Дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин, лацидипин и др.), которые в первую очередь действуют на гладкую мускулатуру периферических артерий, т.е. являются типичными периферическими вазодилататорами. За счет этого они снижают

- артериальное давление (АД) и рефлекторно могут увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС), за что их называют также увеличивающими пульс АК;
- Недигидропиридиновые (верапамил и дилтиазем) обладают значительно менее выраженным периферическим вазодилатирующим действием, чем дигидропиридиновые антагонисты кальция. В их действии преобладает отрицательное влияние на автоматизм синусового узла (за счет этого они способны уменьшать ЧСС и называются уменьшающими пульс антагонистами кальция), способность замедлять атриовентрикулярную проводимость, оказывать отрицательное инотропное действие за счет влияния на сократимость миокарда. Эти свойства сближают верапамил и дилтиазем с β -адреноблокаторами.

С гипотензивной целью широко используются АК с пролонгированным действием. В большом числе рандомизированных исследованиях подтверждена не только высокая антигипертензивная эффективность, но и безопасность АК пролонгированного действия. В исследованиях INVEST, INSIGHT, NORDIL, HOT продемонстрировано положительное влияние АК на смертность, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а в исследовании INVEST наблюдалось уменьшение числа новых случаев сахарного диабета при терапии АК. Безопасность применения АК на метаболическом уровне продемонстрирована в крупных исследованиях [20]. АК обладают способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка (ТОНМС), а также оказывают антисклеротический эффект (VHAS).

Ингибиторы АПФ

Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом ИАПФ является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмены. Результаты крупных многоцентровых исследований ASCOT и HOPE установили снижение заболеваемости СД у больных, получавших ИАПФ. Кроме того, некоторые представители этого класса, например периндоприл, благодаря липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей способны снижать инсулинорезистентность. Это было продемонстрировано результатами исследований, в которых терапия периндоприлом наряду с хорошим антигипертензивным эффектом, приводила к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшению показателей углеводного и липидного обмена у больных АГ с МС и СД типа 2 [21]. Кроме того, уменьшалась гипертрофия миокарда левого желудочка и улучшалась микроциркуляция сосудов головного мозга

Нефропротективный эффект ИАПФ обусловлен тем, что, блокируя образование ангиотензина II, они обеспечивают расширение выносящей артериолы клубочков, снижая тем самым внутриклубочковое гидростатическое давление. При изучении влияния ИАПФ на функцию эндотелия был обнаружен еще один возможный механизм их ангиопротективного действия. Известно, что ангиотензин II подавляет секрецию эндотелием оксида азота и стимулирует секрецию эндотелина I. ИАПФ, блокируя синтез ангиотензина II, восстанавливают баланс эндотелиальных вазоактивных факторов, способствуя нормализации тонуса сосудов.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Механизм антигипертензивного действия антагонистов рецепторов ангиотензина II первого типа (АРА) заключается в селективной блокаде рецепторов ангиотензина II первого типа. Считается, что именно такое воздействие на РААС позволяет достигнуть наиболее специфичной и, поэтому, полной блокады этой системы.

Одно из отличий АРА от ингибиторов АПФ состоит в том, что они не влияют на брадикининовую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты как

сухой кашель и ангионевротический отек, возникновение которых связывают с повышенным уровнем брадикинина.

Так как действие данного класса препаратов связано с подавлением активности РААС, также как и у ингибиторов АПФ, показания и противопоказания к их назначению одинаковы.

АРА обладают выраженным нефропротективным эффектом. У больных СД-2 АРА улучшают функцию почек, снижая протеинурию и улучшая почечную гемодинамику. В отношении липидного обмена АРА нейтральны.

Некоторые липофильные АРА обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен за счет агониста к PPAR-гамма рецепторам. К таким препаратам относятся телмисартан, ирбесартан [22]. В исследовании ALPIN назначение кандесартана больным с АГ в сравнении стерапией бета-блокатором атенололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению МС и СД. В исследованиях LIFE, VALUE, CHARM и других назначение АРА достоверно уменьшало риск развития СД типа 2.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Из группы препаратов центрального действия в настоящее время широко применяются недавно созданные агонисты I2-имидаэолиновых рецепторов (АИР), которые не вызывают синдрома отмены и других многочисленных побочных эффектов своих предшественников, таких как клофелин, метилдопа. Больным с метаболическими нарушениями эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Кроме того, они обладают выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать гипертрофию левого желудочка, уступающую только ИАПФ [23].

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы имеют целый ряд преимуществ для лечения АГ у больных с МС. Они обладают способностью снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмен. Однако применение альфа-адреноблокаторов может вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем целесообразно их комбинировать с приемом бета-адреноблокаторов.

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с МС

Преимущества комбинированной терапии у больных с МС

Одной из групп пациентов с АГ, которым можно назначить комбинированную антигипертензивную терапию сразу после установления повышенного АД являются пациенты с МС и СД типа 2. Известно, что течение АГ у этого контингента больных отличается большой "рефрактерностью" к проводимой антигипертензивной терапии и более ранним поражением органов - мишеней, и назначение только одного антигипертензивного средства у этих пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

Часто "рефрактерность" у больных с МС и АГ, может быть связана с нарушениями дыхания во время сна, в связи с чем необходимо комплексное лечение данной категории больных с использованием, как СРАР - терапии, так и комбинированной антигипертензивной терапии.

Таким образом, рациональная комбинированная терапия позволяет достигать хорошего гипотензивного эффекта, который сочетается с отличной переносимостью и абсолютной безопасностью лечения.

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов для больных с МС

- ингибитор АПФ + антагонист кальция
- ингибитор АПФ + АИР
- ингибитор АПФ + диуретик
- АРА + АК
- АРА + диуретик
- β - + α - блокаторы
- АК дигидропиридинового ряда + β -блокатор

Следует отметить, что у пациентов с МС и СД типа 2 из всех вышеперечисленных комбинаций наиболее предпочтительными являются комбинации ингибиторов АПФ или АРА с антагонистами кальция т.к. они обладают наиболее выраженным положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обмена у данной категории больных. В исследовании ASCOT комбинация периндоприла с амлодипином приводила к снижению новых случаев СД на 30% [24]. В то же время, пациентам с АГ и наличием метаболических нарушений, по возможности, следует избегать комбинации β -блокатора и диуретика, т.к. оба препарата, входящие в нее неблагоприятно действуют на обмен глюкозы и липидов, за исключением небиволола и карведилола в комбинации с индапамидом.

Одной из наиболее популярных и патогенетически обоснованных комбинаций для лечения больных с МС является комбинации диуретиков и ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ способны в той или иной мере нивелировать негативные эффекты мочегонных препаратов. Наиболее удачной такой комбинацией для лечения больных с МС является фиксированная форма - нолипрел, сочетающая ингибитор АПФ - периндоприл и метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик - индапамид [25].

Алгоритм лечения больных с МС

Учитывая все вышеописанное можно предложить следующую схему ведения и лечения больных с МС. Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. У больных с АГ необходимо оценить степень сердечно-сосудистого риска, которая будет служить основанием для выбора тактики лечения. Согласно рекомендациям ВНОК (2004г) по профилактике, диагностике и лечению АГ для оценки сердечно-сосудистого риска следует определить степень АГ и наличие факторов риска, ассоциированных клинических состояний и поражения органов-“мишеней”(Таблица 6).

Таблица 6. Стратификация риска у больных АГ..

ФР, ПОМ или АКС	Категория АД, мм. рт. ст.			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени >180/110
Нет	Незначимый риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1-2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный риск	Очень высокий риск
≥ 3 ФР или ПОМ	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
АКС или СД	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

ФР - фактор риска, АКС - ассоциированные клинические состояния, ПОМ - поражения "органов-мишеней"

К факторам риска (ФР) относятся:

- мужчины старше 55 лет
- женщины старше 65 лет
- курение
- дислипидемия (общий ХС > 6,5 ммоль/л или ХС ЛПНП > 4 ммоль/л или ХС ЛПВП < 1,0 для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин)
- семейный анамнез ранних ССЗ (у женщин < 65 лет, у мужчин < 55 лет)
- Абдоминальное ожирение (ОТ >102 см для мужчин или >88 см для женщин)
- СОАС
- СРБ > 1 мг/дл
- НТГ
- фактор некроза опухоли
- повышение фибриногена.

Поражение органов-“мишеней”(ПОМ):

Гипертрофия левого желудочка

- ЭКГ:
 - Индекс Соколова-Лайона > 38 мм;
 - Корнелльское произведение > 2440 мм х мс;
- ЭХОКГ: ИММ ЛЖ \geq 125 г/м² для мужчин и \geq 110 г/м² для женщин.

УЗ признаки утолщения стенки артерии (толщина слоя интима-медиа сонной артерии \geq 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов.

Небольшое повышение сывороточного креатинина 115-133 мкмоль/л для мужчин или 107-124 мкмоль/л для женщин.

Микроальбуниурия (МАУ)

30-300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче \geq 22 мг/г для мужчин и \geq 31 мг/г для женщин.

Ассоциированные клинические состояния (АКС):

Церебро-васкулярная болезнь (ЦВБ)

- ишемический МИ
- геморрагический МИ
- ТИА

Заболевания сердца

- ИМ
- стенокардия
- коронарная реваскуляризация
- ХСН

Поражение почек

- диабетическая нефропатия
- почечная недостаточность (сывороточный креатинин > 133 мкмоль/л для мужчин или > 124 мкмоль/л для женщин)
- протеинурия (>300 мг/сут)

Заболевание периферических артерий

- расслаивающая аневризма аорты
- симптомное поражение периферических артерий

Гипертоническая ретинопатия:

- кровоизлияния или экссудаты
- отек соска зрительного нерва.

Сахарный диабет

У больных с МС и нормальным уровнем АД лечение должно включать немедикаментозные мероприятия, а при наличии показаний медикаментозное лечение ожирения и коррекцию метаболических нарушений (Рисунок 4). Кроме того, необходимо регулярно контролировать уровень АД.

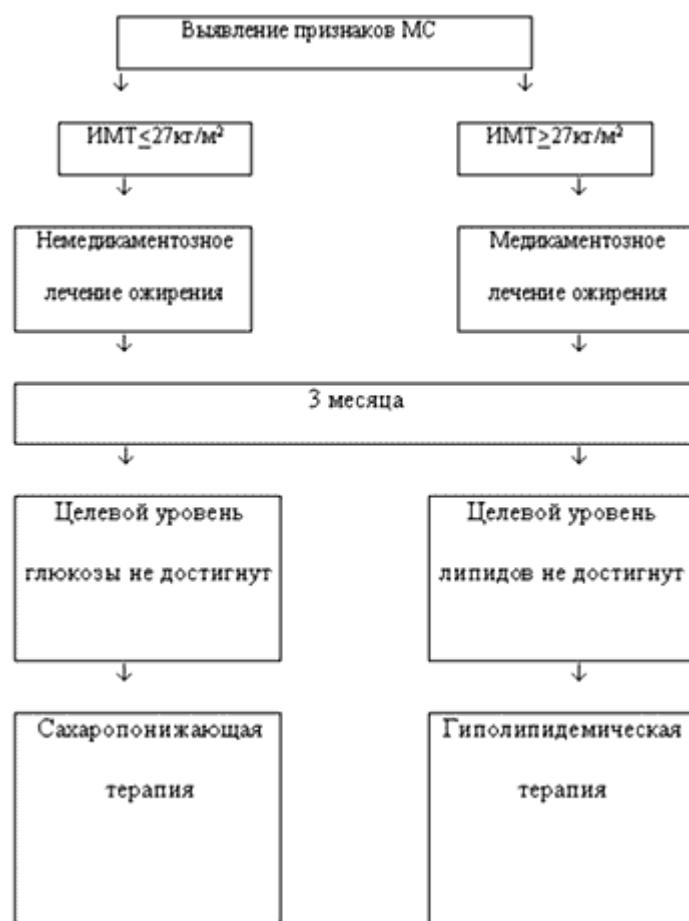


Рисунок 4. Тактика лечения больных с МС без АГ.

Пациентам с МС, страдающим АГ I - II степени с умеренным сердечно-сосудистым риском и ИМТ не превышающим 27 кг/м^2 (мужчинам в возрасте менее 55 лет и женщинам моложе 65 лет, не курящим, без отягощенного анамнеза, без поражения "органов-мишеней" и ассоциированных клинических состояний, с абдоминальным ожирением и признаками нарушения углеводного либо липидного обмена) в течение 3 месяцев на усмотрение лечащего врача можно ограничиться применением только немедикаментозного лечения ожирения без гипотензивной терапии (Рисунок 2). Если за это время уровень АД достигнет целевого уровня, то рекомендуется продолжить немедикаментозные мероприятия. При неэффективности немедикаментозного лечения через 3 месяца необходимо присоединение антигипертензивной терапии. Начинать можно с монотерапии. Преимуществом пользуются ингибиторы АПФ. При ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ показано медикаментозное лечение ожирения на

фоне немедикаментозных мероприятий. Если через 3 месяца не будет достигнут целевой уровень АД, также показано присоединение антигипертензивной терапии. При неэффективности гипотензивной монотерапии нужно переходить на комбинированную терапию, используя рациональные комбинации. Если медикаментозные мероприятия не приведут к достижению целевых уровней показателей углеводного и липидного обмена, необходимо назначение гиполипидемической терапии и препаратов, способствующих снижению постпрандимальной глюкозы или ее уровня натощак, в зависимости от типа нарушения углеводного обмена у пациента.

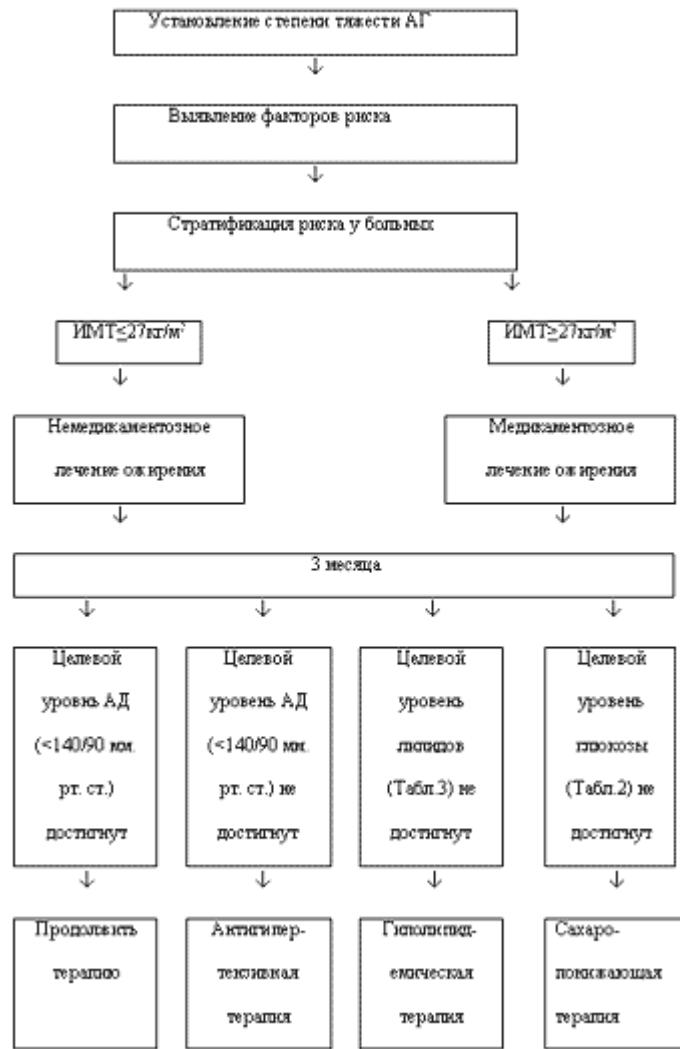


Рисунок 2. Тактика лечения больных с МС и АГ с умеренной степенью риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Однако в реальной жизни крайне редко можно встретить подобных больных с МС, когда риск АГ можно оценить как низкий или умеренный (Рисунок 3). Чаще всего имеется наследственная предрасположенность как к АГ, так и к ожирению или СД типа 2, сочетание нарушений углеводного и липидного обмена и поражение "органов-мишеней". В случаях, когда риск оценивается как высокий или очень высокий необходимо незамедлительное назначение антигипертензивных препаратов на фоне терапии, направленной на устранение таких симптомов, как абдоминальное ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, которые являются и самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. Пациентам с МС и выраженной ДЛП и при наличии показаний необходимо присоединение гиполипидемической терапии наряду с гипотензивной терапией. У таких пациентов, как правило, определяется высокий сердечно-сосудистый риск, поэтому гипотензивную терапию необходимо назначать незамедлительно.



Рисунок 3. Тактика лечения больных с МС и АГ с высокой и очень высокой степенью риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Использование предложенных алгоритмов лечения больных с МС позволит оптимизировать их лечение. Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Например, снижение веса вызовет снижение АД и нормализацию метаболических нарушений, а гипогликемическая терапия наряду с компенсацией углеводного обмена приведет к снижению АД и улучшению показателей липидного обмена. Гиполипидемическая терапия может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена. Грамотно подобранная гипотензивная терапия помимо основного действия нередко улучшает показатели углеводного, липидного обмена и повышает чувствительность тканей к инсулину. Эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения.

Разработанный и предложенный алгоритм и критерии диагностики МС с учетом уровня учреждений системы здравоохранения России позволит повысить выявляемость МС у населения, что в свою очередь при своевременной и адекватно подобранной терапии приведет к значительному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, СД типа 2 и улучшению качества жизни у больных.

Список литературы

1. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic medicine* 2003;20(9):693-702.
2. Mamedov M, Suslonova N, Lisenkova I., et al. Metabolic syndrome prevalence in Russia: Preliminary results of a cross-sectional population study. *Diabetic and Vascular Disease research* 2007;4(1):46-47.
3. Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией (ЭКО)/Артериальные гипертензии 2003;9(6):196-199.
4. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАРВ: промежуточный анализ результатов/Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;2:81-88.
5. И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Ю. Н. Беленков. Первые результаты Российской программы "Апрель" (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией)/ Ожирение и метаболизм, 2005; N1(3), стр. 13-21.
6. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. *Lancet*. 1999;354:617-621.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-1258.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
9. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial. *JAMA* 2003;290:486-494.
10. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Ю.Н. Беленков. Основные результаты программы АПРЕЛЬ/Consilium medicum 2005, Приложение №2:18-22.
11. Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1226-32.
12. Barnett AH. Insulin-sensitizing agents - thiazolidinediones (glitazones). *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (Suppl. 1): S31-9
13. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, et al. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure. A Consensus Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108: 2941-48
14. В.Б. Мычка, И.Е. Чазова. Влияние гипотензивной терапии на инсулинерезистентность у пациентов с метаболическим синдромом/Consilium medicum 2004;Приложение 1:16-18.
15. И.Е.Чазова, В.Б.Мычка, К.М.Мамырбаева, В.П.Масенко,Н.В.Флегонтова, В.Б.Сергиенко Новый представитель класса статинов - крестор: возможности в лечении больных с метаболическим синдромом/Системные гипертензии 2006;7(1):31-35.
16. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study; a randomized study. *Lancet* 2001;357:905-910.
17. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligand Bezafibrate for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease/ *Circulation*. 2004;109:2197-2202
18. В.Б. Мычка, И.Е. Чазова Российская доказательная медицина - программа МИНОТАРВ: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома/Consilium medicum 2006;8(5):46-50.

19. Артериальная гипертензия 2002
20. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:13:905-912
21. И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, В.В. Горностаев, И.М. Двоскина, В.Б. Сергиенко Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертонией: первичная и вторичная профилактика/Consilium medicum 2003;5(2):61-64.
22. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинерезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом./Consilium medicum 2006;8 (11):25-30.
23. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
24. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
25. В.Б. Мычка, К.М. Мамырбаева, В.П. Масенко, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова. Возможности первичной профилактики церебро-васкулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией. *Кардиологический вестник* 2006;I(XII):29-32.