

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.379-008.61:616-008.331.1

Клиническая оценка гемодинамических и метаболических нарушений, развивающихся при инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела

Л. А. Соколова¹, Е. В. Иевская²,
Т. В. Вавилова¹, В. С. Морошкин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Соколова Людмила Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702-37-94.
E-mail: lasokolova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.02.17 и принята к печати 29.06.17.

Резюме

Цель исследования — изучить влияние инсулинорезистентности (ИР) на характер течения артериальной гипертензии, ассоциированные метаболические расстройства и степень поражения органов-мишеней у больных с нормальной массой тела. **Материалы и методы.** Обследовано 95 больных артериальной гипертензией 1–2-й степени (гипертонической болезнью I–II стадии) с нормальной массой тела (индекс массы тела: ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²) в возрасте 30–50 лет. В программу обследования входило определение уровня глюкозы крови натощак, иммунореактивного инсулина, показателя инсулинорезистентности — величины коэффициента QUICKI, показателей липидограммы, уровня мочевой кислоты крови и тест на наличие микроальбуминурии (МАУ). Включенным в исследование пациентам, помимо офисного артериального давления, проводили суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканирование сосудов шеи, эхокардиографическое исследование и оценивали эндотелиальную функцию. **Результаты.** Частота регистрации синдрома инсулинорезистентности-гиперинсулинемии (ИР-ГИ) в исследуемой группе пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с нормальной массой тела составила 36 %. При наличии ИР у пациентов с АГ отмечены более высокие значения среднесуточного систолического артериального давления (САД) по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), большая частота регистрации и степень выраженности органных изменений — гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), показателей дисфункции эндотелия (ДЭ), гиперплазии комплекса интима-медиа (КИМ). Из метаболических нарушений отмечены чаще встречающиеся изменения липидного профиля — прежде всего повышение уровня триглицеридов (ТГ), а также увеличение холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). **Выводы.** В исследуемой группе пациентов с АГ и нормальной массой тела синдром ИР-ГИ зарегистрирован в 36 % случаев. В этой

группе больных АГ отмечены бóльшая степень АГ, чаще встречающиеся и более выраженные поражения органов мишеней, а также метаболические расстройства — прежде всего повышение уровня ТГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, метаболический синдром, инсулин

Для цитирования: Соколова Л. А., Иевская Е. В., Вавилова Т. В., Морошкин В. С. Клиническая оценка гемодинамических и метаболических нарушений, развивающихся при инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела. Артериальная гипертензия. 2017;23(4):294–302. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-294-302

Clinical evaluation of the insulin resistance syndrome in hypertensive patients with normal body weight

L. A. Sokolova¹, E. V. Ievskaia²,
T. V. Vavilova¹, V. S. Moroshkin¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-West State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lyudmila A. Sokolova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: sokolova_la@almazovcentre.ru,
lasokolova@mail.ru.

Received 12 February 2017;
accepted 29 June 2017.

Abstract

Objective. To evaluate the effect of insulin resistance on arterial hypertension and target organ damage in patients with normal body weight. **Design and methods.** The study involved 95 patients with arterial hypertension 1–2 degree (essential hypertension stage I–II) with normal body weight (body mass index 18,5–24,9 kg/m²) aged 30–50 years. The examination included fasting blood glucose, immunoreactive insulin, the index of insulin resistance — QUICKI factor, as well as lipids, serum uric acid and microalbuminuria. In addition, patients underwent ambulatory blood pressure monitoring, duplex scanning of neck vessels, echocardiography, endothelial function assessment. **Results.** The rate of insulin resistance-hyperinsulinaemia syndrome was 36 % in the studied group of hypertensive patients with normal body weight. Hypertensive patients with insulin resistance had higher average daily systolic blood pressure, higher rate and more severe target organ damage (left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, intima media thickness). Among metabolic disorders, dyslipidemia was predominant, in particular, hypertriglyceridemia, as well as increased total cholesterol and LDL-cholesterol, and decrease in HDL-cholesterol. **Conclusions.** Insulin resistance and hyperinsulinaemia syndrome is registered in 36 % of hypertensive patients with normal body weight. They are characterized by high rate of hypertension and more severe target organ damage, and metabolic disorders (mainly hypertriglyceridemia).

Key words: hypertension, insulin resistance, hyperinsulinaemia, metabolic syndrome, insulin

For citation: Sokolova LA, Ievskaia EV, Vavilova TV, Moroshkin VS. Clinical evaluation of the insulin resistance syndrome in hypertensive patients with normal body weight. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(4):294-302. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-4-294-302

Введение

Одним из наиболее распространенных, но менее изученных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, способствующих развитию множества гемодинамических и метаболических нарушений, является инсулинорезистентность (ИР).

Инсулинорезистентность — это первичное, селективное и специфичное нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (скелетными мышцами, жировой тканью и печенью) и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ) [1].

Механизмы развития ИР-ГИ и развитие ассоциированных с ними кардиоваскулярных расстройств наиболее изучены при ожирении андроида типа, — «метаболическом синдроме» [2–4]. Установлено, что развивающаяся артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме является следствием инсулинорезистентности — гиперинсулинемии. Однако причинно-следственные связи ИР и АГ могут быть и обратными, т.е. ИР-ГИ может развиваться у больных АГ даже с нормальной массой тела вторично, на фоне имеющихся гемодинамических изменений, способствуя дальнейшему прогрессированию метаболических расстройств. Частота регистрации ИР при АГ у больных с нормальной массой тела колеблется по данным разных авторов от 30 % до 40 % [5, 6]. Однако в целом оценка роли ИР-ГИ у больных АГ без сопутствующего ожирения в прогрессировании кардиоваскулярных расстройств остается неуточненной.

Цель исследования — изучить влияние ИР на характер течения артериальной гипертензии, ассоциированные метаболические расстройства и степень поражения органов-мишеней у больных с нормальной массой тела.

Материалы и методы

Обследовано 95 больных АГ 1–2-й степени (гипертонической болезнью I–II стадии) с нормальной массой тела, без значимой сопутствующей патологии, отобранных методом случайной выборки на амбулаторном приеме. Критерии включения: пациенты с АГ 1–2-й степени (ГБ I–II стадии), индекс массы тела (ИМТ) 18,5–24,9 кг/м², возраст 30–50 лет, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: ожирение/избыточная масса тела, ГБ III стадии, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании. В программу обследования входило определение уровня глюкозы (G) венозной крови натощак и иммунореактивного ин-

сулина (I) с целью определения показателя ИР — величины коэффициента QUICKI. Коэффициент $QUICKI = 1/(\log(I)) + \log(18 \cdot G)$. При $QUICKI < 0,32$ диагностировали ИР. Всем пациентам определяли уровень холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) крови, уровень мочевины, кислоты. Для выявления изменений со стороны функции почек проводилось полуколичественное исследование микроальбуминурии (МАУ) в первой утренней порции мочи (30–300 мг/сут.). Кроме того, включенным в исследование пациентам, помимо офисного артериального давления (АД), проводили суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование сосудов шеи, с целью выявления структурных изменений крупных сосудов (сонных артерий), которые диагностировались по ультразвуковым данным толщины комплекса интима-медиа (КИМ > 0,9 мм) или по наличию атеросклеротической бляшки. Структурно-функциональные изменения сердца оценивались с помощью эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) в М-, В-режиме и доплеровских режимах в стандартных позициях по общепринятой методике Feigenbaum A. (1986). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux (1977). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) вычисляли по отношению ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофия миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировалась при значениях ИММЛЖ выше 110 г/м². Также анализировали эндотелиальную функцию посредством определения эндотелийзависимой вазодилатации при проведении пробы с реактивной гиперемией на аппарате Endo-PAT 2000 (ITAMAR, Израиль). За норму принимали значения показателя реактивной гиперемии (RHI) > 1,67. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы Statistica 6,0, Excel for Windows (Microsoft, США, 2000). Результаты исследования представлены в виде $M \pm SD$ (средняя величина изучаемого признака $\pm$ стандартное отклонение). Оценка статистической значимости различий групп осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Учитывая невысокую степень АГ (АГ 1–2-й степени), у пациентов за 2 дня перед исследованием при тщательном контроле уровня АД и соблюдении рекомендаций по немедикаментозному лечению АГ отменяли проводимую терапию (как правило, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иАПФ). При необходимости назначали капотен 25 мг однократно.

Рисунок. Доля пациентов с инсулинорезистентностью в обследованной группе больных артериальной гипертензией с нормальной массой тела

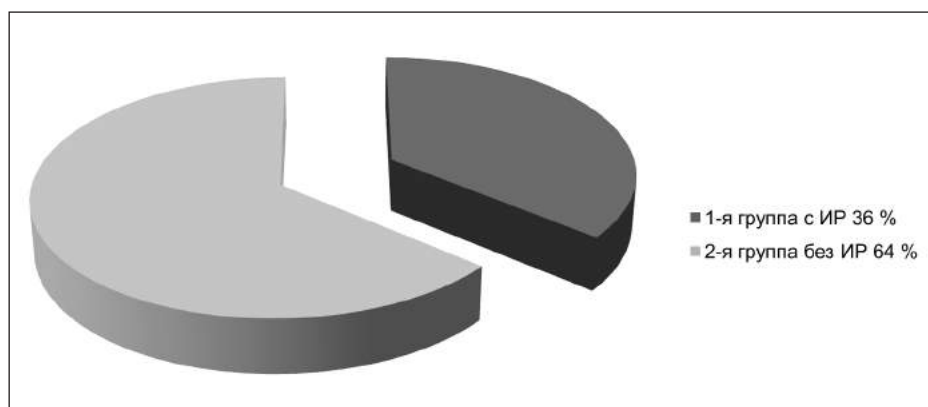


Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Возраст, годы	с ИР n = 34	без ИР n = 61	p
	41,3 ± 0,91	41,6 ± 0,68	
Пол (ж/м), n	15/19	32/29	p > 0,05
Давность АГ, годы	4,73 ± 0,33	5,08 ± 0,28	p > 0,05
САД, мм рт. ст.	145,2 ± 2,6	143,0 ± 1,3	p > 0,05
ДАД, мм рт. ст.	87,2 ± 1,0	88,9 ± 0,7	p > 0,05

Таблица 2

УРОВНИ ОФИСНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Показатели	M ± m		p
	с ИР (n = 34)	без ИР (n = 61)	
САДсс, мм рт. ст.	152,4 ± 2,1	146,4 ± 1,9	p < 0,05*
САДсд, мм рт. ст.	155,1 ± 1,3	152,3 ± 1,9	p > 0,05
САДсн, мм рт. ст.	133,3 ± 1,0	135,8 ± 1,3	p > 0,05
ДАДсс, мм рт. ст.	83,3 ± 1,6	86,5 ± 1,1	p > 0,05
ДАДсд, мм рт. ст.	92,6 ± 1,7	89,7 ± 1,9	p > 0,05
ДАДсн, мм рт. ст.	77,3 ± 1,9	74,5 ± 1,3	p > 0,05
ИБ АД днем, %	53,4 ± 12,3	56,7 ± 17,2	p > 0,05
ИБ АД ночью, %	46,3 ± 11,2	48,4 ± 15,9	p > 0,05
ИБ АД за сутки, % (blood pressure load)	58,5 ± 15,4	51,2 ± 10,7	p < 0,05*
Суточный ритм АД типа dipper, %	65	70	p > 0,05
Суточный ритм АД типа non-dipper, %	35	29	p < 0,05*

Примечание: в таблице представлено среднее арифметическое показателей в каждой из групп, величина t-критерия Стьюдента и соответствующая этому критерию величина p, характеризующая степень статистической значимости различий двух средних; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ АД — индекс времени артериального давления; * — значимость различий между исследуемыми группами пациентов.

Результаты

По показателю QUICKI исследуемые пациенты с АГ были разделены на 2 группы: 1-я группа — 34 человека с ИР, 2-я группа — 61 человек без ИР. Таким образом, частота регистрации ИР у обследуемых больных с АГ и нормальной массой тела составила 36 % (рис.). По возрастному составу, давности и степени АГ сравниваемые группы не отличались (табл. 1).

Уровни офисного АД в 1-й и во 2-й группах были сопоставимы: систолическое АД (САД) в 1-й группе составило $145,2 \pm 2,6$ мм рт. ст., во 2-й группе — $143,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$); уровень диастолического АД (ДАД) — $87,2 \pm 1,0$ и $88,9 \pm 0,7$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). При проведении СМАД установлено отсутствие значимых различий между анализируемыми показателями среднесуточных, средненочных САД, ДАД в обеих группах (табл. 2). Так, среднесуточное САД в 1-й группе составило $155,1 \pm 1,3$ мм рт. ст., во 2-й — $152,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), среднесуточное ДАД в 1-й группе — $92,6 \pm 1,7$ мм рт. ст., во 2-й группе — $89,7 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), средненочное САД в 1-й группе $133,3 \pm 1,0$ мм рт. ст., во 2-й группе — $135,8 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), средненочное ДАД в 1-й группе — $77,3 \pm 1,9$ мм рт. ст., во 2-й группе $74,5 \pm 1,3$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Однако показатель среднесуточного САД у пациентов с ИР (1-я группа) был выше, чем в группе сравнения, — у пациентов без ИР (2-я группа): $152,4 \pm 2,1$ и $146,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,05$). Эти различия, возможно, объяснялись тем, что индекс времени (ИВ) за сутки (blood pressure load) в 1-й группе был выше, чем во второй, и составил $58,5 \pm 15,4$ %, и $51,2 \pm 10,7$ % соответственно ($p < 0,05$). ИВ АД днем в 1-й группе $53,4 \pm 12,3$ %, во второй — $56,7 \pm 17,2$ % ($p > 0,05$). ИВ АД ночью в 1-й группе $46,3 \pm 11,2$ %, во второй — $48,4 \pm 15,9$ % ($p > 0,05$). Нормальное снижение АД в ночные часы (тип dipper) отмечалось у 22 человек (65 %) 1-й группы и у 43 человек (70 %) 2-й группы ($p > 0,05$). Изменения суточных ритмов АД по типу non-dipper отмечены у 12 человек (35 %) первой группы и у 18 человек (29 %) второй ($p < 0,05$). С более высокой степенью АГ были связаны более значимые изменения показателей ГЛЖ у пациентов с АГ, ассоциированной с ИР (табл. 3). Так, частота регистрации ГЛЖ, судя по индексу массы миокарда (ИММЛЖ) по ЭХО-КГ, в 1-й и 2-й группах была выявлена у 27 и 47 пациентов и составила 82 % и 77 % соответственно ($p < 0,05$). ИММЛЖ у пациентов 1-й группы был $124,0 \pm 1,70$ г/м², у больных 2-й группы — $120,59 \pm 1,23$ г/м² ($p < 0,05$).

При проведении исследуемым пациентам доплерографии сонных артерий установлена большая

частота регистрации и степень выраженности изменений показателя КИМ у пациентов 1-й группы. Так, проявление гиперплазии стенки сонных артерий (КИМ $> 0,9$ мм) отмечено у 21 человека (62 %) 1-й группы и 33 человек (55 %) 2-й группы ($p < 0,05$). Атеросклеротические бляшки выявлены у 8 человек (24 %) в 1-й группе и у 9 человек (15 %) во 2-й группе ($p < 0,05$).

Более выраженные изменения сосудистой стенки у исследуемых больных АГ с ИР были выявлены и при исследовании функции эндотелия. Наличие эндотелиальной дисфункции было установлено у 29 человек (85 %) из 1-й группы и 48 человек (78 %) — во 2-й группе ($p < 0,05$).

Одно из проявлений дисфункции эндотелия — микроальбуминурия встречалась у 19 (56 %) пациентов 1-й группы и у 20 (33 %) пациентов 2-й группы ($p < 0,05$).

При анализе метаболических нарушений у пациентов с АГ, ассоциированной с ИР, также были выявлены определенные особенности (табл. 4). Прежде всего, они касались нарушений углеводного обмена. Так, уровень глюкозы крови (G) натощак в 1-й группе составил $5,4 \pm 0,06$ ммоль/л, во 2-й группе — $5,19 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), постпрандиальный показатель G в 1-й группе $7,58 \pm 0,23$ ммоль/л, во 2-й — $6,5 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,001$). Соответственно более высоким был показатель иммунореактивного инсулина у пациентов 1-й группы, составивший $15,88 \pm 0,30$ мкЕ/мл, во 2-й — $9,06 \pm 0,35$ мкЕ/мл ($p < 0,001$). Нарушение теста на толерантность к глюкозе отмечено в 44 % (15 человек) случаев у больных 1-й группы и в 27 % (17 человек) случаев — у больных АГ 2-й группы ($p < 0,05$). Нарушения липидного спектра сыворотки крови касались, прежде всего, частоты выявления этих изменений. Наиболее часто в группе пациентов с ИР встречалась гипертриглицеридемия (ГТГ) у 29 больных (85 %); в группе больных без ИР этот вариант дислипидемии отмечен в 67 % случаев ($p < 0,001$). Число пациентов с гиперхолестеринемией в 1-й группе составило 25 человек (73,5 %), во 2-й — 40 человек (65 %), ($p < 0,05$). Повышенный уровень ЛПНП отмечен у 30 лиц 1-й группы (88 %) и у 50 (81 %) — 2-й ($p < 0,05$). Снижение ЛПВП было выявлено во 2-й группе у двух больных (3,27 %). Однако средние значения показателей уровня ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ в обеих группах были сопоставимы, — их различия не достигали степени статистической значимости. Уровень ХС в 1-й группе составил $5,63 \pm 0,11$ ммоль/л, во 2-й группе — $5,51 \pm 0,07$ ммоль/л ($p > 0,05$); ЛПНП $3,9 \pm 0,1$ и $3,6 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Уровень ЛПВП в 1-й группе $1,32 \pm 0,006$ ммоль/л,

Таблица 3

**ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ И СТЕПЕНЬ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Частота регистрации ГЛЖ, %	с ИР (1-я группа)	без ИР (2-я группа)	p
	82	77	
ИММЛЖ, г/м ²	124,0 ± 1,70	120,59 ± 1,23	p < 0,05

Примечание: в таблице представлено среднее арифметическое показателей в каждой из групп, величина t-критерия Стьюдента и соответствующая этому критерию величина p, характеризующая степень статистической значимости различий двух средних; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 4

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Показатели	M ± m		p
	с ИР (n = 34)	без ИР (n = 61)	
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 0,06	5,19 ± 0,05	p < 0,05*
Инсулин, мкЕ/мл	15,88 ± 0,3	9,06 ± 0,35	p < 0,001*
Холестерин, ммоль/л	5,63 ± 0,21	5,51 ± 0,13	p > 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,23	1,24 ± 0,27	p > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,15	3,6 ± 0,17	p > 0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,23 ± 0,15	2,01 ± 0,23	p > 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	357 ± 24	335 ± 21	p > 0,05

Примечание: в таблице представлено среднее арифметическое показателей в каждой из групп, величина t-критерия Стьюдента и соответствующая этому критерию величина p, характеризующая степень статистической значимости различий двух средних. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; * — значимость различий между исследуемыми группами пациентов.

во 2-й группе — $1,24 \pm 0,01$ ммоль/л ($p > 0,05$), уровень ТГ — $2,23 \pm 0,07$ и $2,01 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Значимых изменений пуринового обмена в обеих группах исследуемых пациентов отмечено не было. Уровень мочевой кислоты в 1-й группе составил 357 ± 24 мкмоль/л, во 2-й — 335 ± 21 мкмоль/л ($p > 0,05$).

Обсуждение

Синдром ИР-ГИ обычно рассматривают в ассоциации с метаболическим сердечно-сосудистым синдромом. Однако в настоящее время установлено, что ИР — распространенный **симптомо-комплекс** в клинической практике, и по данным ряда авторов [7–10] он встречается у 20–25 % практически здоровых лиц без ожирения. Так, в крупном популяционном исследовании Bruneck [6] было выявлено, что ИР встречается у 58 % больных АГ

как с нормальной, так и с избыточной массой тела. В нашем исследовании у пациентов с АГ и нормальной массой тела синдром ИР отмечен в 36 % случаев. Предполагается, что у больных с нормальной массой тела в основе ИР лежит нарушение неокислительного пути потребления глюкозы, управляемого инсулином, и местом этого нарушения являются, главным образом, скелетные мышцы [11–13]. Установлено, что чувствительность периферических тканей к инсулину тесно связана с генетически обусловленными особенностями морфологии скелетной мускулатуры. При АГ в скелетных мышцах существенно уменьшено число медленно сокращающихся мышечных волокон, что приводит к значительному обеднению сосудистого русла, ведущему к сокращению объемного кровотока, повышению общего периферического сопротивления, увеличению пути диффузии глюкозы к клеткам, то есть в этих случаях ИР развивается

вторично по отношению к АГ. Однако, по данным ряда авторов, ИР имеет основополагающее значение в формировании АГ, которая зачастую является ее первым клиническим проявлением. Основными механизмами, приводящими к повышению АД при ИР-ГИ, являются гиперволемиа, обусловленная повышенной реабсорбцией натрия в проксимальных канальцах почек и вызывающая повышение сердечного выброса, а также активация симпатической нервной системы, вызывающая рост сердечного выброса и приводящая к спазму периферических сосудов и повышению общего периферического сопротивления сосудов [14, 15]. Таким образом, патогенетические механизмы АГ и ИР-ГИ тесно взаимосвязаны и, как правило, усиливают друг друга [16]. Полученные нами данные о более значимом повышении среднесуточного АД у больных АГ с ИР-ГИ, по-видимому, объясняются этим фактором. Усиленным гипертензивным влиянием объяснимы и результаты сравнительного анализа степени поражения органов-мишеней у включенных в исследование пациентов с АГ и ИР. Нами отмечена большая распространенность — частота и степень ГЛЖ у пациентов этой группы.

При анализе изменений сосудистой стенки по данным доплерографии сонной артерии у пациентов с АГ и ИР была выявлена большая частота проявлений гиперплазии сосудов — утолщения КИМ ($> 0,9$ мм). Эти изменения могут быть связаны с развивающейся при ИР дисфункцией эндотелия, — субклиническим ранним маркером атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Установлено, что следствием ДЭ является нарушение синтеза оксида азота — мощного вазодилатора, основного продукта синтеза сосудистого эндотелия как эндокринного органа сердечно-сосудистой системы [17]. Помимо снижения секреции таких мощных вазодилаторов, как простациклин и оксид азота, в условиях ИР-ГИ под воздействием инсулина происходит повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ — эндотелина, тромбксана А₂ и снижение секреции таких мощных вазодилаторов, как простациклин и оксид азота, что приводит к повышению тонуса сосудов и замедлению вазодилатации [18, 19], — то есть развивается дисфункция эндотелия.

В нашем исследовании отмечена большая частота регистрации ДЭ у пациентов с АГ, ассоциированной с ИР-ГИ, по сравнению с контрольной группой: у 29 человек в группе с ИР (85 %) и 48 человек в группе без ИР (78 %) соответственно ($p < 0,05$). Одним из проявлений ДЭ является МАУ — ранний показатель нарушения функции почек вследствие развивающейся ангиопатии. У обследованных нами

пациентов с АГ и нормальной массой тела при наличии ИР МАУ была отмечена значительно чаще, чем в группе сравнения, — у пациентов с АГ без ИР.

Помимо АГ и других гемодинамических нарушений, ИР-ГИ способствует развитию комплекса метаболических расстройств — нарушений углеводного, липидного, пуринового и других видов обмена.

Установлено, что синдром ИР-ГИ является одним из основных факторов, ведущих к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью. Сам по себе метод определения ИР с помощью коэффициента QUICKI основан на выявлении лиц с нарушениями углеводного обмена. У исследованных нами больных АГ с ИР отмечены повышенные уровни глюкозы, определяемой натощак и при проведении теста на толерантность к глюкозе, а также более высокие уровни иммунореактивного инсулина. Следует заметить, что само по себе повышение абсолютных величин этих показателей еще не свидетельствует о развитии синдрома ИР. Коэффициент QUICKI учитывает изменения оптимального соотношения глюкоза/инсулин, при нарушении которого развивается ИР.

Помимо нарушений углеводного обмена, ИР-ГИ закономерно ведет к развитию атерогенных дислипидемий, в частности, к гипертриглицеридемии, повышению концентрации холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижению ЛПВП. В работе нами отмечена большая частота регистрации дислипидемий в группе пациентов с ИР [20]. В наибольшей степени это касалось количества больных с гипертриглицеридемией, где отличие между группами достигало более высокой степени значимости. Эти изменения развиваются в связи с тем, что инсулину присущи специфические влияния на синтез и транспорт липидов, находящиеся под влиянием инсулина. При ИР-ГИ происходит увеличение концентрации в крови свободных жирных кислот, являющихся наиболее важными предшественниками синтеза триглицеридов, что приводит к развитию типичной для ИР гиперлипидемии — гипертриглицеридемии.

Таким образом, синдром ИР-ГИ играет существенную роль в патогенезе дислипидемий, которые являются доказанными факторами риска ишемической болезни сердца и других атеросклеротических заболеваний.

Выводы

1. Частота регистрации ИР у исследуемых пациентов с АГ и нормальной массой тела составила 36 %.

2. По данным СМАД степень АГ в группе пациентов с ИР была значимо выше по сравнению с группой больных АГ без ИР.

3. Ремоделирование миокарда по типу концентрической ГЛЖ у больных АГ и ИР отмечалось в 1,5 раза чаще, чем в группе пациентов без ИР.

4. Распространенными изменениями со стороны артериальных сосудов и почек у больных АГ с нормальной массой тела и ИР были ДЭ и МАУ: они встречались в 85 % и 56 % случаев, что существенно превышало величину этих показателей у пациентов с АГ без ИР (78 % и 33 % соответственно).

5. Наиболее выраженные метаболические расстройства у больных АГ с нормальной массой тела и ИР касались углеводного обмена. Нарушение теста на толерантность к глюкозе выявлены у 44 % пациентов этой группы и у 27 % у пациентов с АГ без ИР.

6. Изменение липидного профиля в виде гипертриглицеридемии отмечалось у пациентов с АГ и ИР в 85 % случаев, что существенно превышало частоту выявления ГТГ у пациентов с АГ без ИР — 67 %.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Moller D, Flier J. Insulin resistance — mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991;325(13): 938–48.
- Nestler JE. Assessment of insulin resistance. *Sci. Med*. 1994;1:58–67.
- Алмазов В. А., Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И., Жукова А. В. Синдром инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 1997;3(1):7–17. [Almazov AV., Blagosklonnaya Ya. V., Shlyakhto EV., Krasilnikova EI., Zhukova AV. Insulin resistance syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 1997;3(1):7–17. In Russian].
- Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. Кардиология. 1998; 6:71–81. [Zimin Yu. V. Origin, diagnostic concept, and clinical value of the syndrome of insulin resistance or metabolic syndrome X. Kardiologiya. 1998;6:71–81. In Russian].
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J. Med*. 1987;317(6):350–357.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643–1649.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607.
- Matsushita M, Tsuchiya N, Nakayama T, Ohashi J, Shibue T, Shiota M et al. Allele typing of human TNFA 5'-flanking region using polymerase chain reaction-preferential homoduplex formation assay (PCR-PHFA): linkage disequilibrium with HLA class I and class II genes in Japanese. *Tissue Antigens*. 1999;54(5):478–484.
- Rasmussen H, Zawalick KC., Ganesan S, Calle R, Zawalich WS. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care*. 1990;13:655–666.
- Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A et al. HOMA-IR values are associated with glycemic control in Japanese subjects without diabetes or obesity: The KOBE Study. *J Epidemiology*. 2015; 25(6): 407–414.
- Шестакова М. В., Брескина О. Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Consilium medicum*. 2002;10:523–527. [Shestakova MV, Breskina OY. Insulin resistance: pathophysiology, clinical manifestations, treatment approaches. *Consilium medicum*. 2002;10:523–527. In Russian].
- Capaldo B, Lembo G, Napoli R, Rendina V, Albano G, Saccà L et al. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism*. 1991;40(12):1320–1322.
- Nataly A, Santoro D, Palombo C, Cerri M, Ghione S, Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension*. 1991;17(2):170–178.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment. A position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14–33.
- Woerdeman J, Meijer RI, Eringa EC, Hoekstra T, Smulders YM., Serné EH. Insulin sensitivity determines effects of insulin and meal ingestion on systemic vascular resistance in healthy subjects. *Microcirculation*. 2016; 23(1):62–8.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease: an expanded definition. *Annual review of Medicine*. 1993;44(1):121–131.
- Ferrari P, Weidmann P. Insulin, insulin sensitivity and hypertension. *J Hypertens*. 1990;8(6):491–500.
- Juhlin-Dannfeld A, Frisk-Holmberg F, Karlsson J, Tesch P. Central and peripheral circulation in relation to muscle fiber composition in normo- and hypertensive man. *Clin Sci*. 1979;56(4):335–340.
- Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiol*. 1997; 20(11 Suppl 2): II-11–17.
- Ievskaia E, Sokolova L, Vavilova T, Savinova E. Effects of insulin resistance at lipid profile in Hypertensive patients with normal and overweight. *Anitschkow Days Symposium of the International Atherosclerosis Society June 2–4, 2016*; 229.

Информация об авторах

Соколова Людмила Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии Института сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иевская Екатерина Владимировна — аспирант кафедры факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, врач-терапевт консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морошкин Виктор Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Национальный меди-

цинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» [Мин-здрава](#) России.

Author information

Lyudmila A. Sokolova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Scientific Laboratory of Preventive Cardiology, Institute of Heart and Blood Vessels, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina V. Ievskaia, MD, Department of Internal Diseases, I. I. Mechnikov North-West State Medical University; Physician, Out-patient Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Viktor S. Moroshkin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Ultrasonic Methods, Almazov National Medical Research Centre.