

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Задюонченок В.С., Хруленко С.Б.

Московский государственнй медико-стоматологический университет, кафедра внутренних болезней №5

**Резюме**

Изучены показатели суточного мониторингования АД (СМАД), эхокардиографии (ЭхоКГ) и реологии крови у 75 больных (средний возраст – 57,5 ± 1,3 лет) мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) с различным сочетанием метаболических факторов риска (абдоминальное ожирение (АО), инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНСД) или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемия).

Показано, что у большинства больных АГ сочетается с метаболическими нарушениями, которые утяжеляют течение АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, метаболические нарушения, суточное мониторингование АД, инсулинорезистентность.

Впервые термин «метаболический синдром X» ввел G. Reaven в 1988 году. В основе этого синдрома – единая метаболическая цепь, связывающая несколько факторов риска: артериальную гипертензию (АГ), инсулинорезистентность (ИР) / гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), дислипидемию, абдоминальное ожирение [7, 8].

Считают, что ИР является основным звеном нарушения обмена веществ в организме, объединяющим симптомы метаболического синдрома. Разумеется, у многих больных не все компоненты из описанных в составе метаболического синдрома встречаются одновременно. Однако, как повышение АД, так и ожирение, дислипидемия и их сочетания могут рассматриваться как компоненты метаболического синдрома по его определению только тогда, когда они выявляются у больного, имеющего признаки ИР [1, 4].

В нашей работе будет логичнее говорить о больных, страдающих АГ с метаболическими факторами риска.

Эпидемиологические исследования, выполненные в разных странах, показали, что частота метаболического синдрома X, например, в Финляндии в популяции среднего возраста составила 1% среди мужчин и 1 – 3% среди женщин, не страдающих инсулинонезависимым сахарным диабетом (ИНСД) [9].

Пациенты, у которых АГ сочетается с метаболическими расстройствами, представляют группу высокого риска серьезных осложнений. Так, повышение холестерина на 1% приводит к увеличению риска развития ИБС на 2%. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных с АГ и СД в 2,5 – 7,2 раза выше, чем в общей популяции [6].

**Цель работы:** изучить особенности показателей суточного мониторингования АД (СМАД), показателей ЭхоКГ и реологии крови у больных с АГ и метаболическими нарушениями.

**Материалы и методы**

Обследовано 75 больных с мягкой и умеренной АГ обоего пола, средний возраст 57,5 ± 1,3 года.

Результаты обследования были получены с помощью методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере. Рассчитывались средние значения показателей и стандартное отклонение ( $M \pm m$ ). Для определения статистической значимости различий величин использовали: однофакторный дисперсионный анализ, критерий t Стьюдента для множественных сравнений. Для определения зависимости между показателями определяли коэффициент корреляции Пирсона.

Обследованные больные были распределены на группы в соответствии с наличием у них одного, двух, трех или четырех метаболических факторов риска:

1-я группа – больные с изолированной АГ, 7 (9,3%) человек;

2-я группа – больные с сочетанием АГ и абдоминального ожирения (АО), 7 (9,3%) человек;

3-я группа – больные с комбинацией АГ и дислипидемии, 14 (18,7%) человек;

4-я группа – больные с сочетанием АГ, АО и дислипидемии, 24 (32%) человека;

5-я группа – больные с метаболическим синдромом, т. е. с комбинацией АГ, АО, дислипидемии и НТГ (ИНСД), 23 (30,7%) человека.

Группы с различным сочетанием метаболических факторов риска не различались по среднему возрасту и полу больных.

**Результаты**

При изучении результатов СМАД выявлено, что у больных с АГ в сочетании с метаболическими нарушениями как систолическое, так и диастолическое среднесуточное АД (САДср, ДАДср) достоверно выше, чем у больных с изолированной АГ. На-

Таблица 1

**Показатели САМД у больных с АГ с различным сочетанием метаболических факторов риска**

Показатель	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
САДср, мм рт.ст.	139,1 ± 1,8	138,8 ± 3,9	142,3±1,6*	143,6±1,8**	152,3±2,3**
ДАДср, мм рт.ст.	86,8 ± 0,9	87,6 ± 3,7	91,5±2,3**	84,8 ± 1,9	91,2± 1,5**
САДд, мм рт.ст.	143,1 ± 1,8	140,3 ± 4,2	146,6±1,8	147,8±2,1**	153,6±1,9**
ДАДд, мм рт.ст.	91,1 ± 1,5	89,4 ± 3,7	93,4 ± 2,1	88,5 ± 2,1	93,1 ± 1,7
САДн, мм рт.ст.	130,6 ± 3,5	136,1±3,4**	137,1±2,8**	139,8±2,7**	148,4±3,6**
ДАДн, мм рт.ст.	79,4 ± 1,4	81,3 ± 3,2	85,1 ± 2,7	80,0 ± 2,4	87,8 ± 2,2
ИВ САДср	65,3 ± 7,5	70,7 ± 4,1*	67,3 ± 3,4**	69,5 ± 4,0	79,6±2,3**
ИВ ДАДср	46,8 ± 3,6	45,7 ± 9,8	45,7 ± 9,8	46,8 ± 6,3	61,7±4,3**
ИП САДср	209, ± 39,7	269,6 ± 39,7**	299,6 ± 38,1**	349,4 ± 32,6**	515,2 ± 50,9**
ИП ДАДср	114,2 ± 19,1	149,0 ± 39,8	194,6 ± 32,3**	155,2 ± 22,1*	220,6 ± 23,2**
варСАДд	14,7 ± 1,5	17,4± 2,0**	17,5 ± 1,4**	16,3 ± 0,8**	17,8± 0,8**
варСАДн	11,7 ± 1,6	13,7 ± 1,5	13,9 ± 1,2	14,3 ± 1,5	14,9 ± 1,0
варДАДд	10,2 ± 1,7	13,4 ± 2,0	12,5 ± 1,4	12,3 ± 1,2	13,3 ± 0,8
варДАДн	10,3 ± 1,7	9,7 ± 1,7	13,4 ± 1,7	12,7 ± 1,5	12,6 ± 0,9

Примечание: здесь и в табл. 3 и 4 \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,01 - достоверность отличия по сравнению с 1-й группой.

грузка «гипертоническими величинами» – индекс времени (ИВ САД, ИВ ДАД) и индекс площади (ИП САД, ИП ДАД) – была также достоверно выше у больных с АГ и метаболическими факторами (табл. 1).

САМД у пациентов, страдающих АГ с одним или несколькими метаболическими факторами риска, характеризовалось достоверным увеличением вариабельности САД в период бодрствования (варСАДд).

Пациенты, страдающие метаболическим синдромом Х, имеют достоверно выше ЧСС как в дневное, так и в ночное время, чем больные с АГ в сочетании с дислипидемией и (или) АО.

В 1-й группе 43% пациентов имели оптимальное снижение АД во время сна (тип dippers). В группах больных с АГ и метаболическими нарушениями преобладали лица с устойчивым повышением ночного САД

Таблица 2

**Сравнение типов суточных кривых АД у больных с АГ (в %) с различным сочетанием метаболических факторов риска**

Показатель	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Типы суточных кривых по САД					
Dippers	43	14	14	13	26
Non-dippers	57	43	36	50	22
Over-dippers	0	0	0	8	0
Night-peakers	0	43	50	28	52
Типы суточных кривых по ДАД					
Dippers	43	29	14	33	4
Non-dippers	43	57	50	46	26
Over-dippers	14	0	22	8	22
Night-peakers	0	14	14	13	48

и ДАД (тип night-peakers) в 28 – 52% и 13 – 48% ,соответственно (табл. 2).

При анализе показателей морфо-функционального состояния сердца и центральной гемодинамики у больных с АГ с различным сочетанием метаболических

Таблица 3

**Показатели морфо-функционального состояния сердца и центральной гемодинамики у больных АГ с различным сочетанием метаболических факторов риска**

Показатель	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
ГМЛЖ, % б-ных	25	71	42	79	64
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	114,3 ± 4,0	122,5 ± 7,2	113,6 ± 8,2	125,9 ± 8,1	127,1 ± 4,7*
КСО, см <sup>3</sup>	33,2 ± 3,1	54,8 ± 7,6*	37,4 ± 5,6	38,7 ± 4,3	44,3 ± 3,6*
КДО, см <sup>3</sup>	107,5 ± 9,0	136,2 ± 8,9*	121,1 ± 7,0	128,1 ± 4,8	134,3 ± 6,5*
МО, л/мин	4,47 ± 0,30	5,76 ± 0,88	5,28 ± 0,33	5,93 ± 0,44	5,46 ± 0,38
УО, мл	75,6 ± 6,7	84,6 ± 7,4	71,5 ± 3,7	84,9 ± 7,3	86,7 ± 5,0
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	2,5 ± 0,3	2,9 ± 0,4	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,2	3,2 ± 0,1*
ФВ, %	62,2 ± 3,7	59,6 ± 3,3	65,1 ± 3,0	67,8 ± 3,4	60,5 ± 2,0
ОПСС, дин•с/см <sup>-5</sup>	2327 ± 125	1789 ± 135*	1830 ± 129	1722 ± 139**	1628 ± 77**
Нарушение диастолической функции ЛЖ, % б-х	57	67	77	75	80
ЧСС ср, уд/мин	67,2 ± 1,7	70,3 ± 2,6	68,8 ± 2,6	69,1 ± 1,6	72,7 ± 1,6*

Таблица 4

**Показатели тромбоцитарного гемостаза и реологических свойств крови у больных с АГ с метаболическими нарушениями**

Показатель	Группы больных				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Спонтанная агрегация тромбоцитов, о. е.	1,12 ±0,36	1,91 ±0,48	1,87 ±0,61	1,46 ±0,38	1,57 ±0,50
0,5мкМ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, о. е.	3,30 ±1,12	5,18 ±1,08	8,03 ±1,36*	7,91 ±3,09	7,37 ±1,89
5 мкМ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, о. е.	20,8 ±5,3	40,5 ±1,0*	51,4 ±7,2**	46,1 ±8,7*	38,3 ±4,7*
Скорость агрегации, о. е. / мин	0,25 ±0,04	0,68 ±0,12*	0,79 ±0,24*	0,76 ±0,33	0,75 ±0,18*
Вязкость крови (СП) V 100	3,66 ±0,15	4,16 ±0,27	4,15 ±0,16*	4,01 ±0,10**	4,51 ±0,28*
Вязкость плазмы (СП) V 100	1,33 ±0,02	1,36 ±0,05	1,28 ±0,02	1,29 ±0,02	1,40 ±0,03*
ИАЭ	1,26 ±0,03	1,32 ±0,04	1,35 ±0,02*	1,30 ±0,03	1,37 ±0,02**
ИДЭ	1,11 ±0,01	1,09 ±0,01	1,05 ±0,05	1,09 ±0,01	1,17 ±0,03
Фибриноген, мг/дл	312,8 ±18,5	465,5 ±33,3**	364,9 ±18,7*	440,1 ±19,8**	427,9 ±18,5**

факторов риска отмечено, что у больных с изолированной АГ гипертрофия миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) встречается в 25% случаев, в то время как у больных с АГ и метаболическими нарушениями – в 42 – 79%. (табл. 3). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) был достоверно выше у больных с полным метаболическим синдромом. Достоверных отличий величины ФВ между группами не зарегистрировано. У пациентов с сочетанием АГ и АО и с метаболическим синдромом Х достоверно выше КДО и КСО, чем у пациентов с изолированной АГ. Больные ИНСД или с НТГ (5-я группа) чаще имеют гиперкинетический тип кровообращения (достоверное повышение ЧСС, СИ, снижение ОПСС), чем лица, страдающие изолированной АГ. У больных с АГ без метаболических нарушений в 57% случаев отмечено нарушение диастолической функции ЛЖ, а при присоединении метаболических факторов риска частота нарушения диастолической функции ЛЖ возрастает до 67 – 80%.

Установлено достоверное увеличение вязкости крови и плазмы, увеличение индуцированной агрегации тромбоцитов (5 мкМ АДФ) и ее скорости у пациентов с сопутствующими метаболическими факторами риска (табл. 4). Достоверно индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и уровень фибриногена выше у больных с сочетанием АГ и дислипидемии, а также при полном метаболическом синдроме.

У обследованных больных отмечены достоверные корреляционные связи между среднесуточным САД

и ИММЛЖ ( $r = 0,45$ ). При анализе корреляционных связей морфо-функциональных параметров ЛЖ и показателей нагрузки «гипертоническими величинами» мы получили умеренную зависимость ИММЛЖ от индексов площади САДср, САДд ( $r = 0,51, r = 0,41$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Обнаружено существование достоверной положительной корреляционной связи между ИММЛЖ и вариабельностью ДАД днем ( $r = 0,38$ ).

Специального рассмотрения заслуживает утренний подъем (УП) АД, с которым многие связывают большинство сердечно-сосудистых катастроф. В целом, в группе больных с АГ нами установлены многочисленные корреляционные связи величины УП САД, в отличие от ДАД. Прямая связь отмечена между величиной УП САД и среднесуточным САД ( $r = 0,45; p < 0,01$ ), САД в дневное время ( $r = 0,43; p < 0,05$ ), пульсовым АД ( $r = 0,31; p < 0,05$ ), а также показателем вариабельности САД в дневное время ( $r = 0,30; p < 0,05$ ).

Установлены также прямые связи скорости УП ДАД с вариабельностью ДАД в дневное время ( $r = 0,31; p < 0,05$ ).

Суточный индекс САД (ДАД) у больных АГ имеет тесные корреляционные связи с нагрузкой САД (ДАД) и среднесуточными САД (ДАД).

О неблагоприятном прогностическом значении повышения индекса массы тела (ИМТ) свидетельствует установленная прямая связь значения этого показателя с содержанием в крови триглицеридов ( $r = 0,31; p < 0,05$ ), ОХС ( $r = 0,30; p < 0,05$ ), фибриногена ( $r = 0,41; p < 0,05$ ). Большая прогностическая значимость показателя ИМТ подтверждается его связью с вариабельностью дневного САД ( $r = 0,25; p < 0,05$ ) и ДАД ( $r = 0,32; p < 0,05$ ), при повышенных показателях которого значительно возрастает риск поражения органов-мишеней.

Полученные результаты свидетельствуют о важном значении уровня триглицеридов в крови у больных с АГ и метаболическим синдромом. Подтверждена отчетливая взаимосвязь уровня ТГ с ОХС ( $r = 0,59; p < 0,01$ ) и мочевой кислотой ( $r = 0,35; p < 0,05$ ), уровнем фибриногена ( $r = 0,39; p < 0,05$ ).

Обращают на себя внимание и тесные корреляционные связи между ОХС и ХС-ЛПНП ( $r = 0,70; p < 0,01$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровня фибриногена и ТГ ( $r = 0,39; p < 0,05$ ), ОХ ( $r = 0,30; p < 0,05$ ), ИМТ ( $r = 0,41; p < 0,01$ ), а также вариабельности дневного ДАД ( $r = 0,33; p < 0,05$ ).

Нами установлены достоверные связи между содержанием глюкозы в крови натощак и среднесуточным САД, САД во время бодрствования и в ночное время ( $r = 0,44; r = 0,32; r = 0,38$ , соответственно), что подтверждает распространенную точку зрения о значении углеводного обмена как «общего звена» в регуляции гемодинамических и метаболических параметров.

**Обсуждение**

Проблема взаимоотношения АГ и метаболичес-

ких расстройств находится в эпицентре современных научных исследований. Актуальность изучения метаболических нарушений при АГ определяется установленным фактом их значимости в становлении и закреплении АГ, в поражении органов-мишеней, а также сохранении высоких показателей осложнений и летальности в популяции больных с АГ даже при контроле АД [8].

Крупномасштабные эпидемиологические исследования: Фрамингемское, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у больных ГБ подтвердили, что АГ часто сочетается с нарушениями липидного, углеводного обменов, которые приводят к экспоненциальному росту риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В известном Tecumseh Community Study, в котором наблюдалось 1100 здоровых людей, было выявлено, что уровень ДАД тесно коррелирует с факторами риска, в частности, с показателями ТГ, ХС, инсулина, гематокрита, а также массой тела и ЧСС.

По данным E.Ferrannini, A.Natali (1995г.), 80% больных ГБ имеют одновременно множественные метаболические нарушения. По меньшей мере половина пациентов-гипертоников имеет инсулинорезистентность – гиперинсулинемию.

В данной работе показано, что у больных с АГ и метаболическими расстройствами, по сравнению с больными с АГ без этих нарушений, более высок средний уровень систолического и диастолического АД, как в дневные, так и в ночные часы. Особенно существенно увеличен индекс времени повышенного АД в ночные часы, что указывает на менее благоприятное течение АГ у пациентов с метаболическим синдромом [5]. У больных этой группы также отмечено повышение вариабельности САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время (достоверное для САД), что является дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

У больных с АГ и метаболическими расстройствами, по сравнению с пациентами без метаболических нарушений, отмечено более частое нарушение показателей СМАД. Следовательно, эти пациенты представляют собой особую группу, в которой риск развития поражения органов-мишеней усугубляется не только метаболическими расстройствами, но и самим профилем АД.

Анализ эхокардиографических показателей у лиц, страдающих изолированной АГ, и больных с АГ и метаболическими факторами риска показывает наличие гиперфункции миокарда у последних.

При метаболическом синдроме в большей степени нарушается способность миокарда полноценно расслабляться и наполняться кровью во время диастолы.

С патофизиологической точки зрения эта особенность объясняется увеличением ригидности миокарда.

В нашем исследовании нарушение диастолической функции ЛЖ у больных с метаболическими факторами риска выявлено в 67 - 80% случаев (у лиц с АГ в 57% случаев), без заметного влияния на величину ФВ.

Следовательно, можно сделать вывод, что нарушения липидного и углеводного обмена усугубляют патологические изменения миокарда, наблюдаемые при изолированной АГ.

Важную роль в нарушении реологических свойств крови при метаболическом синдроме играют изменение ее вязкости и гиперфибриногенемия, гиперагрегация эритроцитов и тромбоцитов. Выявленные нами нарушения, отражающие эти свойства крови, были достоверно выше в группе больных с АГ и метаболическими нарушениями, что согласуется с данными других авторов [5].

Так, гиперфибриногенемия более 400 мг/дл выявлена нами в 61% случаев, что превышает данные, полученные другими авторами [2]. Полученные корреляционные зависимости в известной мере позволяют предполагать связь гиперфибриногенемии не только с АГ, но и с дислипидемией. Таким образом, распространенность гиперфибриногенемии среди пациентов с метаболическим синдромом, а также ее роль в качестве фактора риска делают необходимым раннее ее выявление и коррекцию для улучшения течения и прогноза АГ.

Обращает на себя внимание частая (38%) встречаемость гипертриглицеридемии в группе наблюдения, тем более что подтверждена отчетливая связь между содержанием ТГ и ОХС, мочевой кислоты, фибриногена.

В 27% случаев в наблюдаемой нами группе выявлен ИНСД или НТГ, что не превышает показатели, установленные другими авторами [4, 5]. О важной роли базальной гликемии в характере показателей СМАД свидетельствуют установленные связи между содержанием глюкозы и среднесуточным САД, САД в дневное и ночное время.

Полученные данные подтверждают связь нарушений суточного ритма АД с метаболическими изменениями, отмеченную в наблюдениях L.Grote et al. (1994) и P.Verdecchia et al. (1997).

По данным Фрамингемского исследования, у больных с ГМЛЖ в 6 – 8 раз возрастает риск развития острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и других сердечно-сосудистых осложнений [10]. Таким образом, убедительно доказана неблагоприятная роль ГМЛЖ на прогноз АГ. Нами отмечено, что гипертрофия миокарда ЛЖ чаще выявляется у больных с АГ, имеющих метаболические расстройства (42 – 79%), чем у больных с изолированной АГ (25%).

## ЛИТЕРАТУРА

1.Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. II. Современное состояние пробле-

мы лечения// Кардиология – 1997; 37:8 – 23.

2.Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия – острый ко-

- ронарный синдром без подъемов сегмента ST. Антитромботическое лечение // Кардиология – 2000; 40:12 – 25.
3. Chai A.U., Crawford M.H. «Traditional» medical therapy for unstable angina. How important? How to use? // Cardiol. Clin. – 1999; 17:359 – 72.
4. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // J Am. Coll. Cardiol. – 2000; 36:970 – 1062.
5. Chasseaud L.F. Isosorbide dinitrate plasma concentrations and bioavailability in human subjects after administration of standard oral and sublingual formulations // J Pharm. Sci. – 1984; 73: 699 – 701.
6. Major R.M., Taylor B.S., Chasseaud L.F., Darragh A. Isosorbide-5-mononitrate kinetics // Clin/ Pharmacol. Ther. – 1984; 35:653 659.
7. Марцевич С.Ю., Метелица В.И., Слестникова И.Д. и др. Новый антиангинальный препарат изосорбид-5-моонитрат // Кардиология – 1990; 10:44 – 46.

#### **Abstract**

*We have studied values of daily blood pressure monitoring, echocardiography and blood reology in 75 patients (average age 57.5±1.3 years) with mild and moderate arterial hypertension with a various combination of metabolic risk factors (abdominal adiposis, NIDDM, altered glucose tolerance, dislipidemia.*

*We have shown that in most patients with arterial hypertension is combined with metabolic disorders aggravating the course of arterial hypertension.*

**Key words: arterial hypertension, metabolic disorders, daily BP monitoring, insulin resistance.**

Поступила 21.11.2000 г.