

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-056.257

*С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева***МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ  
ЯК НАУКОВИЙ НАПРЯМОК КАФЕДРИ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі узагальнюються результати наукових досліджень кафедри сімейної медицини щодо вивчення метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та їх зміни під впливом патогенетично обґрунтованого лікування.

**Ключові слова:** кафедра, науковий напрямок, гіпертонічна хвороба, метаболічні порушення.

Буковинський державний медичний університет здавна славиться науковими школами. Їх засновниками стали відомі й поза межами України вчені й педагоги, професори Н.Б. Щупак, В.А. Тригер, С.М. Савенко, П.М. Гудзенко, Г.П. Калина, Я.Д. Кіршенблат, О.О. Волощук, Л.С. Ключкова, Н.М. Шинкерман, О.І. Самсон, Ю.І. Іванов, Б.А. Пахмурний, Г.Т. Пісько, О.М. Синчук, докола яких гуртувалася талановита молодь, що сьогодні очолює напрямки сучасної експериментальної та клінічної медицини, формує відданих продовжувачів цієї нелегкої й водночас щасливої долі науковця й медика, педагога-освітянина й лікаря-професіонала високого рівня [12].

Багатопрофільну кафедру сімейної медицини на чолі із завідувачем доктором медичних наук, професором С.В. Білецьким, який є учнем професора О.О. Волощука, створено в липні 2001 року. З самого початку свого існування одним із пріоритетних напрямків наукової діяльності кафедри стало вивчення метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), чому і була присвячена перша науково-дослідна робота кафедри сімейної медицини «Комплексна діагностика метаболічних порушень, стану гемодинаміки і вегетативного гомеостазу у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку і статі та у поєднанні з цукровим діабетом II типу, диференційоване лікування і профілактика» (2003-2007 рр.). Подальший науковий пошук складних багатогранних патогенетичних механізмів виникнення та прогресування АГ, розробка диференційованих підходів до лікування АГ знайшли своє відображення у наступній НДР кафедри сімейної медицини «Гемодинамічні, метаболічні та генетичні аспекти лікування хворих на артеріальну гіпертензію із застосуванням антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II,  $\beta$ -адреноблокаторів» (2008-2012 рр.).

Згідно із сучасними рекомендаціями, основним акцентом у лікуванні хворих на АГ є адекватний та стійкий контроль артеріального тиску (АТ). Однак з'являється все більше даних, які свідчать про те, що патогенез гіпертонічної хвороби (ГХ) не обмежується підвищенням АТ, який є лише одним із проявів захворювання, а ризик розвитку серцево-судинної патології достовірно

зростає навіть за АТ, що не досягає рівня гіпертензії. У переважній більшості таких пацієнтів наявні додаткові серцево-судинні чинники ризику, які взаємно підсилюють ушкоджуючу дію один одного, що зазвичай визначається як метаболічний синдром (МС), під яким розуміють поєднання чинників ризику серцево-судинних захворювань: ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), порушення ліпідного та вуглеводного обміну, прозапальні та протромботичні стани, ендотеліальну дисфункцію (ЕД) тощо [4].

У проведених нами дослідженнях встановлено, що у хворих на ГХ та в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) типу 2 виявляється висока частота метаболічних порушень: абдомінальне ожиріння (АО), ІР, гіперінсулінемія, гіпер-С-пептидемія, порушення ліпідного обміну (підвищення рівнів загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, зниження вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності), які за наявності ЦД типу 2 характеризувалися вірогідно більшою виразністю [4, 14].

Роль ІР як механізму, що запускає каскад метаболічно взаємопов'язаних порушень, є загально визнаною. Цікавим є те, що ІР може впливати на розвиток і формування АГ як прямо, так і через інші компоненти метаболічного синдрому (АО, гіперглікемію, гіпертриацилгліцеролемію, гіпоальфахолестеролемію тощо) [22]. Зокрема, зв'язок між ІР та АГ може здійснюватися опосередковано через ожиріння і додатковими чинниками можуть слугувати вазоактивні речовини, що секретуються жировою тканиною (лептин, резистин, адипонектин, фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та ін.) [13, 24, 25].

Нами встановлено, що концентрація прозапального цитокіну – фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у крові хворих на ГХ та за наявності ЦД типу 2 вірогідно підвищувалася і у хворих на ГХ вірогідно зростала зі збільшенням її стадії, вмісту базального інсуліну, індексу маси тіла, окружності талії [4].

За результатами досліджень останніх років, серед головних причин, які зумовлюють підвищення АТ, називають порушення функції і структури біологічних мембран, що пов'язують з активністю пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ)

[21, 23]. Порушення динамічної рівноваги в системі ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ) призводить до розвитку так званого оксидативного стресу, який відіграє суттєву роль у формуванні ЕД, що також є вагомою патогенетичною ланкою розвитку АГ. Це підтверджують і отримані нами результати: у крові хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу вірогідно зростає вміст первинних, проміжних та вторинних продуктів ПОЛ, що більше виражено за наявності ЦД 2-го типу. Вказані порушення супроводжувалися пригніченням системи АОЗ та зменшенням рівня кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO). Цікаво, що прогресування ГХ, зростання рівня базального інсуліну, наявність ожиріння, у т.ч. абдомінального, підвищення вмісту в крові адипоцитокіну TNF- $\alpha$  у хворих на ГХ та в поєднанні з ЦД 2-го типу супроводжувалося зростанням показників ПОЛ, зниженням АОЗ та вмісту кінцевих метаболітів NO [4, 18].

Характерні для ГХ порушення в системі гемостазу розглядають як суттєвий чинник ризику тромбозогенних ускладнень. У свою чергу, значна кількість чинників, включаючи вік, паління, масу тіла, стать, порушення ліпідного обміну, фізичну активність та мікроальбумінурію можуть впливати на параметри гемостазу і слугувати ризик-факторами в розвитку кардіоваскулярної патології [6]. Нами встановлено, що у хворих на ГХ та при її поєднанні з ЦД 2-го типу мають місце порушення системи гемостазу: підвищення активності прокоагулянтної ланки у вигляді гіперфібриногенемії, підвищення споживання фактору XIII, зменшення активності природних антикоагулянтів у формі зниження плазмової концентрації антитромбіну III, пригнічення ферментативної фібринолітичної активності й компенсаторне зростання неenzиматичного фібринолізу, зниження потенційної активності плазміногена й Хагеман-залежного фібринолізу. Вказані порушення супроводжувалися зростанням протеолітичної активності плазми крові. У хворих на ГХ наявність ураження органів-мішеней, гіперінсулінемія, ожиріння та АО, підвищений рівень TNF- $\alpha$  призводили до зростання протеолітичної здатності крові, прокоагуляційного потенціалу, зниження антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові. Також нами виявлено зв'язок між станом ПОЛ, АОЗ та системами гемостазу й протеолізу [4, 19].

Характерним ураженням серця при АГ є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). За даними великих епідеміологічних досліджень, ГЛШ – самостійний фактор ризику виникнення інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, шлуночкових порушень ритму та раптової смерті і призводить до збільшення серцево-судинної смертності у 2,3 рази [26]. У власних дослідженнях нами показано, що зі збільшенням складових компонентів МС (ожиріння, ІР чи ЦД 2-го типу, дисліпідемія) у хворих на ГХ зростає ГЛШ [4].

Лікування АГ є однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології, що пов'язано з

високою поширеністю АГ в Україні та значною кількістю її ускладнень [1, 7, 20]. У наших дослідженнях продемонстровано підвищення ефективності лікування хворих на ГХ із метаболічними порушеннями шляхом медикаментозної корекції виявлених змін лівообертальним ізомером амлодипіну, його комбінацією з лізиноприлом та включенням до комплексної терапії цукрового діабету типу 2 піоглітазону [4].

Нами доведено, що застосування S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом у хворих на ГХ, окрім ефективного впливу на показники АТ, зменшення ГЛШ (при тривалому використанні), знижує показники ПОЛ, покращує АОЗ та стан систем гемостазу й протеолізу за лізисом низькомолекулярних білків, характеризується низькою частотою появи набряків [17]. За наявності ЦД 2-го типу включення до базисної терапії метформіну або піоглітазону поліпшує вуглеводний обмін й зменшує ІР, позитивно впливає на показники ліпідного обміну, знижує ПОЛ, підвищує АОЗ, покращує стан системи гемостазу, зменшує протеолітичну активність крові, а піоглітазон, окрім цього, зменшує рівень TNF- $\alpha$  та підвищує вміст кінцевих метаболітів NO, чого не встановлено при застосуванні метформіну [2, 16].

На даний час моксонідин є гіпотензивним препаратом центральної дії, який часто використовується в лікуванні хворих на АГ із метаболічними порушеннями та ожирінням, оскільки поряд зі зниженням активності симпатичної нервової системи препарат не чинить несприятливого впливу на метаболізм ліпідів та вуглеводів [4]. Результати проведених нами наукових досліджень визначили методичні засади щодо оптимізації ефективності лікування хворих на ГХ за допомогою еналаприлу та моксонідину, застосування яких сприятливо впливало на метаболізм вуглеводів та ліпідів, володіло органопротекторною дією, що полягало у зворотному розвитку ГЛШ [11].

Сьогодні в клінічній кардіології великого значення надають немедикаментозним методам лікування, профілактики і реабілітації, які базуються на мобілізації компенсаторно-приспосувальних механізмів організму. Одним із перспективних немедикаментозних методів підвищення функціонального резерву кардіореспіраторної системи і корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на АГ та ішемічну хворобу серця є гіпоксичні тренування [4, 5].

На підставі власних досліджень доведено, що в комплексному лікуванні ГХ, поєднаній з метаболічним синдромом, доцільне застосування засобів, які мають позитивний вплив на гіпоксичні прояви. Зокрема, це застосування гіпоксично-гіперкапнічних тренувань (ГГТ) методом дихання через додатковий «мертвий» простір. Нами показано, що ГГТ методом дихання через додатковий «мертвий» простір у хворих на ГХ сприяли потенціюванню метаболічного ефекту антигіпер-

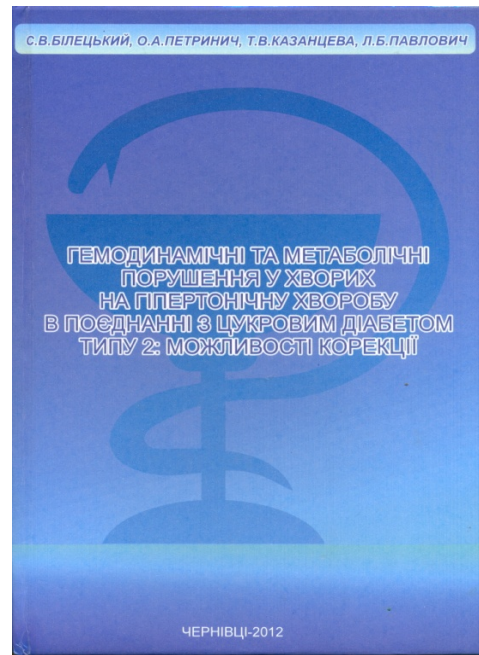


Рис. Монографії, видані кафедрою сімейної медицини, у ході виконання НДР щодо вивчення метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

тензивної терапії моксонідином та еналаприлом щодо впливу на рівень базального інсуліну та показники ліпідного обміну [5, 11].

На сьогодні реєструється «омолодження» МС. Так, його частота розвитку у підлітків і осіб молодого віку підвищилася за останні 60 років в 1,5 раза, а наявність надмірної маси тіла в дітей в економічно розвинених країнах досягає 14 % [15]. Однак, у педіатричній практиці поняття МС не закріпилось, оскільки науково-дослідні роботи серед дітей у цьому напрямку одиничні, клінічно-діагностичні критерії МС у дитячому віці тільки апробуються. Слід зазначити, що зі всіх клінічних проявів саме ожиріння в сполученні з АГ змушує пацієнтів, особливо дітей, звертатися до лікаря. На практиці в цих хворих домінують такі діагнози, як гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, вегето-судинна дистонія за гіпертонічним варіантом на тлі екзогенно-конституційного ожиріння, пубертатний юнацький дисліпідаїзм. У зв'язку із цим диференціація двох клінічних понять – метаболічного та гіпоталамічного синдромів у педіатрії є досить актуальною. Нами проведено диференційну діагностику між метаболічним та гіпоталамічним синдромами в дітей та підлітків. АО, АГ, підвищення триацилгліцеролів у крові, гіперглікемію натще, порушення толерантності до глюкози необхідно розглядати як складові МС у дітей та підлітків, виявлення яких буде необхідним при здійсненні профілактичних та лікувальних заходів, направлених на запобігання розвитку типових для метаболічного синдрому серцево-судинних захворювань і їх ускладнень. Гіпоталамічний синдром відрізняється від метаболічного синдрому в дітей та підлітків сукупністю таких ознак: прискорення статевого дозрівання, збільшення зросту та маси тіла, порушення статевого розвитку (порушення менструального циклу в

дівчат, гінекомастія у хлопчиків та ін.), трофічні зміни шкіри (фолікуліт, стрії, гіперпігментація природних складок) [3, 8, 9].

За напрямком досліджень наукової школи проф. С.В.Білецького видано дві монографії: «Гипоксически-гиперкапнические тренировки в кардиологии» (за ред. Білецького С.В., Гоженка А.І., 2007), «Гемодинамічні та метаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом типу 2: можливості корекції» (укладачі С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, Л.Б. Павлович, 2012) (рис.).

Сьогодні колектив кафедри під керівництвом проф. Білецького С.В. працює над науково-дослідною роботою «Гемодинамічні, метаболічні, генетичні особливості артеріальної гіпертензії в поєднанні з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом типу 2: ефективність комбінованої антигіпертензивної, метаболітотропної та вазоактивної терапії на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування» (2013-2017 рр.).

### Література

1. Амосова К.М. Ефективність та переносність препарату лерканідипіну в лікуванні хворих із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією / К.М. Амосова, О.Б. Яременко, Т.О. Ковганіч // Укр. кардіол. ж. – 2004. – № 3. – С. 42-47.
2. Білецький С.В. Вплив піоглітазону на гемостаз та протеоліз у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом другого типу / С.В. Білецький, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева // Бук. мед. вісник. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 19-22.
3. Клініко-біохімічні маркери метаболічного синдрому при артеріальній гіпертензії у дорослих та дітей / С.В. Білецький, Т.В. Казанцева, І.А. Зорій [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 75-81.
4. Гемодинамічні та метаболічні порушення у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом типу 2: можливості корекції / [Білецький С.В., Петринич О.А., Казанцева Т.В., Павлович Л.Б.] – Чернівці: Буковинський державний медичний університет, 2012. – 294 с.

5. Гипоксически-гиперкапнические тренировки в кардиологии / [Билецкий С.В., Гоженко А.И., Бобылев А.В. и др.]; под ред. Билецкого С.В., Гоженко А.И. – Чернівці: БДМУ, 2007. – 148 с.
6. Ефимов А.С. Сахарный диабет и сердце / А.С. Ефимов, Л.К. Соколова, Ю.Б. Рыбченко [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.m-l.com.ua/?aid=495> (30.07.2009).
7. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2006 році. Статистичний бюлетень. Держкомстат України. – К., 2007. – 45 с.
8. Зорій І.А. Диференційна діагностика гіпоталамічного та метаболічного синдромів у дітей та підлітків / І.А. Зорій, С.В. Билецкий // Клін. та експерим. патол. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 46-50.
9. Клініко-біохімічні маркери метаболічного синдрому в дітей та підлітків / І.А. Зорій, С.В. Билецкий, Н.М. Шевчук [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 40-44.
10. Казанцева Т.В. Агоніст імідазолінових рецепторів – фізіотенз у терапії хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет типу 2 / Т.В. Казанцева, С.В. Билецкий // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 26-29.
11. Казанцева Т.В. Застосування гіпоксично-гіперкапнічних тренувань методом дихання через додатковий «мертвий» простір у комплексному лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом типу 2 / Т.В. Казанцева, С.В. Билецкий // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 26-29.
12. Коломоєць М.Ю. Чернівецька школа терапевтів / М.Ю. Коломоєць, В.К. Ташук // Внутр. мед. – 2007. – № 4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа:<http://www.mif-ua.com/archive/article/2859> (01.09.2013).
13. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Пробл. эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44-49.
14. Особливості метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок з інсулінорезистентністю / О.А. Петринич, С.В. Билецкий, Л.В. Мельничук [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 61-65.
15. Паньків В.І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому / В.І. Паньків // Прак. ангіол. – 2012. – № 5-6. – С. 24-28.
16. Петринич О.А. Вплив піоглітазону на метаболічні показники у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом другого типу / О.А. Петринич // Клін. та експерим. патологія. – 2010. – Т. IX, № 4. – С. 74-78.
17. Петринич О.А. Застосування S-амлодипіну та його комбінації з лізиноприлом у хворих на гіпертонічну хворобу: вплив на гемодинаміку та метаболічні показники / О.А. Петринич // Актуал. пробл. сучас. мед.: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. – 2010. – Т. 10, Вип. 3. – С. 219-224.
18. Петринич О.А. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу / О.А. Петринич // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. VIII, № 3. – С. 74-78.
19. Петринич О.А. Стан систем гемостазу й протеолізу у хворих на гіпертонічну хворобу та із супутнім цукровим діабетом 2-го типу: зв'язок з метаболічними порушеннями / О.А. Петринич, С.В. Билецкий // Гал. лікар. вісник. – 2009. – Т. 16, № 4. – С. 66-69.
20. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітико-статистичний посібник для лікарів / За ред. В.М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.
21. Чекман І.С. Роль переокисного окиснення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С. Чекман, Н.О. Дацюк // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 110-115.
22. Davy K.P. Obesity and hypertension: two epidemics or one? / K.P. Davy, J.E. Hall // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. R803-R813.
23. Ding Y. Role of CuZn superoxide dismutase on carotid body function in heart failure rabbits / Y. Ding, Y.M. Li, M. Zimmerman // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 81, Issue 4. – P. 678-685.
24. Fasshauer M. Regulation of adipocytokines and insulin resistance / M. Fasshauer, R. Paschke // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, № 12. – P. 1594-1603.
25. Hotamisligil G.S. Inflammatory pathways and insulin action / G.S. Hotamisligil // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 27(Suppl. 3). – S53-S55.
26. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / D. Levy, R.J. Garrison, D.D. Savage [et al.] // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 1561-1566.

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ КАК НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ КАФЕДРЫ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

*С.В. Билецкий, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева*

**Резюме.** В работе обобщаются результаты научных достижений кафедры семейной медицины по изучению метаболіческих нарушений у больных гипертонической болезнью и их изменение под влиянием патогенетически обоснованного лечения.

**Ключевые слова:** кафедра, научное направление, гипертоническая болезнь, метаболіческие нарушения.

## METABOLIC DISORDERS IN HYPERTENSION PATIENTS AS SCIENTIFIC AREA OF THE DEPARTMENT OF FAMILY MEDICINE

*S.V. Biletskyi, O.A. Petrynych, T.V. Kazantseva*

**Abstract.** The paper generalizes the results of a scientific research at the department of family medicine concerning the study of metabolic disorders in hypertension patients and their changes caused by a pathogenetically based treatment.

**Key words:** department, scientific area, hypertension, metabolic disorders.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 2 (70). – P. 184-187

Надійшла до редакції 03.02.2014 року