

Шардина Л.А., Ивашова И.Г., Ган Е.Ю.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ У ЖЕНЩИН: ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНО-ГОРМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России,
Консультативно-диагностическая поликлиника ОКБ № 1, г. Екатеринбург

Введение

Иммунологические аспекты развития НАА в настоящее время представляются сравнительно хорошо изученными [5, 12, 15]. Однако материалы, посвященные участию неиммунных факторов в возникновении и прогрессировании васкулита, в частности липидных и гормональных нарушений, в литературе встречаются редко.

Выраженный половой диморфизм НАА, несомненно, свидетельствует о вкладе половых гормонов в возникновение и развитие данного патологического процесса. Между тем, как установлено, половые стероиды у женщин, прежде всего эстрогены, не только предрасполагают к возникновению аутоиммунных болезней [1, 9, 10, 16], но и оказывают протективное действие в отношении раннего развития атерогенных дислипидотемий – ведущего фактора риска атеросклероза [2, 4, 7, 8].

Липидный спектр у женщин с НАА остается недостаточно изученным. В частности, не исследованы взаимоотношения, складывающиеся между липидными, гормональными и иммунными показателями у больных НАА молодого возраста, а также у пациенток, находящихся в пре- или постменопаузальном периоде, когда уровень женских сексогонов прогрессивно снижается.

Цель работы: оценка состояния липидно-гормональных взаимоотношений у женщин с неспецифическим аортоартериитом в зависимости от их возраста и степени активности иммуновоспалительного процесса.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 85 женщин 16–55 лет, страдающие НАА. С учетом возраста больные распределены на две подгруппы: первую (группу больных молодого возраста) составили 40 женщин 16–40 лет (средний возраст $26,7 \pm 1,4$ лет), вторую (группу больных старшего возраста) – 45 больных 41–55 лет (средний возраст $48,6 \pm 0,7$). В группу лиц старшего возраста вошли женщины, находящиеся в пре- или

постменопаузальном периоде. Продолжительность заболевания колебалась в пределах от 1 до 20 лет и в среднем по группам составила, соответственно $7,3 \pm 0,8$ и $14,6 \pm 1,1$ лет. Диагноз НАА устанавливался на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов [11]. Контрольная группа представлена 60 здоровыми женщинами, сопоставимыми по возрасту и состоянию менструальной функции (МФ).

Оценка степени активности иммуновоспалительного процесса у больных осуществлялась с учетом рекомендаций Кауфмана (1994) [3]. Минимальная степень активности выявлена у 29 больных (34,1%), умеренная степень – у 39 (49,4%) и высокая – у 17 (16,5%) больных. Таким образом, превалировала II степень активности, составляя вместе с III степенью активности 65,9%, т.е. больше половины женщин обследовано в фазу выраженной активности НАА.

В ходе лабораторного тестирования в плазме крови изучались общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Определение липидов осуществлялось ферментативным методом на аппарате фирмы «Согтау» с помощью реагентов той же фирмы. ТГ оценивались ферментативным методом, при котором нормальные значения для женщин составили 0,4–1,54 ммоль/л; содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) получали расчетным путем по формуле W. Friedwald (1972) [14]: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$; при этом ХС ЛПОНП равнялся $\text{ТГ}/2,2$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов прикладных программ Mathlab v. 5.1 и Биостат. Для установления достоверности различий был использован критерий Стьюдента (t) и χ^2 . С целью определения связи между изучаемыми параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Анализ результатов исследования липидного спектра (табл.1) выявил достоверное различие в уровне ОХС и ХС ЛПНП ($p < 0,001$) в зависимости от возраста и состояния менструальной функции, особенно выраженные у лиц старшей возрастной группы, где эти показатели существенно повышены. При этом показатель ХС ЛПВП не претерпевает заметных изменений, оставаясь достаточно высоким. Уровень ТГ и ХС ЛПОНП превалирует в группе больных старшего возраста по отношению к показателям в группе пациенток младшего возраста ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) и достоверно ниже, чем у здоровых аналогичного возраста ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

При НАА у женщин молодого возраста гипохолестеринемия выявлена у 15 (37,5%) пациенток, снижение уровня ХС ЛПВП – только у 4 (10%). Повышение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности выявлены у 6 больных (15%). Повышение триглицеридов не обнаружено. Пациентки НАА старшего возраста имели иную картину липидного спектра: повышение уровня ХС ЛПВП наблюдалось уже у 5 женщин (11,1%), снижение показателя ХС ЛПВП – у 3 (6,7%) больных. Повышение ОХС и ХС ЛПНП выявлено у 25 пациенток (55,5%), т.е. у каждой второй женщины, а рост уровня триглицеридов отмечен у 8 человек (20%).

Особого внимания заслуживает сопоставление уровня липидов в рассматриваемых группах со степенью активности иммуновоспалительного процесса (табл. 2). Получены неожиданные результаты: по мере нарастания активности заболевания наблюдается выраженное достоверное снижение уровня ОХС как в одной, так и в другой подгруппах больных НАА.

Аналогичная закономерность обнаружена и у ХС ЛПНП.

Анализ показателей уровня половых и гонадотропных гормонов (табл. 3) свидетельствует о более высоком уровне эстрадиола у больных молодого возраста по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$). Существенные сдвиги в балансе половых стероидов свойственны женщинам с НАА, находящимся в периоде менопаузы, они характеризуются дефицитом эстрадиола и прогестерона на фоне заметного увеличения уровня гонадотропных гормонов. С учетом активности заболевания уровень эстрадиола достоверно увеличивается ($p < 0,05$) от минимальной активности ($253,79 \pm 43,16$ пмоль/л) к высокой ($410,15 \pm 61,55$ пмоль/л).

Проведенный корреляционный анализ изучаемых параметров подтвердил вклад нарушений гормонального гомеостаза в развитие атерогенных ДЛП. При этом установлено наличие отрицательных корреляционных связей между эстрадиолом и прогестероном, с одной стороны, и атерогенными липопротеидами – с другой (табл. 4).

В ходе анализа показателей липидного спектра сыворотки крови обратила на себя внимание большая доля гиперальпопротеидемии у больных НАА молодого возраста. На наш взгляд, это объясняется высоким уровнем эстрадиола, что очень отличает эту группу пациенток от всех других подгрупп, в том числе и среди практически здоровых женщин (табл. 3). Как известно, высокое содержание в крови эстрадиола сопряжено с ростом уровня ХС ЛПВП. Складывается впечатление, что система антиатерогенных факторов, к каковым относится и достаточный уровень основного женского

Таблица 1

Показатели ОХС и липидных фракций у больных НАА в зависимости от возраста

| № гр | Исследуемые группы | Липиды, ммоль/л | | | | |
|------|----------------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | ОХС | ХС ЛПВП | ХС ЛПНП | ТГ | ХС ЛПОНП |
| 1 | Больные 16-40 лет, n=40 | 4,68±0,30 | 1,48±0,04 | 2,50±0,15 | 0,83±0,04 | 0,38±0,01 |
| 2 | Больные 41-55 лет, n=45 | 6,15±0,10 | 1,50±0,06 | 4,11±0,16 | 1,19±0,05 | 0,54±0,02 |
| 3 | Здоровые женщины 16-40 лет, n=30 | 4,4±0,1 | 1,63±0,08 | 2,40±0,09 | 0,84±0,05 | 0,37±0,02 |
| 4 | Здоровые женщины 41-55 лет, n=30 | 4,74±0,23 | 1,71±0,05 | 2,62±0,21 | 1,54±0,15 | 0,70±0,06 |
| Р | 1-2 | 0,001 | нд | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| | 1-3 | нд | нд | нд | нд | нд |
| | 2-4 | 0,001 | нд | 0,001 | 0,01 | 0,05 |
| | 3-4 | нд | нд | нд | 0,001 | 0,001 |

Таблица 2

Показатели липидного спектра у больных НАА при различных степенях активности заболевания

| № гр | Исследуемые группы | Липиды, ммоль/л | | | |
|------|---|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| | | ОХС | ХС ЛПВП | ХС ЛПНП | ТГ |
| 1 | Больные 16-40 лет с минимальной степенью активности, n=10 | 4,49±0,08 | 1,60±0,10 | 2,69±0,21 | 0,86±0,07 |
| 2 | Больные 16-40 лет с умеренной степенью активности, n=19 | 3,95±0,11 | 1,50±0,07 | 2,22±0,11 | 0,80±0,06 |
| 3 | Больные 16-40 лет с высокой степенью активности, n=11 | 2,93±0,17 | 1,27±0,05 | 1,27±0,10 | 0,69±0,04 |
| 4 | 41-55 лет с минимальной степенью активности, n=19 | 6,26±0,17 | 1,92±0,11 | 3,61±0,17 | 1,37±0,10 |
| 5 | Больные 41-55 лет с умеренной степенью активности, n=20 | 5,25±0,20 | 1,60±0,07 | 3,46±0,21 | 1,17±0,10 |
| 6 | Больные 41-55 лет с высокой степенью активности, n=6 | 3,71±0,25 | 1,54±0,04 | 1,73±0,31 | 0,90±0,12 |
| P | | 0,01 | нд | 0,05 | нд |
| 1-2 | | 0,001 | 0,05 | 0,001 | нд |
| 1-3 | | 0,001 | 0,01 | 0,001 | 0,05 |
| 2-3 | | 0,001 | 0,05 | нд | нд |
| 4-5 | | 0,001 | нд | 0,001 | нд |
| 4-6 | | 0,001 | 0,1 | 0,001 | 0,05 |
| 5-6 | | | | | |

Таблица 3

Показатели уровня половых и гонадотропных гормонов у больных НАА с учетом возраста

| № гр | Исследуемые группы | Гормоны | | | |
|------|-----------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| | | Э, пмоль/л | П, нмоль/л | ФСГ, МЕ/л | ЛГ, МЕ/л |
| 1 | Больные 16-40 лет, n=32 | 528,8 ±39,34 | 17,68 ±2,05 | 6,31 ±0,69 | 17,97 ±2,5 |
| 2 | Больные 41-55 лет, n=43 | 102,07 ±11,89 | 6,69 ±1,67 | 42,2 ±4,07 | 28,15 ±3,13 |
| 3 | Здоровые женщины, 16-40 лет, n=30 | 436,8 ±17,6 | 17,9 ±1,6 | 8,97 ±0,73 | 16,98 ±1,47 |
| 4 | Здоровые женщины 41-55 лет, n=30 | 189,9 ±35,9 | 6,37 ±3,2 | 23,47 ±6,01 | 11,79 ±3,10 |
| P | | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,05 |
| 1-2 | | 0,05 | нд | 0,01 | нд |
| 1-3 | | 0,01 | нд | 0,01 | 0,001 |
| 2-4 | | 0,001 | 0,05 | 0,05 | нд |
| 3-4 | | | | | |

Таблица 4

Корреляционные связи между показателями половых и гонадотропных гормонов и липидов у больных НАА

| Гормоны | Липиды, ммоль/л | | |
|------------|-----------------|----------|--------|
| | ОХС | ХС ЛПНП | ТГ |
| Э, пмоль/л | -0,52*** | -0,57*** | -0,41* |
| П, нмоль/л | -0,37* | 0,29 | -0,43* |
| ФСГ, МЕ/л | 0,55*** | 0,55*** | 0,43** |
| ЛГ, МЕ/л | 0,41** | 0,38* | 0,43** |

p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

полового гормона, активизируется уже на ранних стадиях болезни.

Известно, что в ответ на воспаление сосудистой стенки и развитие стеноза, вначале транзиторного, рано начинают формироваться коллатерали. По-видимому, антиатерогенная реакция и рост коллатералей являются общеприспособительной реакцией, присущей живому организму.

Повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП у пациенток старшего возраста особенно наглядно демонстрирует фенотипирование гиперлипидемий, которые составляют 67%.

Выраженное достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП по мере нарастания активности иммуновоспалительного процесса оказалось также несколько неожиданным. На наш взгляд, объяснение этому явлению можно видеть, с одной стороны, в высоком уровне эстрадиола (табл. 3), особенно в подгруппе женщин молодого возраста, с которым связан и достаточно высокий уровень ХС ЛПВП (на что указывалось выше).

Полученные данные свидетельствуют о преобладании у больных молодого возраста антиатерогенной системы липидов над атерогенной. При этом очевидно, что уровень всех липидов контролируется состоянием баланса половых гормонов. На наш взгляд, низкий уровень ОХС и ХС ЛПНП, сопровождающий высокую степень активности иммунного процесса у пациенток с НАА, можно рассматривать как дополнительный маркер активности заболевания.

Выводы

1. Больные НАА молодого возраста отличаются наличием антиатерогенных гиперальфа-липопротеидемий, сопряжённых с высоким уровнем эстрадиола.

2. Нарушения липидного обмена у женщин с НАА старшего возраста носят атерогенный характер и тесно связаны со снижением уровня эстрадиола.

3. Наиболее распространёнными у женщин с НАА являются II а и II б типы ГЛП.

4. Особенностью липидного обмена у больных НАА является существенное снижение уровня ОХС и ХС ЛПВП по мере нарастания активности иммунного процесса.

5. Гормональный профиль больных с НАА отличается высоким уровнем эстрадиола у лиц молодого возраста и дефицитом эстрадиола и прогестерона у женщин, находящихся в периоде менопаузы.