

УДК 618.173:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.36-078

Т. С. Бутова

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕЧІНКИ ТА РІВНІ ЕСТРАДІОЛУ ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Харківський національний медичний університет,

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Останнім часом чимало уваги приділяється вивченню артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД), проте залишається досить багато невирішених актуальних питань. У ХХІ ст. неухильне зростання захворюваності на ЦД 2 типу і частоти виникнення АГ викликає занепокоєння серед світової медично-наукової спільноти. Нині ЦД 2 типу, що є тяжким прогресуючим хронічним захворюванням, часто поєднується з АГ, яка ускладнює перебіг постменопаузального періоду більш ніж у 50 % жінок [1; 2].

Наявність у пацієнта цих хвороб знижує якість життя, призводить до ранньої інвалідизації і передчасної смерті [3].

Менопауза — це природний біологічний процес, що характеризується згасанням функції яєчників і, як наслідок, зниженням рівня естрогенів, зокрема найактивнішого з них — 17 β -естрадіолу [4]. Зміни в організмі жінки після настання менопаузи впливають на функціонування багатьох органів, а саме: серця, судин, печінки, мозку, кісток [5]. Водночас статеві гор-

мони зазнають метаболізму у печінці завдяки діяльності численних ферментів. Таким чином, залучаючись до патологічного процесу, печінка стає не тільки органом-мішенню, а й сама підсилює метаболічні порушення [6].

Зважаючи на велику кількість хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), у літературі добре висвітлено взаємозв'язок патогенетичних механізмів розвитку НАЖХП з жіночою статтю, ожирінням, дисліпідемією, інсулінорезистентністю, збільшенням активності АЛат, ЦД 2 типу, АГ [7–9].

Мета нашого дослідження — оцінка рівня естрадіолу та активності функціональних показників печінки у хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет 2 типу в постменопаузі.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь 106 жінок, які перебували на лікуванні в ендокринологічному та кардіологічному відділеннях КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня — центр екстреної медичної допомоги та медицини ката-

строф» Харкова. Згідно з вимогами Гельсінської декларації та чинного законодавства України з питань біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»), перед включенням у наше дослідження усі пацієнтки були письмово ознайомлені з метою, завданням, етапами, медичними процедурами дослідження та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Обстежені жінки перебували в ранній природній постменопаузі, не мали тяжких супровідних нефропатій, гострих серцево-судинних захворювань, порушень мозкового кровообігу, гострих запальних і загострення хронічних запальних захворювань, онкологічної патології, токсичних та вірусних гепатитів, алергічних реакцій, шкідливих звичок (тютюнової та алкогольної залежності), а також не скаржилися на функціонування печінки та шлунково-кишкового тракту.

Пацієнтки були розподілені на групи: до I входили хворі на цукровий діабет 2 типу (30 пацієнток); до II — хворі на АГ 2–3-го ступеня (34 пацієнтки); до III — хворі на АГ 2–3-го ступеня та ЦД 2 типу (42 пацієнтки).

У результаті нашого дослідження більш виражені зміни функціональних показників печінки спостерігалися у хворих III групи, яку в подальшому було поділено на IIIА (20 пацієнток) та IIIБ (22 пацієнтки). Жінкам IIIБ групи до основного лікування додали α -ліпоєву кислоту (АЛК) дозою 600 мг 1 раз на добу терміном 3 міс. У діабетології АЛК використовується як гепатопротектор і метаболічний препарат. Ефективність лікування між IIIА та IIIБ групами оцінювали через 3 міс. від початку проведення дослідження. Групи були статистично порівнювані за всіма ознаками.

До групи контролю входила 31 жінка у ранній природній постменопаузі з відсутністю ендокринних захворювань, нормальним артеріальним тиском та рівнем глікозильованого (глікованого) гемоглобіну $HbA_{1c} < 6\%$.

Характеристика обстежених пацієнток, згідно з дослідними групами, наведена у табл. 1, 2. На момент обстеження пацієнтки, які хворіли на ЦД 2 типу, перебували в стадії субкомпенсації, стані субоптимального глікемічного контролю ($HbA_{1c} < 7,5\%$). Жінки з АГ мали рівень глікозильованого (глікованого) гемоглобіну $HbA_{1c} < 6\%$. Групи були порівнювані за віком, часом настання менопаузи, тривалістю постменопаузального періоду, індексом маси тіла (ІМТ). Замісної гормональної та гіполіпідемічної терапії пацієнтки до госпіталізації та включення у дослідження не отримували. Протягом лікування у стаціонарі пацієнткам призначено терапію в індивідуаль-

но підібраних дозах згідно з чинними клінічними протоколами (метформін, розувастатин, лозартан).

Вік обстежених пацієнток варіював у діапазоні 45–60 років. Дані про вік настання природної менопаузи і тривалість періоду постменопаузи отримали зі слів пацієнток. Тривалість постменопаузального періоду від 2 до 6 років. Усім пацієнткам визначали вміст фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у сироватці крові імуноферментним методом з використанням набору реактивів для імуноферментного дослідження фірми «ХЕМА» (Російська Федерація). Менопаузу діагностували при рівні ФСГ більше 25 МО/мл. Вікові показники пацієнток досліджуваних груп наведено у табл. 1.

Зріст і масу тіла пацієнток вимірювали натще, ІМТ розраховували за допомогою формули Адольфа Кетле:

$$ІМТ = m \text{ (кг)} / h^2 \text{ (м}^2\text{)},$$

де m — маса тіла людини у кілограмах; h — зріст людини у метрах.

Отримані антропометричні дані, значення ІМТ інтерпретували відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали відповідно до класифікації порушень глікемії (ВООЗ, 2006; наказ МОЗ України № 1118 від 22.12.2012 р.) [10].

Верифікацію АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства з ведення артеріальної гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013) [11], рекомендацією Української асоціації кардіологів (2008) [12] та наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. Стадію АГ визначали за класифікацією, розробленою експертами ВООЗ (1963–1993), прийнятою в Україні згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.1992 р. і рекомендованою до подальшого застосування.

Рівень естрадіолу в сироватці венозної крові вимірювали імуноферментним способом з використанням набору для імуноферментного дослідження фірми «ХЕМА» (Російська Федерація). Функціональні показни-

Таблиця 1
Вікові показники жінок у досліджуваних групах, років, $M \pm m$

Група	Показник, років		
	Вік	Вік настання природної менопаузи	Тривалість постменопаузи
I (хворі на ЦД)	51,43±0,97	47,53±1,02	3,90±0,25
II (хворі на АГ)	53,36±0,82	49,26±0,91	4,11±0,24
III (хворі на ЦД та АГ)	52,05±0,74	47,79±0,73	4,26±0,21
Контроль	53,77±0,81	49,23±0,86	4,54±0,22

Таблиця 2
Антропометричні дані хворих за групами, $M \pm m$

Група	Показник		
	Зріст, м	Маса, кг	Індекс маси тіла, кг/м ²
I (хворі на ЦД)	1,670±0,015	68,57±1,53	23,67±0,58
II (хворі на АГ)	1,67±0,016	69,09±1,80	24,18±0,64
III (хворі на ЦД і АГ)	1,65±0,011	68,88±1,52	24,50±0,52
Контроль	1,65±0,016	68,77±1,45	24,65±0,60

ки печінки — аланін-амінотрансферази (АлАТ), аспатрат-амінотрансферази (АсАТ) визначали ферментативним методом. За результатами ультразвукового дослідження у жінок не було виявлено патології з боку печінки та жовчного міхура.

Результати досліджень статистично обробляли за допомогою карти хворого, адаптованої для обробки за програмою Microsoft Excel. Достовірність різниці показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента. Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, що відповідало 95 % ($p < 0,05$). Існування лінійної залежності між показниками аналізували за допомогою розрахунку коефіцієнта парної кореляції Пірсона (r) [13].

Результати дослідження та їх обговорення

Естрадіол має чималий вплив на серцево-судинну систему. У постменопаузальному періоді життя жінки рівень естрадіолу фізіологічно знижується. При порівнянні показника рівня естрадіолу в крові з нормою, вказаною в інструкції набору, ми спостерігали його зниження в усіх групах і щодо здорових донорів.

При порівнянні показника естрадіолу в крові хворих на ЦД 2 типу (I група) не спостерігалася достовірної різниці з групою контролю ($p > 0,05$). Втім, якщо у I групі не було статистично значущої різниці порівняно з групою контролю, то при порівнянні щодо показника у пацієнтів II групи (хворі на АГ 2–3-го ступеня) з групою контролю спостерігалася достовірна різниця. У III групі (хворі на ЦД 2 типу та АГ 2–3-го ступеня) рівень естрадіолу був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у II групі (хворі на АГ 2–3-го ступеня) (табл. 3).

При відповідних змінах рівня естрадіолу у венозній крові

ми спостерігали зміни функціонального стану печінки (табл. 4). Показники АлАТ і АсАТ були не достовірними між II групою та групою відносно здорових донорів ($p > 0,05$). При цьому ми виявили статистично значущі зміни АлАТ, АсАТ у хворих жінок I, III та контрольної груп, де дані показники були вищими у хворих жінок. Відповідно до даних змін АлАТ і АсАТ, зафіксована достовірно значуща різниця між групами хворих жінок ($p < 0,05$), де ЦД 2 типу слугував індуктором підвищення показників.

Середні значення функціональних показників стану печінки не виходили за межі референтних значень при порівнянні з групою контролю ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність клініко-лабораторних синдромів ураження печінки.

За даними ультразвукового дослідження у пацієток III групи спостерігалася підвищення ехогенності печінки. При вивченні функціональної активності печінки на початку дослідження у хворих IIIА та IIIБ груп показники амінотрансфераз були не достовірними між даними групами. Після проведеного тримісячного лікування АЛК у IIIБ групі ми спостерігали достовірне відновлення даних показників ($p < 0,05$), що не відмічалася у IIIА групі,

де показники через 3 міс. були статистично не значущими. При порівнянні рівнів амінотрансфераз між IIIА та IIIБ групами, після проведеного тримісячного спостереження, ми реєстрували достовірно нижчі ($p < 0,05$) показники амінотрансфераз у IIIБ групі, ніж у IIIА (див. табл. 4).

Висновки

У жінок, хворих на АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу, у постменопаузальному періоді спостерігаються порушення АлАТ, АсАТ на тлі достовірних змін естрадіолу у венозній крові. Цукровий діабет негативно впливає на функціональний стан печінки у постменопаузальному періоді життя жінки.

Додавання до стандартного лікування метаболічної терапії, а саме тримісячного курсу лікування АЛК у хворих жінок у постменопаузі з поєднаною патологією (АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу), достовірно стабілізує амінотрансферази крові та виявляє гепатопротекторну дію у даній когорті хворих.

Перспективи подальших досліджень. Розуміння процесів, що відбуваються в організмі під час менопаузи, дозволить розробити нові підходи до лікування та вдосконалити медичну допомогу жінкам даного вікового періоду. Наше досліджен-

Таблиця 3

Показники естрадіолу і амінотрансфераз у групах на початку дослідження, $M \pm m$

Група	Естрадіол, пг/мл	АлАТ, ОД/л	АсАТ, ОД/л
I (хворі на ЦД 2 типу), n=30	52,34±1,15*	27,15±2,82**	31,01±2,30**
II (хворі на АГ 2–3-го ступеня), n=34	41,36±1,16**	18,48±1,47#	21,81±1,83#
III (хворі на ЦД 2 типу та АГ 2–3-го ступеня), n=42	31,82±1,69*°	38,01±1,76*°	39,41±1,72*°
Контроль, n=31	55,30±1,51	18,87±1,87	21,03±1,76

Примітка. Розбіжності достовірні ($p < 0,05$) при порівнянні: * — з відносно здоровими донорами (контрольна група); ** — між I та II групами; ° — між I та III групами; # — між II та III групами.

Таблиця 4

Показники естрадіолу та амінотрансфераз у групі хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет, М±m

Показник	Група	
	ША, n=20	ШБ, n=22
Естрадіол, пг/мл	34,69±2,54	29,20±2,16
На початку обстеження, ОД/л		
АлАТ	36,50±2,47	39,39±2,52
АсАТ	37,44±2,35	41,20±2,47
Через 3 міс., ОД/л		
АлАТ	38,93±2,41	26,30±1,91*
АсАТ	35,45±2,16	27,83±2,05*

Примітка. ША — хворі на ЦД 2 типу та АГ 2–3-го ступеня; ШБ — хворі на ЦД і АГ, які приймали гепатопротектор; * — різниця достовірна між показником на початку дослідження та через 3 міс. лікування ($p < 0,05$).

ня дає змогу відокремити групу ризику з розвитку артеріальної гіпертензії у жінок в постменопаузі, використовуючи дані рівнів естрадіолу й амінотрансфераз.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, естрадіол, АлАТ, АсАТ, постменопауза, α -ліпоєва кислота.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кабалава Ж. Д. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж. Д. Кабалава. – М. : Медицина. – 1999. – 234 с.
2. Kleiser B. Ischemic stroke / B. Kleiser, B. Widder // Neurologk therapy. – 2005. – Vol. 1. – P. 393–412.
3. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group // Lancet. – 1999. – Vol. 354, N 9179. – P. 617–621.
4. Greendale G. A. The menopause / G. A. Greendale, N. P. Lee, E. R. Arriola // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 571–580.
5. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study / R. C. Thurston, K. Sutton-Tyrrell, S. A. Everson-Rose [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 12. – P. 1234–1240.
6. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 722–728.
7. Кособян Е. П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е. П. Кособян, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. – 2010. – № 1. – С. 55–64.
8. Мельниченко Г. А. Распространенность НАЖБП при ожирении и ее

взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеєва, М. В. Мавєвська // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 2. – С. 45–53.

9. Звягинцева Т. Д. Неалкогольная жировая болезнь печени: маркеры ранней диагностики фиброза / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глушенко // Вестник проблем биологии и медицины. – 2013. – Т. 1, № 4 (104). – С. 132–136.

10. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // Obesity Facts. – 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 106–116.

11. Журавлева Л. В. Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией / Л. В. Журавлева, Н. А. Лопина // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (32). – С. 22–24.

12. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / укл. Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.]. – 4-те вид. – К. : ННЦ Інститут кардіології України ім. М. Д. Стражеска, 2012. – 53 с.

13. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Моріон, 2000. – 320 с.

Надійшла до редакції 25.09.2017

Рецензент доц. В. М. Бондар,
дата рецензії 9.10.2017

UDC 618.173:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.36-078
Т. С. Бутова

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ПЕЧІНКИ ТА РІВНІ ЕСТРАДІОЛУ ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

У жінок, хворих на артеріальну гіпертензію 2–3-го ступеня, цукровий діабет 2 типу та поєднану патологію (АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу), у постменопаузальному періоді життя спостерігаються порушення функціональних показників печінки на тлі достовірного зниження концентрації естрадіолу у венозній крові. Естрадіол можна вважати прогностичним гормональним маркером порушення функціонального стану печінки у жінок в постменопаузі. Цукровий діабет негативно впливає на функціональний стан печінки у постменопаузальному періоді життя жінки. При лікуванні таких хворих необхідно враховувати показники АлАТ, АсАТ та рівень естрадіолу з метою відповідної корекції функціонального стану печінки.

Тримісячний курс лікування α -ліпоєвою кислотою у жінок в постменопаузі, хворих на АГ 2–3-го ступеня і ЦД 2 типу, достовірно знижує активність функціональних показників печінки, виявляє гепатопротекторну дію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, естрадіол, АлАТ, АсАТ, постменопауза, α -ліпоєва кислота.

UDC 618.173:616.379-008.64:616.12-008.331.1:616.36-078
Т. S. Butova

CHANGE OF FUNCTIONAL INDICATORS OF LIVER AND ESTRADIOL LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

In women with AH of 2–3 degrees, type 2 DM and combined pathology (AH 2–3 degrees and type 2 diabetes), in the postmenopausal period of life, there are violations of AlAT, ASAT, with a significant change in estradiol in venous blood. Estradiol can be attributed to the prognostic hormonal marker of a disturbance of the functional state of the liver in postmenopausal women. DM has a negative effect on the functional state of the liver in the postmenopausal period.

In the treatment of women with AH of 2–3 grades and type 2 DM and with combined pathology (AH 2–3 degrees and type 2 DM) in the postmenopausal period, it is necessary to take into account the parameters of AlAT, AsAT and estradiol level, with the purpose of appropriate correction of the functional state of the liver.

A three-month course of treatment with α -lipoic acid in patients with 2–3-grade AH and type 2 DM in postmenopausal women reliably stabilizes blood aminotransferases, has hepatoprotective effects in this cohort of patients.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, estradiol, ALT, AsAT, postmenopause, α -lipoic acid.