

УДК 616.12-008.46-085.22-07  
DOI: 10.26435/UC.V013(36).606

О.С. Налетова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В последнее время внимание исследователей приковано к поиску метаболических нарушений, свойственных сердечно-сосудистой патологии [5, 6]. Концепция «синдрома X» («метаболический синдром») объединила комплекс специфических нарушений: артериальную гипертензию (АГ), абдоминальное ожирение, гипер- или дислиппротеидемию и инсулинорезистентность [3, 9]. При метаболическом синдроме выявляется снижение чувствительности тканей к воздействию инсулина и, как следствие, уменьшение утилизации глюкозы [4].

В последние годы в арсенале врача появились препараты новой группы: тиазолидиндионы (глитазоны), которые относятся к группе селективных агонистов PPAR-гамма ядерных рецепторов, активно вовлеченных в жировой и углеводный обмен и регуляцию чувствительности к инсулину [1, 2]. Действие глитазонов основано на активации метаболизма глюкозы и липидов преимущественно в мышечной и жировой тканях, что приводит к повышению активности эндогенного инсулина [10, 11]. При лечении глитазонами снижается тощаковая и постпрандиальная гликемия. Их гипогликемический эффект сопровождается снижением уровней инсулина и проинсулина в крови [8].

В настоящее время активно используется тиазолидиндион, обладающий комплексом метаболических, антиоксидантных и энерготропных эффектов. Считают, что в основе его эффективности лежит способность снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, увеличивать внутриклеточный пул АТФ, стабилизировать метаболизм клетки [7].

**Целью** настоящего исследования является оценка влияния нескольких режимов терапии на показатели углеводного обмена, состояние симпатоадреналовой и ренин-ангиотензиновой систем у больных гипертонической болезнью (ГБ), ассоциированную с метаболическим синдромом, при проведении стандартной антигипер-

тензивной фармакотерапии и терапии, включающей розиглитазон и тиазолидиндион.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 93 больных ГБ 2 стадии 2 степени в возрасте от 42 до 67 лет с наличием метаболического синдрома.

Участники проекта были разделены на 3 группы: группу 1 составляли 30; группу 2 – 32; группу 3 – 31 пациент. Распределение больных группы осуществлялся следующим образом: в группу 3 вошли лица с наибольшими отклонениями показателей гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, инсулина, индекса HOMA-IR, липопротеидов очень низкой плотности и индекса атерогенности. Группу 1 составили пациенты с минимальными отклонениями этих же показателей от нормы, остальные – составили группу промежуточных значений показателей (группу 2). Представители группы 1 получили стандартную фармакотерапию: периндоприл в дозе 5-10 мг в сутки (в один прием) или кандесартан в дозе 8 мг в сутки + антагонист медленных кальциевых каналов. Больные группы 2 в составе аналогичной терапии получали розиглитазон в дозе 30 мг в сутки (в один прием). Представители группы 3 получали комбинацию розиглитазона и тиазолидиндиона. Пациенты всех групп получали аторвастатин 20 мг/сутки. Лечение осуществлялось в течение 16 недель.

Изучали уровень глюкозы натощак в капиллярной крови глюкозооксидазным методом. Если при двукратном измерении (через 2-3 дня) уровень глюкозы натощак был выше или равен 6,1 ммоль/л, проводилась консультация эндокринолога и измерялся уровень гликозилированного гемоглобина – HbA1c. Если уровень глюкозы был меньше указанной величины, но выше, чем 5,6 ммоль/л, проводили пероральный тест толерантности к глюкозе. При уров-

не глюкозы крови через 2 часа выше или равен 7,8 ммоль/л, считали наличие толерантности к глюкозе (НТГ). Больным, у которых начальные значения глюкозы натощак были выше, чем 6,1 ммоль/л, а уровень гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой выше 7,8 ммоль/л, оценивали уровень инсулина с помощью иммуноферментного метода (райдер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция). Рассчитывали индекс НОМА-IR по формуле:  $\text{НОМА-IR} = (\text{GLU0 (ммоль/л)} \times \text{INS0 (мкЕД/мл)}) / 22,5$ , где INS0 – уровень инсулина в крови, GLU0 – уровень глюкозы в крови.

Для оценки состояния липидного обмена определяли уровень общего холестерина в сыворотке крови по методу Ильяка; уровень ТГ; содержание липопротеидов высокой плотности по методу Бурштейна, рассчитывали показатели липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и индекс атерогенности.

Исследовали суточную экскрецию норадреналина с мочой путем колоночной хроматографии по методике Э.Ш. Матлина через 4, 8 и 16 недель после старта медикаментозного лечения.

Функциональное состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оценивали по уровню активности ренина плазмы крови с помощью набора «Immunotech angiotensin I RIA kit» через 4, 8 и 16 недель после начала медикаментозной терапии.

Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Для сравнения средних значений трех выборок использовали: дисперсионный анализ (в случае нормального закона распределения), критерий Крускала-Уоллиса (в случае отличия от нормального распределения). Для определения динамики изменения показателей использовались критерии сравнений для связанных выборок: критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае отличия распределения от нормального). Отличие считалась статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ . Расчеты проводились в статистическом пакете Medstat.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, получавших стандартную антигипертензивную фармакотерапию (группа 1) и фармакотерапию, которая дополнительно включала розиглитазон (группа 2) и розиглитазон+тиотриазолин (группа 3) до начала лечения показатели гликемии натощак значительно не отличались ( $p = 0,6$  по критерию Крускала-Уоллиса) (табл. 1.). Величина гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой в третьей группе был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше в первой и второй группах. Показатели уровня инсули-

на в плазме крови и индекса НОМА-IR у больных третьей группы также были статистически выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных первой и второй групп. В первой группе эти показатели не изменялись ( $p > 0,05$ ) и не наблюдалось значимого снижения показателя индекса НОМА-IR ( $p > 0,05$ ) за все время исследования. Во второй группе наблюдалось снижение как гликемии натощак и гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, так и уровня инсулина в плазме крови ( $p < 0,05$ ). Отмечено существенное ( $p < 0,05$ ) снижение индекса НОМА-IR, что свидетельствует о том, что розиглитазон снижает инсулинорезистентность. В группе 3 установлено снижение ( $p < 0,01$ ) гликемии натощак и гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой, которое наблюдалось у этих больных за 16 недель лечения по сравнению со стартовыми значениями. Уровень инсулина в плазме крови у больных третьей группы, который был значительно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных первой и второй групп, статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снизился и не отличался ( $p = 0,2$  по критерию Крускала-Уоллиса) от среднего уровня показателей у больных первых двух групп. Аналогичная динамика наблюдалась для показателя индекса НОМА-IR. До лечения его уровень в группе 3 был существенно выше ( $p < 0,01$ ), чем у больных первой и второй групп. В то же время, под влиянием комбинации розиглитазон+тиотриазолин этот индекс снизился до уровня первой и второй группы.

Как видно из таблицы 2 у больных, получавших стандартную антигипертензивную фармакотерапию (группа 1), фармакотерапию с розиглитазоном (группа 2) и розиглитазон+тиотриазолин (группа 3) до начала лечения показатели уровня альдостерона, ренина и суточной экскреции норадреналина не отличались ( $p = 0,67$ ,  $p = 0,15$  и  $p = 0,49$  соответственно). В процессе лечения показатели снижались ( $p < 0,05$ ) во всех группах, но с разной интенсивностью. За 16 недель лечения уровень альдостерона в плазме крови у больных первой группы снизился в среднем на  $32,0 \pm 1,6\%$ , второй – на  $32,8 \pm 1,5\%$ , а наиболее ( $p < 0,01$ ) в третьей группе – на  $41,8 \pm 2,0\%$ .

Уровень ренина до начала лечения у больных всех групп был выше нормальных значений. Начиная с 4 недели у больных всех групп этот показатель достиг уровня нормы. При этом, начиная с 4 недели среднее значение уровня ренина крови в третьей группе было достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в первой, а начиная с 12 недели он стан ниже ( $p < 0,05$ ), чем во второй группе. Что касается второй группы, то по уровню ренина имело место значимое ( $p < 0,05$ ) отличие от первой группы только на 16 неделе лечения. После 16-ой недели среднее снижение уровня

активности ренина плазмы крови относительно уровня до лечения у больных первой группы составило 21,4±0,9%, 2-ой – 25,4±1,6%, в 3-ей – 41,6±1,9%.

До начала лечения у больных всех групп наблюдался высокий уровень суточной экскреции норадреналина с мочой, который на 12-15% превышал нормативные значения. Под влиянием проведенных фармакотерапевтических мероприятий этот показатель у больных третьей

группы достиг значения нормы, начиная с 8 недели лечения, при этом, начиная с 12 недели он был в среднем ниже (p<0,05), чем у пациентов первой группы. У больных второй группы нормативные значения были достигнуты на 12 неделе лечения, а в первой – только на 16. После 16-ти недель среднее снижение уровня суточной экскреции норадреналина в 1-ой группе составило 13,4±1,0%, 2-ой – 13,3±0,8%, в 3-ей – 20,7±1,2%.

**Таблица 1.**  
Динамика показателей углеводного обмена у больных ГБ и метаболическим синдромом

Период лечения	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=32)	3-я группа (n=31)
Гликемия натощак (ммоль/л)			
До начала лечения	5,84±0,02	5,89±0,02	5,87±0,01
2 недели	5,81±0,02	5,80±0,02	5,78±0,01
4 недели	5,83±0,02	5,76±0,02*	5,71±0,01*
8 недель	5,77±0,03	5,71±0,02	5,63±0,01*
12 недель	5,82±0,02	5,68±0,02*	5,59±0,02*
16 недель	5,80±0,02	5,73±0,02	5,55±0,02*
Гликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой (ммоль/л)			
До начала лечения	8,00±0,02	7,98±0,02	8,10±0,02*
2 недели	7,97±0,06	7,91±0,02	7,98±0,03
4 недели	7,92±0,04	7,88±0,02	7,88±0,02
8 недель	7,94±0,02	7,82±0,02*	7,79±0,02*
12 недель	7,94±0,02	7,77±0,03*	7,69±0,02*
16 недель	7,94±0,02	7,69±0,03*	7,56±0,02*
Уровень инсулина в плазме крови (мМЕ/мл)			
До начала лечения	19,4±0,5	20,2±0,4	23,2±0,7*
2 недели	19,4±0,5	19,7±0,5	21,9±0,6*
4 недели	19,4±0,5	19,4±0,4	21,0±0,6
8 недель	19,3±0,5	19,0±0,4	20,2±0,5
12 недель	19,3±0,5	18,7±0,4	19,6±0,5
16 недель	19,3±0,5	18,3±0,4	18,9±0,5
НОМА-IR			
До начала лечения	5,0±0,1	5,3±0,1	6,0±0,2**
2 недели	5,0±0,1	5,1±0,1	5,6±0,2**
4 недели	5,0±0,1	4,9±0,1	5,3±0,2
8 недель	4,9±0,1	4,8±0,1	5,1±0,1
12 недель	4,9±0,1	4,7±0,1	4,9±0,1
16 недель	4,9±0,1	4,7±0,1	4,7±0,1

*Примечание:* \* – различия показателей по сравнению с группой 1 за соответствующий период времени статистически достоверны (p<0,05); # – различия по сравнению с группой 2 статистически достоверны (p<0,05).

**Таблица 2.**

Динамика показателей симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем у больных ГБ с метаболическим синдромом на фоне лечения

Период лечения	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=32)	3-я группа (n=31)
Уровень альдостерона плазмы (пкмоль/л)			
До начала лечения	209,3±7,7	208,5±7,8	214,2±6,9
2 недели	189,0±7,9	188,7±8,0	194,1±6,4
4 недели	176,1±7,1	174,4±8,2	170,4±5,5
8 недель	162,7±5,4	162,9±8,0	152,8±4,9
12 недель	153,2±5,0	152,8±7,6	136,9±4,4
16 недель	140,4±4,1	140,3±6,7	122,7±4,0*
Уровень ренина плазмы (нг/мл)/час			
До начала лечения	6,5±0,1	6,2±0,2	6,7±0,2
2 недели	6,2±0,1	5,8±0,2	6,0±0,2
4 недели	5,9±0,1	5,5±0,2	5,3±0,2*
8 недель	5,6±0,1	5,2±0,1	4,8±0,2*
12 недель	5,3±0,1	4,9±0,1	4,3±0,2**
16 недель	5,1±0,1	4,6±0,1*	4,0±0,2**
Уровень суточной экскреции норадреналина (нмоль в сутки)			
До начала лечения	682,8±12,9	667,1±10,1	688,5±15,7
2 недели	659,0±11,5	648,1±9,4	656,1±14,3
4 недели	636,2±11,3	622,7±9,5	622,9±12,3
8 недель	619,9±11,1	605,0±8,1	589,7±12,0
12 недель	606,6±10,7	591,3±6,2	571,5±11,5*
16 недель	589,7±9,7	576,2±5,9	543,0±11,1*

*Примечание:* \* – различия показателей по сравнению с группой 1 за соответствующий период времени статистически достоверны ( $p < 0,05$ ); # – различия по сравнению с группой 2 статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее существенное влияние на метаболические нарушения у больных ГБ оказывает комбинация розиглитазон+тиотриазолин как компоненты комплексной лечебной программы, что проявляется более интенсивным снижением гликемии натощак, гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой и особенно индекса НОМА-IR. Такая комбинация позволяет более эффективно контролировать не только те-

чение гипертензивного, но и метаболического синдрома у данной категории больных.

2. Наибольшая эффективность в преодолении гиперактивации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем после 16-ти недель лечения наблюдалась у больных 3-ей группы, что проявлялось значимым ( $p < 0,05$ ) снижением показателей уровня альдостерона в плазме крови, активности ренина и суточной экскреции норадреналина.

**О.С. Налетова**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

В последнее время внимание исследователей приковано к поиску метаболических нарушений, свойственных сердечно-сосудистой патологии. Концепция «синдрома X» («метаболический синдром») объединила комплекс специфических нарушений: артериальную гипертензию, абдоминальное ожирение, гипер-/дислипотемию и инсулинорезистентность. При метаболическом синдроме выявляется снижение чувствительности тканей к воздействию инсулина и, как следствие, уменьшение утилизации глюкозы. Наиболее существенное влияние на метаболические нарушения у больных ГБ оказывает комбинация розиглитазон+тиотриазолин как компоненты комплексной лечебной программы, что проявляется более интенсивным снижением гликемии натощак,

гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой и особенно индекса HOMA-IR. Такая комбинация позволяет более эффективно контролировать не только течение гипертонического, но и метаболического синдрома у данной категории больных. Наибольшая эффективность в преодолении гиперактивации симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензиновой систем после 16-ти недель лечения наблюдалась у больных 3-ей группы, что проявлялось достоверным снижением показателей уровня альдостерона в плазме крови, активности ренина и суточной экскреции норадреналина.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, метаболический синдром, коррекция.

**O.S. Nalyotova**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**OPTIMIZATION OF METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE**

In the last years, the attention of researchers has been focused on the search of metabolic disorders inherent in cardiovascular pathology. The concept of “syndrome X” (“metabolic syndrome”) integrate a complex of specific disorders: arterial hypertension, abdominal obesity, hyper-/dyslipoproteinemia and insulin resistance. In metabolic syndrome is revealed a decrease in tissue sensitivity to the effects of insulin and, as a consequence, a decrease in glucose utilization. The combination of rosiglitazone + thiotriazoline has the most significant effect on metabolic disorders in hypertensive patients as a component of a comprehensive treatment program, which is manifested by a more intense decrease in fasting glyce-

mia, glycemia 2 hours after glucose load and especially the HOMA-IR index. This combination makes possibility to control, which is more effective not only the course of hypertensive, but also the metabolic syndrome in this patients. The greatest efficiency was observed in overcoming the hyperactivation of the sympathoadrenal and renin-angiotensin systems after 16 weeks of treatment in 3d group of patients, which was manifested by a significant decrease of the level of aldosterone in blood plasma, renin activity and daily excretion of norepinephrine.

**Key words:** hypertension, metabolic syndrome, correction.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аметов А.С., Богданова Л.Н. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа. Русский медицинский журнал. 2010; 23: 1416-1420.
2. Галяви Р.А., Михопарова О.Ю., Ощепкова О.Б., Фролова Э.Б. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7: 78-81.
3. Беловол А.Н., Князькова И.И. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Здоровье Украины. 2014; 3 (27): 28-29.
4. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете: обоснование выбора терапии. Курортная медицина. 2016; 2: 26-30.
5. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2013; 52: 52-63.
6. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Денисова А.Г., Мо-

**REFERENCES**

1. Ametov A.S., Bogdanova L.N. Giperglikemiya i glyukozotoksichnost' – klyuchevye faktory progressirovaniya sakharnogo diabeta 2-go tipa. Russkii meditsinskii zhurnal. 2010; 23: 1416-1420 (in Russian).
2. Galyavi R.A., Mikhoparova O.Yu., Oshchepkova O.B., Frolova E.B. Arterial'naya gipertenziya i sakharnyi diabet. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2014; 7: 78-81 (in Russian).
3. Belovol A.N., Knyaz'kova I.I. Serdechno-sosudistye zabol-evaniya i sakharnyi diabet. Zdorov'e Ukrainy. 2014; 3 (27): 28-29 (in Russian).
4. Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V. Kardio-vaskulyarnye narusheniya pri sakharnom diabete: obosnovanie vybora terapii. Kurortnaya meditsina. 2016; 2: 26-30 (in Russian).
5. Kalashnikova M.F. Metabolicheskii sindrom: sovremennyi vzglyad na kontseptsiyu, metody profilaktiki i lecheniya. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 52: 52-63 (in Russian).
6. Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V., Denisova A.G., Мо-

- розова О.И. Кардиоваскулярные осложнения при нарушении углеводного обмена: факторы риска в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 10 (1):17-21.
7. Игнатенко Г.А., Дзюбан А.С., Мухин И.В. Кардиопротективная терапия у больных безболевогой ишемией миокарда в условиях кардиометаболической коморбидности. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2019; 1: 55-61.
8. Рудой А.С., Черныш О.В. Метаболический синдром: современный взгляд на проблему. Военная медицина. 2016; 1 (38): 107-114.
9. Menikdiwela K.R., Ramalingam L., Rasha F. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system. Cell. Death. Dis. 2020; 11 (2): 87-88.
10. Jalali M. M., Nasimidoust Azgomi M. Metabolic syndrome components and sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2020; 24: 12-17.
11. Rakuša M.M., Sever J., Janež A. Metabolic syndrome – treatment. Farmaceutski Vestnik. 2014; 3: 221-226.
- rozova O.I. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya pri narushenii uglevodnogo obmena: faktory riska v progressirovanii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2017; 10 (1):17-21 (in Russian).
7. Ignatenko G.A., Dzyuban A.S., Mukhin I.V. Kardioprotektivnaya terapiya u bol'nykh bezbolevoi ishemiei miokarda v usloviyakh kardiometabolicheskoi komorbidnosti. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2019; 1: 55-61 (in Russian).
8. Rudoi A.S., Chernysh O.V. Metabolicheskii sindrom: sovremennyyi vzglyad na problemu. Voennaya meditsina. 2016; 1 (38): 107-114 (in Russian).
9. Menikdiwela K.R., Ramalingam L., Rasha F. Autophagy in metabolic syndrome: breaking the wheel by targeting the renin-angiotensin system. Cell. Death. Dis. 2020; 11 (2): 87-88.
10. Jalali M. M., Nasimidoust Azgomi M. Metabolic syndrome components and sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2020; 24: 12-17.
11. Rakuša M.M., Sever J., Janež A. Metabolic syndrome – treatment. Farmaceutski Vestnik. 2014; 3: 221-226.