3. У больных при возникновении ИИ наблюдается снижение частотных показателей ВСР как днем, так и ночью в связи с нарушением регуляции тонуса вегетативной нервной системы.

4. Терапия мексикором больных ИИ на фоне традиционного лечения способствует нормализации частотных показателей ВСР (увеличение значения HF – маркера парасимпатической нервной системы и снижение LF – маркера симпатической нервной системы), особенно ночью, что приводит к улучшению состояния вегетативной нервной системы и предупреждению ранних осложнений инсульта в виде аритмического синдрома и внезапной смерти больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестн. аритмологии. – 2002. – Т. 24. – С. 66–85.
2. *Вариабельность* сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Вестн. аритмологии. – 1999. – Т. 11. – С. 52–78.
3. *Верещагин Н.В.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: Медицина. – 1997. – 134 с.
4. *Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др.* Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 66–74.
5. *Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. и др.* Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии, приложение Инсульт 1. – 2001. – № 2. – С. 41–45.
6. *Гуревич М.В., Стручков П.В.* Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на variability ритма сердца // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 23–28.
7. *Кабалава Ж.Д.* Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М.: Медицина. – 1999. – 234 с.
8. *Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А.* Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий. – М.: Медицина. – 1997. – 224 с.
9. *Парфенов В.А., Вахнина Н.В.* Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте // Неврол. журнал. – 2001. – № 4. – С. 19–22.
10. *Потешкина Н.Г., Туев А.В., Григориади Н.Е.* Временной анализ variability ритма сердца у больных с артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. – 2002. – Т. 30. – С. 54–57.
11. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Пересытко М.К.* Принципы и цели длительной антигипертензивной терапии при гипертонической болезни // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 80–90.
12. *Рябыкина Г.В., Соболев А.В.* Variability ритма сердца. – М.: "Стар Ко", 1998. – 200 с.
13. *Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В.* Артериальная гипертензия и инсульт: патогенетическая взаимосвязь и перспективы профилактики // Атмосфера (кардиология). – 2001. – № 1. – С. 5–7.
14. *Суслина З.А., Федорова Т.Н., Максимова М.Ю. и др.* Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте // Журн. неврологии и психиатрии. – 2000. – № 10. – С. 34–37.
15. *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Мезенцева Л.Н.* Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией // Медицинский вестник МВД. – 2005. – № 2. – С. 5–8.
16. *Bariko D., Ducat A., Janco S. et al.* The heart and the brain. Aspects of their interrelation // Vnitr. Lec. – 1996. – Vol. 42. – P. 482–489.
17. *Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al.* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 130–135.
18. *Kleiser B., Widder B.* Ischemic stroke // Neurologic therapy. – 2005. – N 1. – P. 393–412.
19. *Mancia G., DiRienzo M., Parati G. et al.* Sympathetic activity variability and end-organ damage in hypertension // J. Hypertens. – 1997. – N 1. – P. 3–8.
20. *Mancia G., Fratolla A., Gropelli A. et al.* Blood pressure reduction end-organ damage in hypertension // J. Hypertens. – 1994. N 12. – P. 35–42.
21. *Powers W.* Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease // Ann Neurol. – 1991. – Vol. 29. – P. 231–241.
22. *Sacco R., Benjamin E., Broderich J. et al.* AHA conference processings: risk factors // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1507–1517.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ХОДЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Сметанин М.Ю., Пименов Л.Т.

Кафедра врача общей практики и внутренних болезней с курсом клинической иммунологии
Ижевской государственной медицинской академии, Ижевск, Удмуртская республика;
Республиканский клинико-диагностический центр, Ижевск, Удмуртская республика
E-mail: Misha1977@rambler.ru

Исследовано влияние 12-недельной монотерапии рилменидином, метопрололом и гидрохлортиазидом на клинико-функциональное состояние печени у 110 женщин - больных артериальной гипертензией I и II степени с менопаузальным метаболическим синдромом. 37 пациенток получали рилменидин в дозе 1-2 мг/сут, 36 – метопролол в дозе 50-100 мг/сут, 37 – гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут. Для оценки клинико-функционального состояния печени проводились сбор анамнеза и физическое исследование; были проанализированы активность печеночных ферментов, содержание общего билирубина, общего белка и альбумина, холестерина и его фракций, триглицеридов, глюкозы (с пероральной нагрузкой), С-пептида, иммунореактивного инсулина (с оценкой индекса инсулинорезистентности) в крови; всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование печени. Результаты исследования показали, что терапия рилменидином, метопрололом и гидрохлортиазидом не ухудшает показатели функционального состояния печени у больных артериальной гипертензией I и II степени с менопаузальным метаболическим синдромом. По данным только ультразвукового исследования жировой гепатоз (стеатоз) выявлен более чем у половины обследованных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, менопаузальный метаболический синдром, печень, стеатоз, рилменидин, метопролол, гидрохлортиазид.

CLINICAL AND DYNAMIC LIVER CONDITION IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME IN THE PROCESS OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Smetanin M.Yu., Pimenov L.T.

**Department of the General Practice & Internal Diseases with the Clinical Immunology Course
of the Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurtiya;
Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, Udmurtiya**

We investigated the 12-week monotherapeutic influence of Rilmenidine, Metoprolol and Hydrochlorothiazide on the clinical and dynamic liver condition in 110 women having mild-to-moderate arterial hypertension and menopausal metabolic syndrome. 37 patients took the 1-2 mg/day dose of Rilmenidine, 36 – the 50-100 mg/day dose of Metoprolol, 37 – 12.5-25 mg/day dose of Hydrochlorothiazide. To evaluate the clinical and dynamic liver condition we obtained the case history, examined the patients and analyzed the activity of hepatic enzymes, the content of total bilirubin, total protein and albumin, cholesterol and its fractions, triglycerides, glucose (along with oral glucose load), C-peptide, immunoreactive insulin (along with insulin resistance index assessment); the patients had hepatic sonography made. The results of investigation showed that Rilmenidine, Metoprolol and Hydrochlorothiazide therapy did not make worse any signs of the dynamic liver condition in the patients suffering from mild-to-moderate arterial hypertension and menopausal metabolic syndrome. More than half the patients were revealed fatty hepatosis (steatosis) according to the results of hepatic sonography only.

Key words: hypertension, menopausal metabolic syndrome, liver, steatosis, Rilmenidine, Metoprolol, Hydrochlorothiazide.

Артериальная гипертензия (АГ) осложняет течение климактерического периода более чем у 50% женщин [7, 9, 18]. С тех пор как в 1988 г. Reaven описал метаболический сер-

дечно-сосудистый синдром (МС), внимание исследователей сегодня сосредоточилось на объяснении связи между инсулинорезистентностью (ИР), дислипидемией, ожирением и

АГ [5, 16]. Очевидно, что активация симпатической нервной системы (СНС) является если не основной причиной развития данного синдрома, то, по крайней мере, ведущим патогенетическим звеном в цепи развития МС [3, 12]. У женщин частота МС возрастает в менопаузальном периоде [6, 15]. Концепция "менопаузального" МС впервые была выдвинута в 1997 г. С. Spencer и соавторами [17].

Основные требования к препарату выбора для лечения АГ у женщин с МС в постменопаузе состоят в том, чтобы он обладал высоким антигипертензивным действием, не оказывал отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, уровень калия и костную систему, не ухудшал ИР тканей, снижал активность СНС, задержку натрия и воды, не ухудшал симптомы менопаузы [11, 13]. С учетом патогенеза АГ при менопаузальном МС перспективным представляется применение агонистов II-имидазолиновых рецепторов, бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков [10].

Помимо общепринятых критериев МС, одним из его компонентов может служить неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в двух основных формах – стеатоза печени (жирового гепатоза) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [1]. По данным О.Н. Корнеевой и соавт., у лиц с ожирением НАЖБП встречается в 30-100% случаев [4]. Специальные данные о характере возможной патологии печени при менопаузальном МС и ее "ответе" на антигипертензивное лечение в литературе представлены единичными исследованиями [4].

Цель работы – оценить клинико-функциональное состояние печени у женщин с АГ и менопаузальным МС и влияние на него лечения рилменидином, метопрололом или гидрохлортиазидом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В динамике наблюдали 110 женщин - больных АГ I и II степени, риск II-IV (согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, ВНОК, 2004) [8] с наличием других компонентов МС (НСЕР/АТР III, 2001) [14] в постменопаузе. Средний возраст пациенток составил $54,4 \pm 2,6$ года, средняя

продолжительность АГ – $12,5 \pm 2,4$ года; продолжительность менопаузы на момент начала наблюдения – $4,2 \pm 2,25$ года. В исследование не включались больные с ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), хроническими гепатитами вирусной, лекарственной или иной этиологии, симптоматической АГ, почечной, печеночной и дыхательной недостаточностью.

Дизайн исследования предполагал назначение рилменидина, метопролола и гидрохлортиазид с третьего дня поступления в круглосуточный или дневной стационар (в течение первых двух суток пациенткам отменялась гипотензивная терапия, если таковая имелась). Все наблюдавшиеся пациентки методом случайной выборки были распределены на 3 группы, сопоставимые по возрасту, длительности АГ, исходному уровню офисного систолического и диастолического артериального давления (АД), степени абдоминального ожирения (АО). Достоверных различий между группами не отмечалось ($p > 0,05$). Больные первой группы получали рилменидин (альбарел, Egis, Венгрия) в дозе 1-2 мг/сут, больные второй группы – метопролол (эгилок, Egis, Венгрия) в дозе 50-100 мг/сут., третьей – гидрохлортиазид (гипотиазид, Sanofi-Synthelabo, Франция) в дозе 12,5-25 мг/сут в течение 12 недель. Лечение начинали со средней терапевтической дозы препаратов с последующим ее титрованием. Конечной целью терапии было достижение целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт.ст.). Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин без АГ и АО (средний возраст $49,5 \pm 2,6$ года) в постменопаузе, давших добровольное согласие на участие в исследовании. Работа велась на основе информированного добровольного согласия больных с соблюдением принципов биомедицинской этики. Оценка клинико-функционального состояния печени больных проводилась до начала терапии и через 12 недель.

Для оценки клинико-функционального состояния печени проводился сбор анамнеза, выполнялось физическое исследование с определением антропометрических показателей – индекса массы тела (ИМТ) и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); в сыворотке крови на лабораторных комплексах "АГ II" (США) и "Humalyzer

2000" (Германия) FP-901 (М) определяли содержание общего холестерина (ОХС) и его фракций – холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы (также проводился пероральный тест толерантности к глюкозе), уровень С-пептида и иммунореактивного инсулина с оценкой индекса ИР НОМА-IR; общего билирубина, общего белка и альбумина, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), а также проводилась тимоловая проба.

Всем пациенткам перед началом исследования проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) печени на сканере "Aloka-4000".

Статистическая обработка данных, выраженных в виде $M \pm m$, проводилась стандартными методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Вычисления проводились с использованием пакета прикладных программ для персонального компьютера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сборе анамнеза у всех обследованных субъективных жалоб со стороны печени не было. В табл. 1 приведена исходная характеристика женщин - больных АГ с менопаузальным МС в сравнении с контрольной группой. Как видно из табл. 1, ИМТ в группе

наблюдения был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и соответствовал АО I степени по классификации ВОЗ [2]. Средний уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ также был достоверно выше в группе наблюдения ($p < 0,001$), напротив, средний уровень ХС ЛПВП был достоверно выше в контрольной группе ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что, по классификации ВОЗ, наши пациентки имели IIb тип гиперлипидемии, характеризующийся повышением уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП [2]. У всех обследованных в группе наблюдения имело место повышение среднего уровня иммунореактивного инсулина, С-пептида и показателя ИР НОМА-IR в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

При проведении перорального теста с глюкозой нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) было выявлено нами у 49,1% (у 54 из 110 чел.) больных АГ с менопаузальным МС.

В табл. 2 приведены показатели функционального состояния печени у больных АГ с менопаузальным МС. Как видно из табл. 2, средние уровни общего билирубина, общего белка и альбумина в крови, активность печеночных ферментов, показатель тимоловой пробы не выходили за пределы референсных значений в сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$). Таким образом, исходно у наших пациенток отсутствовали клинико-лабораторные синдромы, свидетельствующие о патологии печени (цитолитический, гепатодепрессивный, мезенхимально-воспалительный и холестатический).

Таблица 1

Исходная характеристика женщин - больных АГ с менопаузальным МС ($M \pm m$)

Показатели	Группа наблюдения (n=110)	Контрольная группа (n=30)	p
Средний возраст, лет	54,4±2,6	49,5±2,6	>0,05
ОТ/ОБ	0,98±0,02	0,81±0,03	<0,001
ИМТ, кг/м ²	33,4±0,8	21,5±1,03	<0,001
ОХС, ммоль/л	6,9±0,14	4,17±0,34	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,06	2,14±0,2	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,84±0,12	2,74±0,1	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,68±0,14	1,69±0,12	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,76±0,2	5,12±0,3	>0,05
Инсулин, мкЕд/л	12,44±0,43	8,52±0,46	<0,001
С-пептид, нмоль/л	1,77±0,16	0,68±0,19	<0,001
Показатель ИР (НОМА-IR)	3,18±0,16	1,94±0,38	<0,001

Примечание: p – достоверность по отношению к контрольной группе.

Таблица 2

Показатели функционального состояния печени у больных АГ с менопаузальным МС (M±m)

Показатели	Группа наблюдения (n=110)	Контрольная группа (n=30)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	14,5±2,5	12,9±2,8	>0,05
Тимоловая проба, Ед.	2,56±0,56	3,26±0,68	>0,05
АЛТ, мкмоль/ч·л	0,47±0,04	0,43±0,05	>0,05
АСТ, мкмоль/ч·л	0,33±0,03	0,29±0,04	>0,05
ЩФ, нмоль/с·л	2032,3±55,6	1879,5±60,2	>0,05
ГГТП, Ед.	25,3±11,8	28,1±12,7	>0,05
Общий белок, г/л	72,5±1,7	71,9±2,1	>0,05
Альбумин, г/л	41,4±1,3	42,3±1,9	>0,05

Примечание: p – достоверность по отношению к контрольной группе.

Таблица 3

Изменения паренхимы печени у пациенток с выявленным по данным УЗИ жировым гепатозом

УЗИ-признаки	n=64	%
– диффузное повышение эхогенности	64	100
– обеднение сосудистого рисунка на периферии	64	100
– снижение звукопроводимости	64	100
– однородная структура ткани печени	64	100

Таблица 4

Динамика показателей функции печени на фоне терапии рилменидином, метопрололом или гидрохлортиазидом (M±m)

Показатели		Рилменидин (n=37)	Метопролол (n=36)	Гидрохлортиазид (n=37)
Общий билирубин, мкмоль/л	исходно	14,6±2,2	15,1±2,3	13,8±2,4
	через 12 недель	17,2±2,3*	18,7±2,4*	20,5±2,3**
Тимоловая проба, Ед.	исходно	2,3±0,5	2,9±0,4	2,5±0,6
	через 12 недель	2,4±0,5*	3,2±0,6*	3,1±0,7*
АЛТ, мкмоль/ч·л	исходно	0,45±0,03	0,48±0,04	0,47±0,04
	через 12 недель	0,52±0,04*	0,64±0,05**	0,54±0,05*
АСТ, мкмоль/ч·л	исходно	0,32±0,02	0,31±0,04	0,37±0,03
	через 12 недель	0,37±0,03*	0,34±0,04*	0,42±0,03*
ЩФ, нмоль/(с·л)	исходно	2054±56,5	2012±54,6	2031±53,9
	через 12 недель	2073±51,3*	2068±53,1*	2078±52,3*
ГГТП, Ед.	исходно	24,2±11,5	26,1±11,2	25,7±10,9
	через 12 недель	28,2±11,5*	31,2±11,3*	29,8±10,9*
Общий белок, г/л	исходно	73,7±1,3	71,3±1,5	72,5±1,7
	через 12 недель	74,1±1,5*	75,4±1,5*	73,7±1,6*
Альбумин, г/л	исходно	40,2±0,9	41,7±1,2	42,3±1,3
	через 12 недель	42,1±1,1*	42,3±1,2*	43,7±1,4*

Примечание: * – p>0,05; ** – p<0,05 по сравнению с исходным значением.

Для определения характера изменений паренхимы печени всем обследованным проводилось УЗИ. Жировой гепатоз (стеатоз) по данным УЗИ был диагностирован у 64 пациенток из 110 (58,2%). УЗИ-признаками жирового гепатоза являются, как известно, повышение эхогенности печени, чаще диффузное, обеднение сосудистого рисунка на периферии органа, снижение звукопроводимости (дистальное затухание ультразвука), при сохранении однородной структуры ткани печени [1]. В таблице 3 приводятся ультразвуковые признаки изменений паренхимы печени у пациенток с выявленным жировым гепатозом. Как видно из табл. 3, у всех 64 больных с выявленным при УЗИ жировым гепатозом отмечены изменения со стороны печени в виде диффузного повышения эхогенности, снижения звукопроводимости, обеднения сосудистого рисунка на периферии органа, при сохранении однородной структуры ткани печени.

В табл. 4 приводится динамика ферментативной активности (АСТ, АЛТ), уровней общего белка и альбумина крови на фоне 12-недельной терапии рилменидином, метопрололом или гидрохлортиазидом. Исходно уровни печеночных ферментов в крови у пациенток каждой из групп, принимавших рилменидин, метопролол или гидрохлортиазид, не выходили за референсные значения, различия между группами недостоверны ($p > 0,05$). После 12 недель терапии в группе пациенток, принимавших рилменидин, не отмечено какой-либо отрицательной динамики биохимических показателей функции печени. В группе пациенток, принимавших метопролол, наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АЛТ в крови ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с фармакокинетикой и липофильностью данного препарата [13]; отметим, что уровень АЛТ в крови после 12 недель терапии метопрололом не выходил за референсные значения. У пациенток, принимавших гидрохлортиазид, мы отметили невыраженное, но достоверное повышение уровня общего билирубина в крови ($p < 0,05$), однако его содержание после 12 недель терапии также находилось в пределах референсных значений. Не наблюдалось какой-либо динамики уровня общего белка и альбумина крови за время лечения ($p > 0,05$), т.е. можно

говорить, что применяемые нами схемы антигипертензивной терапии не нарушают белоксинтезирующую функцию печени. Ультразвуковая картина печени у всех обследованных после 12 недель терапии рилменидином, метопрололом или гидрохлортиазидом не изменилась ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных, мы можем предполагать, что у 64 из 110 (58,2%) обследованных больных АГ с менопаузальным МС по данным только УЗИ выявлена НАЖБП, протекавшая клинически, и по клинико-лабораторным тестам – латентно по типу жирового гепатоза (стеатоза). В пользу жирового гепатоза свидетельствуют ультразвуковые признаки изменений паренхимы печени в виде диффузного повышения эхогенности, снижения звукопроводимости, обеднения сосудистого рисунка на периферии органа, при сохранении однородной структуры ткани печени. Клинико-лабораторные показатели функционального состояния печени обследованных находились в пределах референсных значений, что тоже свидетельствует в пользу жирового гепатоза. Латентное течение НАЖБП связано, вероятно, с тем, что накапливаемый в гепатоцитах жир до определенного времени не повреждает последние [1, 4].

Лечебное применение агониста П-имидазолиновых рецепторов рилменидина в течение 12 недель у пациенток с АГ и менопаузальным МС, не влияет на показатели функционального состояния печени (оцениваемые по уровню общего белка, альбумина и печеночных ферментов в крови). С другой стороны, нами было отмечено незначительное достоверное повышение активности АЛТ в крови при приеме метопролола и уровня общего билирубина у пациенток, принимавших гидрохлортиазид, однако эти показатели не выходили за пределы референсных значений после 12 недель терапии.

Заключая вышеизложенное, можно отметить, что при сравнительном анализе динамики исследованных маркеров клинико-функционального состояния печени абсолютно нейтральным оказался рилменидин. На фоне 12-недельного лечения АГ метопрололом или гидрохлортиазидом ответные реакции маркеров (АЛТ, общего билирубина) в сторону увеличения были достоверными, но