

Сочетанность развития артериальной гипертензии и компонентов синдрома инсулинорезистентности у крыс со спонтанной гипертензией

Т.В. Талаева, Д.А. Романенко, В.В. Амброскина, В.В. Братусь

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев;
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, метаболизм, оксидантный стресс, системное воспаление

Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу важнейших факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), определяет тяжесть ее течения и исходов. В настоящее время гипертензией страдает около четверти взрослого населения, и это число возрастет до 30 % к 2025 г. [22]. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что примерно у 30 % лиц ГБ остается недиагностированной, у 40 % – нелеченой, а из леченых у 65 % не достигается желаемый эффект [6]. Установлено, что 60–70 % случаев артериальной гипертензии (АГ) определяются ожирением [20], и уменьшение массы тела на 1 кг у лиц с ожирением сочетается со снижением артериального давления (АД) на 0,3–1,0 мм рт. ст. Предполагают, что гипертензия при ожирении является следствием компенсаторной активации симпатической нервной системы, направленной на усиление катаболических процессов и энергозатрат [25]. Это предположение базируется на данных о том, что сочетанная блокада α - и β -адренорецепторов у лиц с ожирением вызывает более значительное снижение АД, чем у больных с АГ с нормальной массой тела [44]. Однако успешность воздействий, направленных на уменьшение массы тела, не превышает 5–10 %, и даже при стабильном уменьшении массы тела снижение АД может иметь транзиторный характер [3].

До настоящего времени основным критерием наличия и тяжести течения ГБ считают АД, а нормализацию или достижение целевого его уровня рассматривают как показатель эффективности лечения. Однако в соответствии с данными ряда популяционных исследований достичь целевого уровня АД даже при адекват-

ном лечении удается не более чем в 30 % случаев [14].

Помимо этого, накапливается все больше данных, которые свидетельствуют о том, что патогенез ГБ не ограничивается повышением АД, которое является лишь одним из проявлений заболевания и, возможно, даже не ведущим. Установлено, что риск развития сердечно-сосудистой патологии достоверно возрастает даже при АД, не достигающем уровня гипертензии. В соответствии с этим, в руководстве Joint National Committee 7 (США) введено понятие «предгипертензии» или «высокого нормального» давления, включающее уровень систолического АД (САД) в пределах 120–139 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 80–89 мм рт. ст. [6]. Уже в Framingham Heart Study отмечена тесная связь между высоким нормальным АД и повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [39].

Хотя в настоящее время, в соответствии с определением Европейского общества по гипертензии/Европейского общества кардиологов (ESH-ESC), АГ рассматривается как уровень АД, превышающий 140/90 мм рт. ст., в ряде исследований показан эффект антигипертензивной терапии, начинающейся при более низком давлении, но при наличии других факторов риска [32, 45]. В частности, диагноз АГ у больных с сахарным диабетом (СД) ставится при уровне АД, превышающем 130/80 мм рт. ст. В то же время, в отсутствие дополнительных факторов риска лечение пациентов при предгипертензивном уровне АД (между 120/80 и 139/89 мм рт. ст.) не сочеталось с уменьшением частоты летальных исходов на протяжении 12,8 года наблюдения [27].

В Европейском руководстве и Руководстве Японского общества по гипертензии нормальная популяция подразделяется на две группы: лица с САД в пределах 120–129 мм рт. ст. и ДАД между 80 и 89 мм рт. ст. классифицируются как «нормальные», с САД в пределах 130–139 мм рт. ст. и ДАД – между 85 и 89 мм рт. ст. – как «высокие нормальные» [18, 28]. Существенное влияние АД на верхней границе нормы на риск развития сердечно-сосудистой патологии подтверждено в исследовании 5494 жителей Японии в возрасте 30–79 лет без ИБС. На протяжении 5 лет наблюдения отмечено 346 случаев коронарной патологии, и возрастание риска ее развития у лиц с высоким нормальным АД и АГ составило по сравнению с лицами с нормальным АД соответственно 12,2 и 35,3 % у мужчин, 7,1 и 23,4 % – у женщин [23]. Помимо этого, выраженный защитный эффект антигипертензивной терапии на органы-мишени отмечен даже в отсутствие существенного влияния на уровень АД. Так, в исследовании RENAAL применение лозартана – блокатора рецепторов ангиотензина II 1-го типа – у 1513 пациентов с СД 2-го типа и нефропатией оказывало выраженное действие при минимальном влиянии на АД. Применение другого блокатора – ирбесартана – у 590 пациентов с АГ и СД приводило к уменьшению риска развития клинической нефропатии на 40–70 % в зависимости от дозы, также при незначительном влиянии на уровень АД. Кроме того, при эффективном лечении диабетической гипертензии риск развития инфаркта миокарда был вдвое меньше при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), оказывающих как антигипертензивное, так и нормализующее метаболическое и противовоспалительное действие, чем при использовании блокаторов кальциевых каналов, которые относятся к классу метаболически нейтральных препаратов.

Эти данные означают, что при ГБ существуют определенные нарушения проатерогенного характера, не связанные с повышением АД и не устраняющиеся при его нормализации. Неоднократно подтверждено, что даже эффективный контроль АД у лиц с ГБ не уменьшает риска развития ИБС [19], который в большей степени коррелирует с активностью ренина крови и нарушениями системного метаболизма, чем с уровнем АД [2]. В условиях эксперимента применение ангиотензина II в субпрессорных дозах приводило к гипертрофии миокарда без изме-

нений давления, а, по данным клинических наблюдений, между выраженностью гипертрофии миокарда и степенью повышения АД отсутствует прямая корреляция, и в значительной части случаев гипертрофия миокарда возникает первично.

Установлено, что повышение АД у лиц с ГБ характеризуется четкой тенденцией к сочетанию с другими факторами риска ИБС, и более чем у половины всех лиц с ГБ отмечаются выраженная инсулинорезистентность (ИР) и сниженная толерантность к глюкозе [35]. В исследовании 3804 лиц с ГБ отмечено достоверно большее содержание глюкозы в сыворотке натощак, чем у 8746 лиц с нормальным АД, а риск развития СД 2-го типа у лиц с ГБ был повышен примерно в 2,5 раза [12]. Распространенность нарушенного гомеостаза глюкозы при исследовании 1106 пациентов с ГБ была установлена в 41 % случаев, из них у 6 % установлен СД 2-го типа, у 20 % – нарушенная толерантность к глюкозе, у 15 % – увеличенное содержание глюкозы в крови натощак. Чрезвычайно высоким было сочетание нарушенной толерантности к глюкозе с ожирением, которое отмечено у 90 % женщин и 82 % мужчин с размером талии соответственно более 80 и 94 см [24]. Для лиц с нелеченой ГБ характерна еще более высокая распространенность нарушенной толерантности к глюкозе, достигающая 51 % [26]. У 258 женщин с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела в среднем 33,4 кг/м²) выраженность метаболических нарушений возрастала в каждом последующем тертиле АД – соответственно 10,5, 15,1 и 58,1 % случаев [10].

Более того, показано, что у лиц с ГБ снижение чувствительности к инсулину и ИР являются доминантными факторами сердечно-сосудистого риска [13]. При этом ИР значительно более выражена у пациентов с высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы, количество которых достигает 30 % всей гипертензивной популяции [33]. В исследовании 356 пациентов с ГБ достоверно увеличенными были содержание инсулина и С-пептида в плазме, индекс НОМА, и эти изменения прямо коррелировали с концентрацией ангиотензина II и альдостерона [7].

Метаболические нарушения не только являются частым, а, по мнению ряда исследователей, даже закономерным проявлением ГБ, но и приводят к значительному повышению риска развития ИБС и конечных кардиальных точек,

притом что АГ обнаруживают более чем у 60 % лиц с СД. Поэтому целевым уровнем АД у лиц с СД считается 130/80 мм рт. ст., и в исследовании HOT при достижении уровня ДАД 80 мм рт. ст. риск сердечной смерти и основных кардиальных явлений уменьшился значительно более выражено по сравнению с лицами, у которых ДАД оставалось на уровне 90 мм рт. ст. В исследовании UKPDS применение стандартной антигипертензивной терапии у лиц с сочетанием АГ и СД позволило снизить уровень АД до 150/85 мм рт. ст., агрессивной – до 144/82 мм рт. ст., и у лиц с эффективным антигипертензивным контролем отмечено значительно более выраженное уменьшение абсолютного сердечно-сосудистого риска. Аналогичным образом, в исследовании ABCD АД в группе интенсивного контроля составило 132/78 мм рт. ст., умеренного – 138/86 мм рт. ст., и при 5-летнем наблюдении общая смертность составила соответственно 5,5 и 10,7 % [40]. В проспективном наблюдении 49 582 лиц без признаков ИБС на протяжении 19 лет отмечено 2978 случаев инсульта, из них 924 – фатальных. Риск его развития составил 1,35 для лиц с изолированной умеренной АГ (АД до 150/95 мм рт. ст.), 1,98 – для лиц с АД, превышающим 160/95 мм рт. ст., или находящихся на антигипертензивной терапии, 2,54 – для лиц с изолированным СД 2-го типа, 3,51 – для лиц с сочетанием СД и умеренной АГ и 4,50 – для лиц с СД и тяжелой АГ.

В 9-летнем наблюдении почти 15 тыс. пациентов среднего возраста с сочетанием АГ и метаболического синдрома (МС) частота развития инсульта была примерно в 2 раза больше, чем у лиц без МС, а у лиц с наличием всех 5 компонентов синдрома риск составил 5,0. Наибольший риск был характерен для лиц с наличием гипергликемии или АГ [34]. Эти данные означают, что значительная часть риска развития инсульта, который традиционно объясняется наличием повышенного АД, связана с сопутствующими метаболическими нарушениями, характерными для МС и СД 2-го типа [15].

В значительной мере эта зависимость связана с тем, что для лиц с сочетанием повышенного АД и метаболических проявлений ИР характерно наличие более выраженных проявлений системной эндотелиальной дисфункции и хронического субклинического воспаления [29, 38]. При исследовании 350 женщин возраста в среднем 55 лет в постменопаузальный период сочетание АГ с признаками МС (центрального

ожирения, повышенного уровня в крови глюкозы, триглицеридов (ТГ) и С-реактивного протеина (СРП), сниженного уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) проявлялось вдвое более выраженным уменьшением эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии (2,4 по сравнению с 4,4 %). Терапия у лиц этой группы при сопоставимой антигипертензивной эффективности сопровождалась менее выраженной нормализацией функции эндотелия и системного воспаления [36].

Неоднократно показано, что значимость АГ как фактора развития инсульта значительно возрастает также при наличии сопутствующих метаболических нарушений и системного воспаления. В проспективном исследовании 514 пациентов с АГ в возрасте более 50 лет и АД, превышающим 140/90 мм рт. ст., исходный уровень СРП в крови у лиц, у которых на протяжении 41 мес наблюдения развился инсульт, был достоверно выше (0,19 по сравнению с 0,14 мг/л), пропорционально риску развития инсульта [15]. В Руководстве Американской ассоциации кардиологов указывается, что при одинаковой выраженности АГ риск развития инсульта низкий при содержании СРП менее 1 мг/дл, умеренный – при 1,0–3,0 мг/дл и высокий – при более чем 3 мг/дл. Показано также, что у мужчин с содержанием СРП в верхнем квинтиле (более 1,57 мг/л) риск развития ишемического инсульта повышен в 3,1 раза по сравнению с лицами с содержанием СРП в нижнем квинтиле [41]. Возможно, что именно эти механизмы, а не повышенное давление крови являются ведущими факторами развития ишемической болезни сердца, и потому ориентация диагностики и лечения АГ только на АД имеет слишком упрощенный характер и может быть недостаточно адекватной.

Поэтому в последнее время многие исследователи считают метаболические нарушения, характерные для синдрома ИР и сочетающиеся с повышением АД, основой действия ГБ как фактора сердечно-сосудистого риска.

С другой стороны, наличие АГ способствует развитию СД 2-го типа, и в исследовании, проведенном с участием 1754 лиц с АГ, отсутствие эффекта антигипертензивной терапии, отмеченное в 41 % случаев, сопровождалось возрастанием в 2 раза риска развития СД. Эти данные свидетельствуют о неразрывной связи между системами регуляции метаболизма и АД [7].

Однако решение вопроса о патогенетической взаимосвязи между повышением АД и

нарушениями системного метаболизма в клинических условиях не всегда представляется возможным, особенно, если исследуются пациенты с длительным анамнезом ГБ. В этих случаях возможно сочетание повышенного АД и изменений, характерных для синдрома ИР, по принципу случайного совпадения в связи с высокой распространенностью нарушений обоих типов. Это предопределило проведение исследований на крысах генетической линии (SHR), предрасположенной к развитию спонтанной АГ, которые рождаются с нормальным АД и становятся гипертензивными в возрасте двух-трех месяцев. Спонтанно-гипертензивных крыс рассматривают как естественную модель ГБ, что позволяет использовать ее для изучения как патогенеза ГБ, так и принципов ее профилактики и лечения.

Материал и методы

Работа проведена на 30 крысах линии SHR в возрасте 6 мес и 10 нормальных крысах аналогичного возраста линии Вистар, которые служили контролем. У всех животных перед забоем определяли уровень среднего АД в хвостовой артерии, проводили забор крови для определения основных системных показателей метаболизма (содержания общего ХС, ТГ, глюкозы и гликозилированного гемоглобина – HbA1c), активности системного воспаления и свободнорадикальных реакций по уровням соответственно СРП и малонового диальдегида (МДА), активности АПФ. 10 крысам опытной и 12 – контрольной групп применяли ингибитор АПФ лизиноприл в суточной дозе 40 мг/кг массы тела в течение 2 нед. Методические подходы, использованные для определения указанных показателей, детально приведены в опубликованной ранее работе [1]. Забой животных осуществляли в соответствии с положениями Страсбургской конвенции. Весь полученный цифровой материал обработан статистически с использованием пакета анализа программы Excel 2003.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что АГ у исследованных крыс закономерно сочеталась с выраженными нарушениями метаболизма, активацией системного воспаления и развитием оксидантного стресса. Среднее АД было повышено по сравнению с его уровнем

у контрольных животных на 34 % ($P < 0,001$) параллельно с изменениями показателей метаболизма липидов и углеводов, характерными для синдрома ИР. Содержание общего ХС в крови было увеличено в среднем на 127 % ($P < 0,001$), ТГ – на 281 % ($P < 0,001$), глюкозы – на 50 % ($P < 0,001$), HbA1c – на 126 % ($P < 0,001$). Содержание СРП в крови как маркера системного воспаления было увеличено в среднем на 443 % ($P < 0,001$), МДА – конечного продукта липидов и показателя интенсивности свободнорадикального окисления липидов – на 416 % ($P < 0,001$). Эти изменения возникали на фоне выраженного возрастания активности АПФ, которое на 135 % ($P < 0,001$) превысило значение, установленное у контрольных животных (рис. 1).

Проведенный парный корреляционный анализ свидетельствовал о тесной взаимосвязи между отмеченными изменениями. Так, уровень среднего АД был в прямой зависимости с содержанием в крови СРП ($r=0,44$), МДА ($r=0,42$), глюкозы ($r=0,35$), HbA1c ($r=0,55$) и активностью АПФ ($r=0,39$) и не коррелировал с содержанием в крови общего ХС и ТГ. Характерно, что у контрольных животных подобные корреляционные связи отсутствовали, и это свидетельствовало о появлении у крыс со спонтанной АГ сочетанного изменения активности факторов, параллельно регулирующих АД, системный метаболизм и активность системного воспаления.

Наиболее значимым для крыс со спонтанной АГ было наличие сильной корреляционной зависимости практически всех исследованных параметров с активностью АПФ: содержания в крови общего ХС ($r=0,96$), ТГ ($r=0,82$), СРП и МДА ($r=0,99$), глюкозы и HbA1c ($r=0,96$). Эти данные свидетельствуют о том, что основным фактором, вызывающим сочетанное развитие АГ, метаболических нарушений, системного воспаления и оксидантного стресса, у крыс со спонтанной АГ является повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В то же время, у контрольных животных подобные корреляционные связи отсутствовали, что свидетельствовало о том, что в норме в условиях покоя РАС не играет решающей роли в регуляции АД, состояния метаболизма, активности воспалительных и свободнорадикальных реакций. Об этом свидетельствуют также результаты 2-недельного применения лизиноприла у контрольных животных. Не отмечено достоверных изменений показателей системного метаболиз-

ма, активности АПФ, провоспалительного статуса и уровня АД, не отмечено также появления корреляционных зависимостей между отдельными показателями.

Для проверки предположения о доминантной роли РАС в сочетанном развитии АГ, метаболических нарушений и провоспалительного статуса группе крыс со спонтанной АГ лизиноприл применяли в течение 2 нед начиная с 6-месячного возраста, то есть уже на фоне развившейся АГ. В конце исследованного периода уровень среднего АД был снижен на 37 % ($P < 0,001$) относительно значения, установленного у крыс со спонтанной АГ, и на 15 % ($P < 0,05$) относительно значения у контрольных животных. Параллельно происходила частичная нормализация всех исследованных показателей метаболизма, активности воспаления и свободнорадикальных реакций. Содержание в крови общего ХС уменьшилось на 50 % ($P < 0,001$), но оставалось недостоверно (на 14 %, $P > 0,05$) больше контрольного значения. Уровень ТГ в крови снизился на 63 % ($P < 0,001$), но сохранялся выше контрольного на 42 % ($P > 0,05$). Достоверно уменьшилась выраженность ИР, и уровень глюкозы в крови снизился на 25 % ($P < 0,001$), но также не достигал контрольного значения и превышал его на 11 % ($P < 0,05$). Частично нормализовалось содержа-

ние в крови HbA1c: его уровень снизился на 36 % ($P < 0,01$), но превышал контрольный на 43 % ($P < 0,001$). Содержание в крови СРП уменьшилось на 67 % ($P < 0,001$), но сохранялось на уровне выше контрольного на 76 % ($P < 0,01$); аналогичным образом содержание МДА уменьшилось на 50 % ($P < 0,02$), но превышало контрольное значение на 73 % ($P < 0,001$). Отсутствие полной нормализации показателей метаболизма и сохранение отчетливого провоспалительного статуса определялось только частичным восстановлением нормальной активности АПФ, которая снижалась на 32 % ($P < 0,001$), но оставалась на 60 % ($P < 0,001$) выше контрольного значения (рис. 2).

Таким образом, в данных условиях сохранялась патогенетическая основа комплексности нарушений, отмеченных у крыс со спонтанной АГ, несмотря на полную нормализацию АД. Это подтверждалось и результатами парного корреляционного анализа, выявившего тесную связь между активностью АПФ и содержанием в крови ХС ($r = 0,89$), ТГ ($r = 0,74$), глюкозы ($r = 0,43$), HbA1c ($r = 0,94$), СРП ($r = 0,85$) и МДА ($r = 0,74$). Более того, активность АПФ находилась в сильной корреляции с уровнем АД ($r = 0,86$). Участие механизмов регуляции АД в комплексном характере нарушений, несмотря на его полную нормализа-

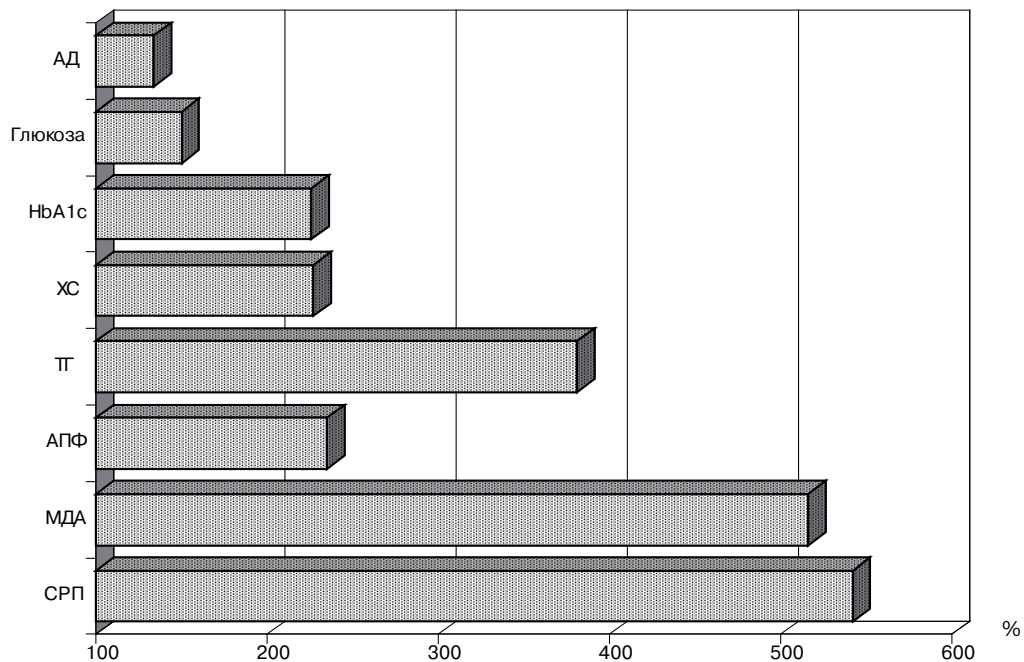


Рис. 1. Прирост исследованных показателей у крыс со спонтанной АГ, выраженный в процентах к значению этих показателей у контрольных животных. Все представленные изменения статистически достоверны ($P < 0,001$).

цію, підтверждалось і високою прямою залежністю його рівня від вмісту в крові ХС ($r=0,92$), ТГ ($r=0,71$), СРП ($r=0,84$), МДА ($r=0,95$), АПФ ($r=0,96$), глюкози ($r=0,50$) і HbA1c ($r=0,90$).

Неоднократно показано часте поєднання підвищеного АД і ІР як у спонтанно гіпертензивних крыс, так і у осіб з ГБ [30]. Хоча наявність ІР у крыс з спонтанною АГ стало очевидним ще в 1988 г., питання про причини цієї зв'язи залишається відкритим і в наші часи. Висказано припущення, що цей ефект може визначатися підвищенням АД, яке супроводжується активацією матриксних протеїназ крові з пошкодженням клітинних мембран і розвитком численних порушень, серед яких і руйнування рецепторів інсуліну, і розвиток ІР [4]. У дослідженні F. DeLano і співавторів, проведеному на крысах з спонтанною АГ, встановлено значуще збільшення активності матриксної металопротеїнази-9 в стінці мікросудов, жирових клітин і лейкоцитів з паралельним зменшенням густоти рецепторів інсуліну, збільшенням вмісту в крові глюкози і гликозильованого гемоглобіну. Блокування матриксних металопротеїназ знижувало протеазну активність в плазмі і мікросудових судинах, блокувало зменшення експресії рецепто-

рів інсуліну, нормалізувала плазмічний рівень глюкози і гликозильованого гемоглобіну в поєднанні з зменшенням АД і нормалізацією підвищеної активності вільнорадикального окислення [8]. С іншої сторони, розвиток АГ може бути наслідком гіперінсулінемії, і показано, що тривала інфузія інсуліну крысам супроводжувалася розвитком ІР і АГ, збільшенням концентрації ендотеліну-1 в крові [9, 21]. Висказано також припущення, що розтягнення судинної стінки, виникаюче в умовах гіпертензії, супроводжується активацією в її клітинах NADPH-оксидази і ядерного фактора κB з секрецією прозапалювальних цитокінів і вторинним розвитком метаболічних порушень [42].

Однак більшість даних свідчать про те, що метаболічні порушення, що спостерігаються при ГБ, мають первинний характер, а не є наслідком підвищеного АД. Показано, що наявність виражених метаболічних порушень не характерно для вторинних гіпертензій, в частині ниркової, незалежно від їх вираженості [37]. Це дає підстави для припущення, що комплексний характер порушень, що спостерігаються при ГБ, в формі поєднання підвищеного АД, змін системного

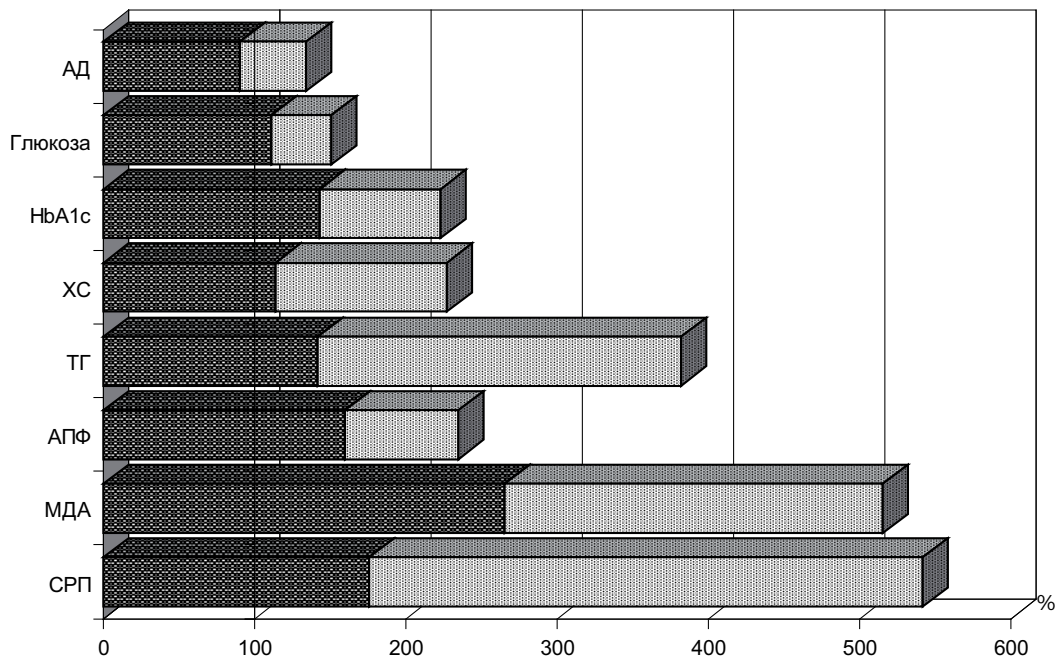


Рис. 2. Зміни досліджуваних показників у крыс з спонтанною АГ, виражені в відсотках до значення цих показників у контрольних тварин, після застосування лізиноприлу. Уся стовпчик – значення показника до лікування; темна частина – значення після лікування, світла частина – ефект лікування.

метаболизма, развития провоспалительного статуса определяется наличием единого патогенетического механизма, которым является активация РАС и возрастание концентрации ангиотензина II крови. При этом метаболический компонент оказывается более чувствительным к возрастанию активности РАС и развивается еще в догипертензивную фазу.

О комплексности характера изменений, характерных для ГБ, об их зависимости от активности РАС и отсутствии связи между метаболическим компонентом и уровнем АД свидетельствуют и результаты проведенного исследования, в котором нормализация АД у крыс со спонтанной АГ при применении ингибитора АПФ сочеталась только с частичным устранением метаболических нарушений.

Роль РАС в сочетанном развитии гипертензии и метаболических нарушений подтверждена еще в 1972 г., когда было показано, что пациенты с АГ подразделяются на лиц с низкой, нормальной и повышенной активностью ренина плазмы в пропорции 27, 57 и 16 %. Риск развития инфаркта миокарда и инсульта составил 11 и 14 % для лиц с нормальной и повышенной активностью ренина, и ни у одного из исследованных пациентов с низкой активностью плазмы подобные осложнения не развивались [6]. В большинстве последующих исследований подтвердилась прямая зависимость между активностью ренина и частотой развития инфаркта миокарда, кардиальной патологии и общей смертностью. При этом необходимо учитывать, что у пациентов с АГ даже нормальная активность ренина должна рассматриваться как повышенная, так как активность РАС является одним из факторов поддержания нормального уровня давления крови, и развитие АГ должно сопровождаться ее реципрокным снижением [2].

Согласно заключению экспертов Hypertension Writing Group (HWG), пациент может рассматриваться как гипертензивный, независимо от наличия стабильно повышенного уровня АД, но при наличии метаболических нарушений, характерных для синдрома ИР или СД 2-го типа. Исходя из этого, уровень АД не может рассматриваться как единственная цель антигипертензивной терапии, которая должна быть ориентирована на совокупность механизмов прогрессирования заболевания, определяемую как абсолютный сердечно-сосудистый риск.

В 2005 г. группа экспертов HWG рассмотрела новое определение гипертензии, предусма-

тривающее учет величины АД в контексте с другими факторами сердечно-сосудистого риска, при которых она обычно развивается. В определении указывается, что гипертензия является «прогрессирующим кардиоваскулярным синдромом, возникающим в результате действия комплекса взаимосвязанных факторов, и гипертензия может быть как причиной, так и следствием прогрессирования нарушений, которые запускаются этим сочетанием факторов риска» [11]. Это определение также предусматривает, что поражение органов-мишеней, приводящее к сердечно-сосудистой патологии и поражению почек, может возникать при давлении крови на уровне, ниже того, который рассматривается как патологический, и диагноз ГБ не может устанавливаться только по наличию повышения АД над какой-то пороговой величиной. Пациенты должны рассматриваться как гипертензивные даже при случайных или перемежающихся повышениях АД, если у них отмечается наличие хотя бы одного из маркеров или факторов риска сердечно-сосудистой патологии (СД, индекс массы тела более 24 кг/м², окружность талии более 100 см у мужчин и 90 см у женщин, уровень ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,35 ммоль/л, ЛПВП – менее 1,30 ммоль/л, ТГ – более 3,9 ммоль/л, глюкозы – 100 мг/дл, возраст более 60 лет, курение, сидячий образ жизни), при одинаковом уровне АД сердечно-сосудистый риск может возрастать практически в 20 раз при наличии всех других факторов риска [31]. Так, у 50-летней женщины, не курящей и без СД, с уровнем общего ХС 155 мг/дл (4,0 ммоль/л), ХС ЛПВП 1,6 ммоль/л и САД 130 мм рт. ст. величина сердечно-сосудистого риска на протяжении 5 лет находится в пределах 1 %. При том же уровне АД риск возрастает до 10 %, если женщина курит, содержание общего ХС повышено до уровня 7 ммоль/л, а содержание ХС ЛПВП находится в пределах 1 ммоль/л. Если при том же АД у женщины есть СД, то риск возрастает до 20 %. По определению HWG, женщина должна быть признана гипертензивной даже в отсутствие повышенного АД и СД, если она курит или у нее присутствуют другие факторы риска, особенно клинические проявления ИБС [43].

Таким образом, анализ полученных результатов и данных современной литературы свидетельствует о том, что повышение АД у крыс со спонтанной АГ возникает как проявление комплексной реакции, включающей компоненты,

характерные для синдрома ИР, в виде проатерогенной дислипидемии, гипергликемии, провоспалительного статуса. Метаболические нарушения в этих условиях имеют самостоятельный характер, возникают независимо от гипертензии и даже в ее отсутствие. Одной из наиболее значимых причин и общим патогенетическим механизмом сочетанного развития АГ и системных метаболических нарушений является активация ренин-ангиотензиновой системы, блокада которой устраняет как АГ, так и сопутствующие метаболические нарушения.

Литература

1. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463-471.
2. Adiyaman A., Staessen J.A. Renin turning full circle as cardiovascular risk factor // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 21. – P. 2557-2558.
3. Biaggioni I. Should we target the sympathetic nervous system in the treatment of obesity-associated hypertension? // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 168-175.
4. Bohlen H.G. Metalloproteinases damage the insulin receptor to cause insulin resistance in spontaneously hypertensive rats // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 215-223.
5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206-1252.
6. Colussi G., Catena C., Lapenna R. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 2349-2354.
7. DeLano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Proteinase activity and receptor cleavage. Mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 415-423.
8. Dhaun N., Goddard J., Kohan D.E. et al. Role of endothelin-1 in clinical hypertension. 20 years on // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 452-461.
9. Gaillard T., Schuster D., Osei K. Independent role of blood pressure on cardiovascular risk factors in nondiabetic, obese African-American women with family history of type 2 diabetes: Implications for metabolic syndrome components // Hypertension. – 2009. – Vol. 3. – P. 25-34.
10. Giles T.D., Berk B.C., Black H.R. et al. Expanding the definition and classification of hypertension // J. Clin. Hypertension. (Greenwich). – 2005. – Vol. 7. – P. 505-512.
11. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 905-912.
12. Grundy S.M. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1093-1100.
13. Hajjar L., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000 // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 199-206.
14. Hu G., Sarti C., Jousilahti P. et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2538-2543.
15. Ishikawa J., Tamura Y., Hoshida S. et al. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 911-919.
16. Izzo R., de Simone G., Chinali M. et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 845-850.
17. Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004) // Hypertens. Res. – 2006. – Vol. 29 (Suppl). – P. 1-105.
18. Johnson R.J., Segal M.S., Sautin Y. et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease // Amer. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86. – P. 899-906.
19. Jordan J., Engeli S., Redon J. et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 897-900.
20. Juan C.C., Shen Y.W., Chien Y. et al. Insulin infusion induces endothelin-1-dependent hypertension in rats // Amer. J. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 948-954.
21. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 217-223.
22. Kokubo Y., Kamide K., Okamura T. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort. The Suita Study // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 652-659.
23. Korhonen P., Aarnio P., Saaresranta T. et al. Glucose homeostasis in hypertensive subjects // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 945-952.
24. Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // Q. J. Med. – 1986. – Vol. 61. – P. 1081-1090.
25. Lüders S., Hammersen F., Kulschewski A. et al. Diagnosis of impaired glucose tolerance in hypertensive patients in daily clinical practice // Int. J. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 59. – P. 632-638.
26. Mainous A.G., Everett C.J., Loszka H. et al. Prevention and mortality in a nationally representative cohort // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 94. – P. 1496-1500.
27. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
28. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 505-510.
29. Morisco C., Condorelli G., Orzi F. et al. Insulin-stimulated cardiac glucose uptake is impaired in spontaneously hypertensive rats: role of early steps of insulin signaling // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 465-473.
30. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316 099 white men // Arch. Int. Med. – 1992. – Vol. 152. – P. 56-64.
31. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2217-2225.
32. Raji A., Seely E.W., Bekins S.A. et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 172-178.
33. Rodriguez-Colon S.M., Mo J., Duan Y. et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 200-205.
34. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. Metabolic

- syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 52. – P. 865-872.
35. Rossi R., Turco V., Origliani G., Modena M.G. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for the development of hypertension in postmenopausal women // *J. Hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – P. 2017–2022.
36. Sharma A.M. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44. – P. 12–19.
37. Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M. et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2805–2809.
38. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1291–1297.
39. Vijan S., Hayward R.A. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care // *Ann. Int. Med.* – 2003. – Vol. 138 (7). – P. 593-602.
40. Wakugawa Y., Kiyohara Y., Tanizaki Y. et al. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama study // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 27–32.
41. Wang D.L., Wang B.S., Shy Y.J. et al. Mechanical strain induces monocyte chemotactic protein-1 gene expression in endothelial cells: effects of mechanical strain on monocyte adhesion to endothelial cells // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 77. – P. 294–302.
42. Weber M. Should treatment of hypertension be driven by blood pressure or total cardiovascular risk? // *Renin-Angiotensin System In Cardiovascular Medicine*. – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 16-19.
43. Wofford M.R., Anderson D.C., Brown C.A. et al. Anti-hypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects // *Amer. J. Hypertension*. – 2001. – Vol. 14. – P. 694–698.
44. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *New Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.

Поступила 16.12.2009 г.

The combination of the development of arterial hypertension and components of insulin resistance syndrome in rats with spontaneous hypertension

T.V. Talaeva, D.A. Romanenko, V.V. Ambroskina, V.V. Bratus

It was established that increase of blood pressure in rats with spontaneous hypertension occurs as a sign of a complex reaction including components such as proatherogenic dyslipidemia, hyperglycemia, proinflammatory status which are peculiar to insulin resistance syndrome. The metabolic disturbances in these conditions were independent of hypertension and could be induced in its absence. One of the most important reasons and common pathogenetic mechanisms of combined development of arterial hypertension, systemic metabolic disturbances and systemic inflammation was activation of the renin-angiotensin system, and its blockade eliminated the development of both hypertension and accompanying metabolic disturbances.