

УДК 616-002 77

Л.А. Шардина

АТЕРОГЕННЫЕ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ У ЖЕНЩИН С СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: ВКЛАД ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Уральская государственная медицинская академия

Системная красная волчанка (СКВ), будучи самым ярким представителем аутоиммунной патологии, в последние годы вновь становится объектом углубленного изучения липидного обмена [2]. Интерес к этой проблеме корнями уходит в 60-е годы XX века [1]. В то время наибольший акцент делался на роли кортикостероидов в нарушениях липидного обмена. Высокая частота сердечно-сосудистых и церебральных катастроф, характерных для СКВ [7], является предпосылкой к изучению их причин, среди которых одно из первых мест занимает атеросклеротическое поражение сосудов [6].

По современным воззрениям, ведущее значение в развитии атеросклероза (АС) принадлежит атерогенным дислипидопротеидам [3], а инициирует их атерогенность перекисное окисление липидов [4]. Принимая во внимание выраженный половой диморфизм СКВ (соотношение мужчин и женщин колеблется в пределах от 1:8 до 1:10).

Цель нашей работы заключается в оценке взаимоотношений между липидами, половыми гормонами и показателями перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у женщин с СКВ. Рассмотрение вопроса в данном контексте в литературе нам не встретилось.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено у 92 женщин 16-55 лет, страдающих системной красной волчанкой в течение от 1 года до 20 лет. Все больные наблюдались в областной клинической больнице №1 г. Екатеринбурга. По возрасту пациентки были распределены на две группы.

Первую группу составили 58 больных в возрасте 16-39 лет, вторую группу – 34 пациентки в возрасте 40-55 лет. В свою очередь, женщины молодого возраста (первая группа) по состоянию менструальной функции были также разделены на две подгруппы: 35 больных с регулярным менструальным циклом (МЦ) и 23 больные с нерегулярным МЦ. Пациентки старшего возраста также разделены на две подгруппы: с регулярным менструальным циклом (14 человек) и со стойкой менопаузой (20 человек). В контрольную группу вошли 60 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту.

Методы исследования, помимо общего анализа крови и мочи, включали определение в плазме крови общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), определяемых ферментативными методами. Расчетным путем вычислялись липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), а также коэффициент атерогенности (КА).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали с помощью малонового диальдегида (МДА), который определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Антиоксидантную систему (АОС) оценивали по показателю антиоксидантной активности, величину которого выражали по степени торможения ПОЛ в модельной системе. Половые гормоны – эстрадиол (Э) и прогестерон (П) – определяли в плазме крови радиоиммунологическим методом.

Диагноз СКВ устанавливался с привлечением критериев Американской ревматологической ассоциации [8]. Активность заболевания оценивалась с помощью критериев, разработанных В.А. Насоновой [5]. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием Т-критерия Стьюдента и корреляционного анализа по программе «Статистика 5.0» и коэффициента Ньюмана Кейлса по программе «Биостат».

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования ОХС и липидных фракций, а также показателей коэффициента атерогенности с учетом возраста и состояния менструальной функции позволил установить следующее (табл.1).

Из табл.1 следует, что в подгруппе больных молодого возраста с регулярным МЦ более высокими ($p < 0,05$) по отношению к здоровым лицам того же возраста оказываются показатели ОХС, ЛПНП и ТГ. В подгруппе пациенток молодого возраста с нерегулярным МЦ средний уровень ОХС превышает 5,2 ммоль/л. При этом КА более высок ($p < 0,05$), чем у больных с регулярным МЦ и имеет наибольшие различия с аналогичным показателем у практически здоровых женщин ($p < 0,01$).

В группе пациенток старшего возраста с регулярным МЦ отсутствуют достоверные различия в уровне липидов по сравнению с больными молодого возраста с регулярным МЦ и имеют место только сдвиги в сторону повышения показателя коэффициента атерогенности ($p < 0,05$). Наибольшие отклонения в сторону повышения обнаруживаются в уровне ЛПНП и КА ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Больные с менопаузой имеют достоверные различия тех же показателей по сравнению с группой здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Обращает на себя внимание показатель ЛПВП: в обеих группах больных старшего возраста он существенно ниже ($p < 0,05$ и $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми женщинами.

В группе пациенток старшего возраста достоверно более высокими ($p < 0,05$) оказываются показатели ЛПНП по сравнению с группой здоровых женщин. Несмотря на то, что средний показатель ОХС в этой группе больных не достигает величины 5,2 ммоль/л, КА у них равняется 3,22 усл. ед. и является более высоким ($p < 0,05$), чем у здоровых женщин. При этом уровень антиатерогенных ЛПВП в группе больных отличается от такового у здоровых лиц меньшим показателем ($p < 0,05$), не выходящим, однако, за пределы нормы.

Таким образом, полученные материалы указывают на атерогенную направленность липидного метаболизма у больных СКВ молодого возраста с нерегулярным МЦ и старшей возрастной группы.

Таблица 1

Показатели липидов и коэффициента атерогенности у больных СКВ в зависимости от возраста и состояния менструальной функции

Исследуемые группы		Липиды, ммоль/л				КА, усл.ед.
		ОХС	ЛПНП	ЛПВП	ГГ	
1	Больные 16-39 лет с регулярным МЦ; n=35	5,00±0,21	3,14±0,19	1,41±0,08	1,22±0,07	2,50±0,16
2	Больные 16-39 лет с нерегулярным МЦ; n=23	5,59±0,37	3,58±0,32	1,40±0,08	1,35±0,15	3,36±0,26
3	Больные 40-49 лет с регулярным МЦ; n=14	5,16±0,20	3,37±0,18	1,22±0,07	1,25±0,09	3,22±0,20
4	Больные 40-55 лет с менопаузой; n=20	5,32±0,52	3,59±0,39	1,14±0,40	1,36±0,15	3,27±0,40
5	Здоровые женщины 16-39 лет; n=30	4,42±0,10	2,40±0,09	1,63±0,08	0,84±0,05	1,71±0,03
6	Здоровые женщины 40-55 лет; n=30	4,74±0,23	2,62±0,21	1,71±0,05	1,54±0,15	2,30±0,53
	P ₁₋₂	нд	нд	нд	нд	0,05
	P ₁₋₃	нд	нд	нд	нд	0,05
	P ₁₋₅	0,05	0,05	нд	0,05	0,05
	P ₂₋₅	0,05	0,05	нд	0,05	0,01
	P ₃₋₆	нд	0,05	0,05	нд	0,05
	P ₄₋₆	нд	0,05	0,05	нд	0,05

Таблица 2

Показатели липидов, малонового диальдегида и антиоксидантной активности у больных СКВ с гиперлиппротеидемиями и без них

Исследуемые группы		ОХС, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	МДА, Моль/л × 10 ⁻³	АОА, % торможения
1	Больные молодого возраста с ГЛП; n=21	6,4±0,4	4,3±0,2	0,24±0,01	23,53±0,15
2	Больные старшего возраста с ГЛП; n=21	6,1±0,2	4,2±0,1	0,25±0,02	16,39±0,17
3	Больные молодого возраста без ГЛП; n=20	3,90±0,15	2,29±0,13	0,13±0,01	19,82±0,24
4	Больные старшего возраста без ГЛП; n=7	4,10±0,21	2,55±0,16	0,18±0,01	18,68±0,12
	P ₁₋₃	0,01	0,01	0,01	0,05
	P ₂₋₄	0,05	0,05	0,05	0,05

Таблица 3

Показатели липидов у больных СКВ в зависимости от активности иммуновоспалительного процесса

Исследуемые группы		ОХС, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л
1	Активность СКВ I степени; n=21	4,5±0,28	1,31±0,07	2,6±0,27	1,04±0,05	0,47±0,02
2	Активность СКВ II степени; n=33	5,42±0,19	1,31±0,06	3,3±0,17	1,22±0,09	0,55±0,04
3	Активность СКВ III степени; n=15	5,35±0,29	1,39±0,22	3,5±0,35	1,54±0,14	0,69±0,06
	P ₁₋₂	0,05	нд	0,05	нд	нд
	1-3	0,05	нд	0,05	0,05	0,05
	2-3	нд	нд	нд	нд	нд

Примечание: нд – нет данных.

Таблица 4

Уровень половых гормонов у женщин с системной красной волчанкой

Исследуемые группы женщин		Гормоны		
		Эстрадиол, моль/л	Прогестерон, моль/л	Эстрадиол, Прогестерон
1	Больные 16-39 лет; n=35	518,25±52,10	6,78±0,67	59,43±5,11
2	Больные 40-55 лет; n=35	141,9±32,4	4,09±1,10	34,69±2,52
3	Больные 16-39 лет; n=30	436,8±17,6	17,99±1,60	24,40±2,31
4	Больные 40-55 лет; n=30	189,9±35,9	6,37±3,2	29,81±1,13
	P ₁₋₂	0,001	0,05	0,01
	1-3	0,05	0,01	0,001

Сопоставление отдельных липидных показателей с параметрами ПОЛ и антиоксидантной системы в зависимости от наличия или отсутствия гиперлипипротемии (ГЛП) представлено в табл.2.

Как следует из табл.2, у больных с ГЛП как молодого, так и старшего возраста, уровень липидов соответствует легкой степени тяжести ГЛП. В этих группах пациентов величина МДА значительно преобладает над уровнем этого показателя ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) в группах больных женщин без ГЛП. Антиоксидантная активность отличается наибольшей величиной в группе больных молодого возраста с ГЛП и свидетельствует, по-видимому, о наличии в этой группе достаточно хороших компенсаторных возможностей, направленных против перекисного окисления липидов. В группе больных старшего возраста с ГЛП показатель АОА, наоборот, имеет наименьшую величину, что, в свою очередь, говорит об истощении потенциала антиоксидантной системы.

Анализ липидных показателей с учетом степени активности иммунного процесса позволил выявить следующую их динамику (табл.3)

Обнаружено, что уровень ОХС достоверно выше при II и III степенях активности, чем у больных с I степенью активности ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Липопротеиды низкой плотности имеют ту же картину изменений, что и общий холестерин. Наибольшие различия в триглицеридах и ЛПОНП наблюдаются между больными с I и III степенями активности и их величины достоверно выше при III степени активности ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно показателям). Как показывают полученные данные, выраженная тяжесть иммунного процесса является фоном, предрасполагающим к развитию атерогенных дислипидемий.

Роль изменений баланса половых гормонов, в частности снижение уровня эстрадиола, в нарушениях липидного обмена известна. В наших исследованиях (табл.4) уровень эстрадиола в группе больных молодого возраста достоверно отличается от такового в группе здоровых женщин ($p < 0,05$) и существенно выше, чем в группе больных старшего возраста ($p < 0,001$).

Как видно из табл.4, уровень прогестерона в группе больных молодого возраста значительно ниже ($p < 0,01$), чем в контроле, а у больных старшего возраста не имеет достоверных различий. Корреляционный анализ выявляет наличие отрицательной корреляционной связи между эстрадиолом и ОХС ($r = -0,42$; $p < 0,01$), эстрадиолом и ЛПНП ($r = -0,39$; $p < 0,05$), что позволяет констатировать нарастание уровня атерогенных липидов при снижении в крови концентрации эстрадиола.

Аргументом можно принять, что гиперэстрогения является фактором, способствующим развитию СКВ и в то же время предупреждающим развитие атеросклероза у этих же больных. Однако в действительности, как было отмечено выше, среди больных СКВ молодого возраста с высоким уровнем эстрогенов у каждой второй женщины наблюдались те или иные нарушения липидного обмена. Это объясняется двумя

обстоятельствами. Во-первых, уровень липидов выше у тех больных, которые имеют нарушения менструальной функции и депрессию уровня эстрадиола. Во-вторых, имеет значение активность воспалительного процесса: установлено, что повышение уровня ОХС и ЛПНП идет по мере роста активности иммунологического процесса. Таким образом, у женщин с СКВ как молодого, так и старшего возраста, наблюдаются нарушения липидного обмена сочетанного происхождения, обусловленные снижением уровня эстрадиола, повышением перекисного окисления липидов, депрессией состояния антиоксидантной системы и высокой степенью активности иммунного процесса.

Результаты проведенного исследования имеют не только теоретическое значение, связанное с вкладом дисбаланса половых гормонов, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в механизмы развития атерогенных дислипидемий у женщин с системной красной волчанкой, но и практическое, поскольку они определяют необходимость контроля у больных СКВ липидного обмена с целью последующей профилактики у них раннего развития атеросклероза и сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Насонова В.А. Липидный обмен при длительном лечении кортикостероидами больных коллагенозами // Сов. медицина. – 1967. – № 10. – С.32-36.
2. Липидно-белковые показатели системы транспорта холестерина крови при системной красной волчанке / З.С. Алекберова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонова, Т.М. Решетняк // Тер. архив. – 1999. – № 5. – С.34-38.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. – СПб: Питер Пресс, 1995. – 304с.
4. Ланкин В.З. Атеросклероз как пример свободнорадикальной патологии: механизмы нарушения ферментативной регуляции процессов радикального перекисного окисления липидов в биомембранах при атерогенезе. // Биоантиоксидант: Материалы междунар. симпозиум. - Тюмень, 1997. - С.51-53.
5. Насонова В.А. Системная красная волчанка. - М.: Медицина, 1972. – 248с.
7. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I Cause of death. / M. Abu-Shakra, M.B
8. Urowitz, D.D. Gladman, J. Gough // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P.1259-1264.
7. Pistiner M., Wallace D.J., Nessim S. Lupus erythematosus in the 1980; a survey of 570 patients. // Semin. Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 21. – P.55-64.
8. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. // Artr. Rheum. – 1982. – Vol. 25. – P.1271-1277.