

5. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. СПб., 1996.- 464 с.
6. Шмелев Е.И., Степанян И.Э. Методы гемафереза в пульмонологической практике // Материалы первой конференции московского общества гемафереза.-М., 1993.- С. 163-170.

С.А. Шардин, Е.Н. Естехин, О.В. Теплякова, Л.Т. Жежер, А.В. Иванова

## МАТЕРИАЛЫ К ОБОСНОВАНИЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОАРТРОЗОМ И АТЕРОГЕННЫМИ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯМИ

Уральская государственная медицинская академия,  
Областная клиническая больница №1

Большинство ревматических болезней характеризуется половым диморфизмом – различным уровнем заболеваемости и неодинаковым характером клинической картины среди мужчин и женщин. Первичный остеоартроз (ОА) является заболеваниями преимущественно лиц женского пола. Половой диморфизм при ОА отчетливо выражен среди мужчин и женщин прежде всего в возрастной группе 40-50 лет и определяется соотношением 1:5. Более частое поражение женщин ОА многие авторы связывают с влиянием половых гормонов [1]. При анализе зависимости возникновения и развития ОА от уровня сесгогенов (половых стероидов) ранее нами установлена отчетливая связь данной патологии с гипострогенией. Причем в большей степени это касалось узелковой формы ОА [2].

Между тем пик заболеваемости ОА приходится на климактерий – период, который, как известно, характеризуется снижением синтеза эндогенных эстрогенов, утратой антиатерогенных свойств крови и увеличением риска заболеваемости женщин ИБС. Причинно-следственные отношения между выявляемыми нарушениями гормонального и липидного баланса у больных ОА до конца не установлены.

Нами выдвигается гипотеза об увеличении риска развития атеросклероза у пациенток с узелковой формой ОА в период постменопаузы. Это предложение согласуется с мнением зарубежных исследователей [6], которые не выявили связи между гиперхолестеринемией и олигоартрозом, но установили увеличение степени риска развития узелковой формы ОА при гиперхолестеринемии. Других материалов в литературе по изучению процессов атерогенеза, в частности, липидного метаболизма у женщин в зависимости от клинических форм ОА нами не найдено.

Учитывая половозрастной аспект ОА, задачей данного исследования является уточнение характера влияния дефицита половых гормонов на липидные показатели в периоде менопаузы у женщин, страдающих узелковой ОА и обоснование применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

### Пациенты и методики

В работе обобщены материалы обследования 32 женщин 43-64 лет, страдающих узелковой формой полиостеоартроза. В группу сравнения вошли 15 женщин 46-55 лет с климактерической (дисовариальной) миокардиодистрофией, в контрольную группу – 18 практически здоровых женщин 44-59 лет. У всех обследованных радиоиммунологическим методом в плазме крови определены уровни эстрадиола, прогестерона и тестостерона, кроме того исследовались показатели липидного спектра: общий холестерин,  $\alpha$ -холестерин,  $\beta$ -липопротеиды, триглицериды. Все пациентки находились в периоде постменопаузы. На основании полученного материала проводилось типирование гиперлипидотендеций по Fredrickson D.S. et al [5].

### Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей периферических женских половых гормонов у женщин с узелковой формой ОА, находящихся в периоде постменопаузы, и в контрольной группе показал следующее. Из таблицы 1 видно, что уровень эстрадиола и прогестерона у пациенток с ОА резко снижен по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1

Показатели половых гормонов плазмы крови у женщин основной и контрольной групп (в скобках приведен доверительный интервал для  $p < 0,05$ )

Гормоны, нмоль/л	Женщины с ОА	Контрольная группа	Состоятельность различий
Эстрадиол	53,75 (34,09-73,41)	189,94 (90,82-289,08)	*
Прогестерон	1,32 (0,69-1,96)	6,92 (2,91-10,44)	*
Тестостерон	2,34 (1,56-3,13)	3,65 (2,71-4,60)	н.д.

Примечание: здесь и далее

\*- различие величин показателей достоверно при  $p < 0,05$ ;

н.д. – различие величин показателей недостоверно при  $p < 0,05$ .

Не исключено, что раннее истощение фолликулярного аппарата, сопровождающееся депрессией синтеза женских половых гормонов, которые, по мнению ряда авторов, характеризуются протективным действием в отношении хрящевой ткани, является фактором, предрасполагающим к формированию первичного ОА у женщин.

Принимая во внимание существование дефицита первичных женских половых стероидов у пациенток с узелковой формой ОА, что является фактором риска формирования нарушений липидного спектра, нами оценены показатели липидов плазмы крови (табл.2.).

Показатели липидов плазмы крови у женщин с узелковой формой ОА и в группе сравнения (в скобках приведен доверительный интервал для  $p < 0,05$ )

Липиды, ммоль/л	Больные ОА	Больные МКД	Состоятельность различий
ОХС	5,5 (5,1-5,8)	5,0 (4,4-5,8)	н.д.
ХС пре-β-ЛП	1,16 (1,06-1,27)	0,93 (0,81-1,01)	*
ХС β-ЛП	2,41 (2,16-2,66)	1,56 (1,12-2,25)	н.д.
ХС α-ЛП	1,90 (1,73-2,07)	2,51 (2,47-2,54)	*
ТГ	2,6 (2,3-2,8)	2,0 (1,8-2,2)	*
КА <sub>1</sub> , усл.ед.	1,98 (1,74-2,22)	1,02 (1,0-1,04)	*
КА <sub>2</sub> , усл.ед.	0,35 (0,33-0,37)	0,5 (0,44-0,56)	*
КА <sub>3</sub> , усл.ед.	1,27 (1,25-1,29)	0,62 (0,45-0,89)	*

Примечание: коэффициенты атерогенности (КА) рассчитаны по формулам.

$$КА_1 = (ОХС - ХС \alpha\text{-ЛП}) / ХС \alpha\text{-ЛП}$$

$$КА_2 = ХС \alpha\text{-ЛП} / ОХС$$

$$КА_3 = ХС \beta\text{-ЛП} / ХС \alpha\text{-ЛП}$$

Из таблицы 2 следует, что в сравниваемых группах нет существенных различий в уровне общего холестерина. Однако, у пациенток с ОА обнаружены сдвиги в липидном спектре: содержание ХС пре-β-ЛП, триглицеридов достоверно выше, чем у больных с МКД, и превышает нормальные показатели. Уровень антиатерогенного ХС α-ЛП найден более низким у женщин с ОА. Выявлены достоверные изменения коэффициентов атерогенности, указывающие на повышенный риск развития ИБС у женщин с ОА. Среди различных типов выявленных гиперлипидемий преобладал Iib тип по Fredrickson D.S., что свидетельствует о выявлении группы повышенного риска развития ИБС [5] с ранним возникновением симптомов коронарного атеросклероза.

Таким образом, исследуя липидный профиль у больных узелковой формой ОА, нами выявлены предрасполагающие к ИБС факторы: увеличение атерогенных триглицеридов и пре-β-липопротеидов на фоне снижения концентрации антиатерогенного α-холестерина. Следовательно, женщины с ОА представляют группу повышенного риска развития атеросклероза и сопряженной с ним ИБС.

Для уточнения влияния гормональных сдвигов на изменение концентраций фракций липидов мы применили статистический метод: сопоставление высоких и низких уровней половых стероидов с показателями липидов плазмы крови (распределение вариационного ряда периферических половых гормонов по квартилям). Концентрации липидов анализировались в соответствии с результатами распределения уровня гормонов (табл.3).

При оценке результатов гормонально-липидных взаимоотношений с помощью квартильного анализа мы отмечаем статистически значимое снижение уровня ХС  $\beta$ -ЛПД, сопряженное с ростом экскреции эстрадиола. Колебаний концентраций других фракций липидов при достоверных различиях в верхнем и нижнем квартилях уровней половых стероидов в отличие от здоровых женщин [4] нами не установлено. Не исключено, что объяснение данного явления связано с условиями нашего исследования, проводимого в обстоятельствах не только абсолютного дефицита женских сексогонов, но и нарушения соотношения между ними.

Мы полагаем, что постменопаузу и сопровождающий ее дисбаланс половых гормонов у женщин с ОА можно рассматривать как явные (в первом случае) и скрытые (во втором случае) нарушения околочесных ритмов (НОМР), а связанные с дефицитом эстрагенов инволютивные изменения хрящевой ткани и патологические отклонения в липидном спектре – как клиничко-лабораторные проявления НОМР, то есть десинхроноз.

Таблица 3

Уровень липидов при изменениях показателей половых гормонов в нижнем (А) и верхнем (Б) квартилях у женщин с узелковой формой ОА, находящихся в периоде постменопаузы

Квартили вариационных рядов	Гормоны	Липиды, ммоль/л					
		ОХС	ХС пре- $\beta$ -ЛПД	ХС $\beta$ -ЛПД	ХС $\alpha$ -ЛПД	ТГ	
Эстрадиол, нмоль/л	А	4,2 (0-8,2)	5,7 (5,1-6,3)	1,2 (1,0-1,5)	2,4 (2,3-2,5)	2,1 (1,6-2,5)	2,6 (2,1-3,1)
	Б	133,5 (11,4-155,5)	5,1 (4,4-5,9)	1,2 (0,8-1,5)	2,1 (2,0-2,2)	1,9 (1,6-2,2)	2,6 (1,8-3,4)
Состоятельность	*	н.д.	н.д.	*	н.д.	н.д.	
Прогестерон, нмоль/л	А	0,007 (0,01-0,02)	5,5 (4,3-3,6)	1,2 (1,0-1,4)	2,1 (1,8-2,5)	2,1 (1,6-2,7)	2,7 (1,9-3,5)
	Б	3,6 (1,5-5,7)	5,4 (4,6-6,2)	1,3 (0,9-1,4)	2,2 (2,1-2,5)	1,9 (1,6-2,3)	2,7 (1,9-3,5)
Состоятельность	*	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	
Тестостерон, нмоль/л	А	0,07 (0-0,14)	5,4 (4,4-6,4)	1,2 (0,9-1,4)	2,3 (1,9-2,6)	2,0 (1,6-2,4)	2,6 (2,1-3,1)
	Б	4,22 (3,0-5,5)	5,6 (4,9-6,2)	1,2 (1,0-1,4)	2,5 (2,3-2,7)	1,9 (1,6-2,1)	2,5 (2,1-3,0)
Состоятельность	*	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	

Одним из средств синхронизирующей терапии, направленной на восстановление связи между вовлеченными в патологический процесс системами, является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В связи с разработкой и внедрением в практику ЗГТ и высокой смертностью от сердечно-сосудистой патологии среди лиц женского пола в постменопаузальном периоде, большое значение приобрело изучение последствий использования эстрогенсодержащих и комбинированных с прогестинами препаратов женщинами с нарушением липидного спектра.

В проведенных рандомизированных исследованиях отмечено, что при назначении ЗГТ эстрогены снижают концентрации ХС  $\beta$ -ЛПП и ОХС, повышая в то же время уровень ХС  $\alpha$ -ЛПП и ТГ. Комбинированная эстроген-прогестинная ЗГТ (в качестве прогестина использовался норгестрел) привела к аналогичному уменьшению показателей ХС  $\beta$ -ЛПП и ОХС, практически не изменяя уровень ТГ и ХС  $\alpha$ -ЛПП [6].

Учитывая полученные нами результаты, а также данные других исследователей, мы считаем, что существуют предпосылки для назначения ЗГТ с целью одновременной профилактики (первичной и вторичной) как узелковой формы ОА, так и ИБС. Не исключено, что позитивное влияние экзогенного введения эстрогенов на ОА будет связано с коррекцией имеющегося эстрогенового дефицита. Мы ожидаем, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами приведет к изменению липидного баланса преимущественно через снижение ОХС, ХС  $\beta$ -ЛПП и уменьшение коэффициента атерогенности.

Не исключено благотворное влияние комбинированной ЗГТ эстрогенами и прогестинами. С одной стороны, для узелковой формы ОА характерен дефицит прогестерона и назначение комбинированной терапии позволит избежать возможного формирования относительной гиперэстрогении при монотерапии эстрогенами. С другой стороны, исходя из полученных нами результатов, прогестины не должны невалировать позитивный эффект эстрогенов на липиды плазмы, а по ряду показателей даже усиливать его. Следует отметить, что при назначении комбинированной ЗГТ результат будет зависеть от химического состава выбранного гестагена, так как наличие дополнительных эстрогенных, антиэстрогенных и андрогенных свойств зависит от компонентов препарата [3].

Таким образом, ЗГТ как средство патогенетического воздействия может быть использована для профилактики и лечения как узелковой формы ОА, так и ИБС у женщин, находящихся в периоде менопаузы. Несомненно, результаты проходящих исследований позволят разработать более точные критерии по назначению ЗГТ у данной группы больных.

#### **Резюме**

Проведенный сравнительный анализ уровня половых гормонов у женщин, страдающих узелковой формой остеопороза, в периоде менопаузы выявил резкое снижение содержания эстрадиола и прогестерона по сравнению с практически здоровыми женщинами. В этой группе установлено увеличение показателей ХС пре- $\beta$ -липопротеидов триглицеридов, снижение концентрации ХС  $\alpha$ -липопротеидов и изменение коэффициентов атерогенности, указывающих на

повышенный риск развития ИБС. Постменопаузу и дисбаланс половых гормонов у женщин с ОА можно рассценивать как нарушения околочесячного ритма, а связанные с ними изменения хрящевой ткани и липидного спектра – как десинхроноз. В соответствии с этой концепцией средством синхронизирующей, а значит и патогенетической, терапии могут быть экзогенно вводимые сексогены.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю., Польшцев Ю.В. О роли эстроген-андрогенового дисбаланса при ревматических заболеваниях // тер. арх. 1990. - №5. – С.17-21.
2. Естехин В.Н., Иванова А.В., Жежер Л.Т. Изучение роли половых гормонов в развитии узелковой формы остеоартроза (ОА) у женщин // тез. докл. VII научно-практической конференции врачей. Екатеринбург: Изд. ОКБ №1, 1994. – С.16-17.
3. Сметник В.П. Принципы заместительной гормонотерапии при климактерических расстройствах // Акуш. И гин. 1995. - №5. – С.15-17.
4. Шардин С.А. Нейроциркуляторная дистония и дислипотеидемия при виральном синдроме. – Свердловск: Сред-Урал. Кн. Изд-во, 1991. – 160с.
5. Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders // New Eng. J. Med. – 1967. – V.276. – P. 215-226.
6. Sturmer T., Sun Y. Et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. J. Rheumatol., 25(9): 1827-32 1998 Sep.
7. Randomised comparison of oestrogen versus oestrogen plus progesterone hormone replacement therapy in women with hysterectomy. BMJ, 312: 473-478 1996.