

**РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА  
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ  
У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*А.С. Джумагулова, А.Г. Полупанов, Т.А. Романова, Ч.У. Келгенбаева*

Изучена взаимосвязь метаболического синдрома и его компонентов с развитием мозговых инсультов, а также выделены наиболее важные факторы, обуславливающие развитие острых нарушений мозгового кровообращения у больных эссенциальной гипертензией.

*Ключевые слова:* метаболический синдром; эссенциальная гипертензия; ишемический инсульт.

Сосудистые заболевания головного мозга, в первую очередь, мозговые инсульты, являются одной из острейших медико-социальных проблем, нанося огромный экономический ущерб обществу: они выступают в качестве основной причины экстренной госпитализации и длительной инвалидности и занимают третье, а в некоторых странах и второе место среди причин смертности взрослого населения [1].

Особенно актуальна проблема острых цереброваскулярных катастроф для Кыргызской Республики, поскольку в эпидемиологических исследованиях было показано, что кыргызы, страдающие артериальной гипертензией (АГ) более подвержены мозговому инсульту, нежели европейцы. Согласно данным регионального бюро ВОЗ, Кыргызстан по стандартизированному показателю смертности от мозгового инсульта еще

в 1990 г. занимал первое место в Евроазиатском регионе (60,67 на 100 тыс. населения) (WHO, 2003; WHO, HFA-DB, 2006) [1, 2].

К настоящему времени в многочисленных широкомасштабных исследованиях доказано, что АГ и некоторые метаболические нарушения (повышение сахара, холестерина) являются важнейшими факторами риска различных форм острых нарушений мозгового кровообращения как преходящего (гипертонические кризы, транзиторные ишемические атаки), так и стойкого характера (геморрагический и ишемический инсульты) [3, 4]. В то же время данные о влиянии метаболических расстройств и метаболического синдрома (МС) на риск развития церебральных катастроф остаются противоречивыми. Известно, что в целом МС обуславливает 6–7 % общей смертности от всех причин, 12–17 % – по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и 30–52 % по причине сахарного диабета (СД) [5, 6]. Все компоненты МС представляют собой доказанные факторы риска ССЗ, причем показано, что их агрегация значительно усугубляет течение каждого из них в отдельности и повышает риск развития атеросклеротических заболеваний [7–14].

Однако в большей степени положение о связи МС с развитием атеросклеротических заболеваний справедливо для коронарной болезни сердца, но не для мозгового инсульта. Поэтому в то же время требует уточнения роль некоторых составляющих МС и их совокупности, а также особенностей течения МС в развитии острых церебральных катастроф.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи метаболического синдрома и его компонентов с развитием мозговых инсультов, а также выделение наиболее важных факторов, обуславливающих развитие острых нарушений мозгового кровообращения у больных эссенциальной гипертензией.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 345 больных ЭГ кыргызской национальности в возрасте 30–75 лет (средний возраст составил  $52,4 \pm 7,1$  лет), из них 201 мужчина и 144 женщины. Диагноз ЭГ устанавливался на основании комплекса клинко-инструментальных критериев, рекомендованных ВОЗ (1999). В зависимости от характера течения заболевания больные были разделены на две группы. Первую группу составили 237 больных с неосложненным течением ЭГ (из них 129 мужчин и 108 женщин), не имеющих КБС и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (средний возраст составил  $50,1 \pm 9,6$  лет). Во вторую группу были

включены 108 пациентов (из них 72 мужчины и 36 женщин), у которых течение заболевания осложнилось развитием ишемического инсульта, подтвержденного методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга (средний возраст –  $55,9 \pm 8,5$  лет).

Диагноз МС верифицировался согласно классификации IDF (2005).

Из исследования исключались пациенты с терминальной сердечной недостаточностью, хронической почечной и печеночной недостаточностью, имеющие клапанные пороки сердца, черепно-мозговую травму в анамнезе, а также страдающие вторичными формами артериальной гипертензии.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, определение антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии (ОТ) с расчетом индекса массы тела (ИМТ), уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Содержание сахара, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли на биохимическом автоанализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы “Beckman”, США. Концентрацию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле:  $ЛПНП = ОХС - (ТГ/2,2) - ЛПВП$ . Уровень ХС не-ЛПВП вычислялся по формуле:  $ХС \text{ не-ЛПВП} = ОХС - ЛПВП$ . Также вычислялись: индекс атерогенности (ИА) =  $ОХС/ЛПВП$  и соотношение ТГ/ЛПВП.

Состояние сонных артерий исследовали на аппарате Acuson Sequoia-256 (Siemens, Германия). По степени стеноза различался малый стеноз при стенозировании 0–29 %, умеренный – 30–59, выраженный – 60–79, критический – 80–99, окклюзия – 100 % (ECST, 1991).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ STATISTICA и BIOSTAT с использованием пакета стандартных статистических программ. Изучение взаимосвязи между развитием МИ и метаболическими показателями проводилось с помощью  $\gamma$ -корреляции. Для оценки прогностической значимости метаболических и клинко-функциональных показателей в развитии мозгового инсульта применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. В последующем для выявленных методом анализа риск-факторов оценивалась сила их влияния на развитие инсульта с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95

или 99 % доверительного интервала (ДИ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Результаты исследования. При анализе корреляционных ассоциаций нами была выявлена тесная взаимосвязь между наличием МИ и следующими метаболическими показателями: ИМТ ( $\gamma = 0,17$ ;  $p < 0,002$ ), содержанием сахара крови ( $\gamma = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем ХС ЛПВП ( $\gamma = -0,19$ ;  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $\gamma = 0,15$ ;  $p < 0,01$ ), индексом атерогенности ( $\gamma = 0,17$ ;  $p < 0,002$ ), а также величиной САД ( $\gamma = 0,36$ ;  $p < 0,0001$ ) и возрастом ( $\gamma = 0,38$ ;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, нами была обнаружена ассоциация МИ со структурно-функциональными изменениями каротидных артерий, а именно: с величиной КИМ ( $\gamma = 0,26$ ;  $p < 0,0001$ ), наличием ( $\gamma = 0,62$ ;  $p < 0,0001$ ) и выраженностью атеросклероза ( $\gamma = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ).

С целью выявления независимых предикторов развития мозговых инсультов у больных ЭГ с/без МС мы использовали многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. В качестве зависимой переменной признавали наличие МИ. В качестве независимых переменных в модель вошли возраст, ИМТ, объем талии (ОТ), выраженность МС в баллах (по числу компонентов), уровень сахара, общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ), не-ХС ЛПВП, САД, ДАД, ЧСС, а также показатели состояния магистральных артерий (толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и выраженность атеросклероза).

При анализе полученных результатов оказалось, что независимыми факторами риска развития МИ у больных ЭГ явились следующие метаболические показатели: уровень ХС ЛПВП ( $b = -0,17$ ;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $b = 0,87$ ;  $p < 0,05$ ), сахара крови ( $b = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), соотношение ТГ/ЛПВП ( $b = 0,16$ ;  $p < 0,01$ ) и уровень САД ( $b = 1,12$ ;  $p < 0,01$ ). Кроме того, на риск развития МИ у боль-

ных ЭГ оказывал возраст пациентов ( $b = 0,16$ ;  $p < 0,02$ ), наличие атеросклероза каротидных артерий ( $b = 0,17$ ;  $p < 0,03$ ) и его выраженность ( $b = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ). Определенное влияние на риск развития МИ оказывало число компонентов МС ( $b = 0,99$ ;  $p = 0,14$ ), однако вклад этого показателя в увеличение риска развития МИ был менее выраженным.

При определении относительного риска развития МИ у больных ЭГ по отношению шансов (ОШ) с вычислением 95 или 99 % доверительного интервала (ДИ) были получены следующие результаты. Оказалось, что наиболее существенно на риск развития мозгового инсульта оказывал влияние возраст. Так, риск развития МИ в целом по группе у лиц в возрасте 50–60 лет был более, чем в четыре раза выше, чем у пациентов младше 50 лет (ОШ – 4,30; 99 % ДИ 1,90–9,71), а у лиц старше 60 лет указанный риск возрастал более, чем в 8 раз (ОШ – 8,02; 99 % ДИ 3,09–20,84). Следует отметить, что возраст оказался более существенным фактором риска МИ у мужчин, нежели у женщин. Так, у первых в возрасте старше 60 лет риск МИ возрастал в 14 раз, тогда как у вторых только в 5 (табл. 1).

Вторым по значимости фактором риска развития МИ у больных ЭГ является уровень САД. В данном случае в качестве референтной группы, по отношению к которой рассчитывались риски, была взята группа больных ЭГ с уровнем АД 140–160 мм рт. ст. Как следует из данных, представленных в табл. 2, при повышении АД до уровня 180 мм рт. ст. отмечалось увеличение риска развития атеросклероза в 2,8 раза (ОШ – 2,78; 99 % ДИ 1,42–5,42), а при повышении САД свыше 200 мм рт. ст. риск развития мозгового инсульта возрастал более, чем в 6 раз (ОШ – 6,02; 99 % ДИ 2,75–13,15). При этом уровень САД являлся более важным фактором риска МИ у мужчин, нежели чем у женщин (табл. 2).

Таблица 1

Влияние возраста на риск развития мозгового инсульта у больных эссенциальной гипертензией

Показатель	Категория больных	ОШ	99 % ДИ	p
Все пациенты	<50 лет	референтная группа		
	50–60 лет	4,30	1,90–9,71	<0,01
	>60 лет	8,02	3,09–20,84	<0,01
Мужчины	<50 лет	референтная группа		
	50–60 лет	4,19	1,57–11,20	<0,01
	>60 лет	14,3	3,95–51,83	<0,01
Женщины	<50 лет	референтная группа		
	50–60 лет	4,57	1,08–19,33	<0,01
	>60 лет	4,95	1,01–24,7	<0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий; нд – различия недостоверны.

Таблица 2

Влияние уровня САД на риск развития мозгового инсульта у больных эссенциальной гипертензией

Показатель	Категория больных	ОШ	99 % ДИ	р
Все пациенты	<160	референтная группа		
	160–180	1,25	0,66–2,39	нд
	180–200	2,78	1,42–5,42	<0,01
	>200	6,02	2,75–13,15	<0,01
Мужчины	<160	референтная группа		
	160–180	1,88	0,85–4,14	нд
	180–200	4,45	1,86–10,65	<0,01
	>200	8,89	1,07–21,71	<0,01
Женщины	<160	референтная группа		
	160–180	0,55	0,17–1,74	нд
	180–200	1,53	0,53–4,43	нд
	>200	3,67	1,13–11,89	<0,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; р – достоверность различий; нд – различия недостоверны.

Нам представилось интересным изучить влияние наличия, выраженности каротидного атеросклероза и числа пораженных сосудов на риск развития МИ у больных ЭГ. Оказалось, что при наличии атеросклеротического поражения сонных артерий риск развития МИ возрастает более, чем в 5 раз (ОШ – 5,36; 99 % ДИ 3,07–9,38), причем следует отметить, что наличие атеросклероза является более важным риск-фактором ОНМК у мужчин, чем у женщин (возрастание риска в 7 и 3 раза соответственно (табл. 3). Не только наличие, но и число пораженных сосудов оказывают существенное влияние на риск развития МИ у больных ЭГ. Так, у мужчин при поражении одного сосуда каротидного бассейна риск развития МИ возрастал

в 2,5 раза (ОШ – 2,58; 99 % ДИ 1,16–5,77), а при двухсосудистом поражении отмечалось возрастание указанного риска в 14 раз (ОШ – 13,99; 99 % ДИ 5,45–35,88). У женщин влияние атеросклеротического процесса на риск МИ был менее выраженным. Нами также было показано, что выраженность атеросклеротического поражения увеличивает риск МИ у больных ЭГ. В частности, риск развития ОНМК при наличии малого стеноза (<30 %) возрастает в 2,7 раза (ОШ – 2,76; 99 % ДИ 1,49–5,09), при умеренном стенозировании каротидных артерий (30–60 %) указанный риск возрастает до 5,7 раз, а при стенозе свыше 60 % риск развития МИ по сравнению с референтной группой увеличен более, чем в 8 раз (ОШ – 8,68; 99 % ДИ 1,84–41,00).

Таблица 3

Влияние наличия каротидного атеросклероза на риск развития мозгового инсульта у больных эссенциальной гипертензией

Показатель	Категория больных	ОШ	99 % ДИ	р
Все пациенты	АС-	референтная группа		
	АС+	5,36	3,07–9,38	<0,01
Мужчины	АС-	референтная группа		
	АС+	6,91	2,66–17,94	<0,01
Женщины	АС-	референтная группа		
	АС+	3,11	1,25–7,74	<0,01

Примечание: АС – атеросклероз; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; р – достоверность различий; нд – различия недостоверны.

Уровень сахара оказывал значительно меньшее влияние на риск развития МИ у больных ЭГ. В частности, только наличие явного сахарного диабета ассоциировалось с 75%-ным возрастанием риска мозговых катастроф (ОШ – 1,75; 95 % ДИ 1,04–3,62). Небольшая гипергликемия (>5,6 ммоль/л) лишь недостоверно (на 37 % у мужчин и на 46 – у женщин) повышала риск развития МИ.

Влияние липидных факторов на риск развития атеросклероза был менее значимым. Так, в целом по группе даже при уровне ОХС свыше 6,5 ммоль/л риск возникновения МИ возрастал незначительно (на 34 %: ОШ – 1,34; 95 % ДИ 0,65–2,75). Однако нами были выявлены гендерные различия во влиянии уровня ОХС на риск МИ. Оказалось, что у женщин возрастание уровня ОХС свыше 5,17 ммоль/л ассоциируется с более чем 2-кратным повышением риска острых мозговых катастроф (ОШ – 2,23; 95 % ДИ 1,04–4,81). Для мужчин подобной закономерности не обнаруживалось ( $p>0,05$ ).

Сходная ситуация отмечалась в отношении уровня ТГ. Только у женщин возрастание уровня ТГ более 1,7 ммоль/л способствовало повышению риска развития МИ у больных ЭГ в 2,3 раза (ОШ – 2,35; 95 % ДИ 1,07–5,13). У мужчин даже уровень ТГ>2,2 ммоль/л не ассоциировался с повышенным риском развития ОНМК ( $p>0,05$ ).

При изучении влияния содержания ХС ЛПНП на риск развития МИ у больных ЭГ были получены следующие результаты. Оказалось, что уровень ХС ЛПНП свыше 3,4 ммоль/л повышает риск развития ОНМК в 2,1 раза (ОШ – 2,08; 95% ДИ 1,02-5,28) только у женщин. Меньшие уровни ХС ЛПНП не оказывают существенного влияния на риск развития МИ у женщин. У мужчин даже повышение уровня ХС ЛПНП свыше 3,4 ммоль/л не повышало риск развития МИ ( $p>0,05$ ).

При изучении взаимосвязи уровня ХС ЛПВП с развитием МИ оказалось, что при снижении ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин достоверно (на 66 %) повышается риск развития ОНМК (ОШ – 1,66; 95 % ДИ 1,03–2,95). В то же время влияние данного показателя на возникновение острых церебральных катастроф у женщин было незначимым ( $p>0,05$ ).

Повышение ИА>5 ед. в целом по группе ассоциировалось с возрастанием риска ОНМК на 86 % (ОШ – 1,86; 95 % ДИ 1,17–2,95). Однако при раздельном изучении влияния данного показателя на риск МИ в группах мужчин и женщин оказалось, что данное утверждение справедливо только для последних. У женщин при повыше-

нии ИА свыше 5 ед. наблюдалось почти 3-кратное возрастание риска развития МИ (ОШ – 2,86; 95 % ДИ 1,32–6,19). У мужчин подобной закономерности не отмечалось ( $p>0,05$ ).

Влияние других липидных показателей (ХС не-ЛПВП, ТГ/ЛПВП), нарушений жирового обмена и уровня ДАД на риск развития МИ у больных ЭГ в нашем исследовании было незначительным ( $p>0,05$ ).

#### **Выводы**

Итак, независимыми факторами риска развития МИ у больных ЭГ явились наличие каротидного атеросклероза, возраст, уровень САД и некоторые традиционные метаболические показатели. При этом нами были уточнены гендерные различия во влиянии указанных показателей на риск ОНМК. В частности, для мужчин наиболее важными риск-факторами МИ явились: наличие, выраженность атеросклероза, число пораженных сосудов каротидного бассейна, возраст и уровень САД. Небольшое дополнительное увеличение риска МИ (на 66 %) отмечалось при снижении ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л. Для женщин наибольший вклад в увеличение риска ОНМК вносили: наличие и выраженность атеросклероза, число пораженных сосудов каротидного бассейна, возраст и уровень САД, однако их влияние на риск МИ было менее выраженным, чем у мужчин. Дополнительный риск развития МИ у женщин был обусловлен влиянием большого числа метаболических факторов (уровнем ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и индекса атерогенности).

#### **Литература**

1. World Health Organization, Regional Office for Europe. European health for all database (HFA-DB). 2006.
2. World Health Organization. World Health Report. 2003.
3. Bays H.E. "Sick fat", metabolic disease, and atherosclerosis // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. P. S26–S37.
4. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham Study // *Cardiology.* 1992. Vol. 81(4–5). P. 291–298.
5. Ford E.S., Kohl H.W.3rd, Mokdad A.H. Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults // *Obes. Res.* 2005. Vol. 13(3). P. 608–614.
6. Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D. et al. Metabolic syndrome. Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 123–130.

7. DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies // *Diabetologia*. 1999. Vol. 42. P. 647–654.
8. DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular disease? // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 688–696.
9. *Deedwania P.C.* Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? // *Circulation*. 2004. Vol. 109(1). P. 2–4.
10. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmel P.Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. Vol. 365. P. 1415–1428.
11. *Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J.* et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women // *Arch. Intern. Med*. 2004. Vol. 164. P. 1066–1076.
12. *Klein B.E., Klein R., Lee K.E.* Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1790–1974.
13. *Kannel W.B., McGee D.L.* Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study // *Circulation*. 1979. Vol. 59(1). P. 8–13.
14. *Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J.* et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies // *Circulation*. 1989. Vol. 79(1). P. 8–15.