

MINERAL DENSITY OF THE BONE TISSUE IN THE WOMEN WITH SURGICAL MENOPAUSE

N.M.Chernorubashkina, V.V.Dvornichenko, L.V.Menshikova
(Irkutsk State Institute For Advanced Medical Studies, Russia)

With the purpose studying of influence of natural and surgical menopause on occurrence of postmenopausal and a senile bone rarefaction 193 women in the age till 65 years are surveyed. it is established, that in women with surgical menopause, especially in the women operated in occasion of malignant new growths, frequency of a bone rarefaction is higher than in persons with natural menopause. Parameters of mineral density of a bone tissue also is authentic lower in all areas of measurement in the patients with surgical menopause. To the women, having surgical menopause, preventive maintenance of a bone rarefaction and fractures should be conducted.

© БОЧКОВА Ю.В., РАСКИНА Т.А. - 2007

ХАРАКТЕР ДИСЛИПИДЕМИИ И НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ЖЕНСКОГО ПОЛА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ю.В. Бочкова, Т.А. Раскина

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Т.А. Раскина)

Резюме. С целью изучить показатели липидного спектра, функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом (РА) женского пола в постменопаузе в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) проведено обследование 69 больных РА и 35 больных АГ. Контрольную группу составили 32 женщины без РА и АГ. Оценивали липидный спектр и сосудодвигательную функцию эндотелия. Все больные с РА, независимо от наличия АГ, имели достоверно более низкие показатели ХС-ЛПВП и более высокие показатели КА, чем больные с синдромом АГ без РА. Развитие дислипидемии и нарушение функции эндотелия происходит уже на ранних стадиях ревматоидного воспаления и зависит от активности заболевания.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, липидный спектр, функция эндотелия.

На сегодняшний день убедительно доказано, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при ревматоидном артрите (РА) являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [4, 5]. Предполагается, что ускоренное развитие атеросклероза фактически является своеобразным внесуставным проявлением РА [4].

Важными провоспалительными медиаторами при РА и одновременно маркерами сердечно-сосудистого риска являются С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α, ИЛ-6, что придает значительный вес предполагаемой связи между воспалением, иммунологическими механизмами и атеросклерозом [6, 7].

Увеличение СРБ не только отражает активность воспаления, но и ассоциируется с нарушением липид-транспортной системы сыворотки крови по атерогенному типу [3]. По данным других исследователей [8,9], было выявлено, что концентрация общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) при высокой активности РА может быть, и увеличена, и уменьшена, однако концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) всегда уменьшена, что приводит к увеличению индекса атерогенности, являющегося важным маркером, предвещающим сердечно-сосудистую заболеваемость [10].

В настоящее время дисфункции эндотелия отводят одну из главных ролей в развитии и прогрессировании атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ) [11].

У больных РА отмечено более выраженное повреждение эндотелия и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в отсутствие базисной терапии по сравнению с пациентами, получающими лечение метотрексатом [2].

Остаются нерешенными вопросы о взаимосвязи активности иммуно-воспалительного процесса у больных РА в сочетании с АГ с выраженностью эндотелиальной дисфункции и изменениями липидного спектра, а также

о значимости различий в состоянии эндотелиальной функции и липидного спектра у пациентов с РА и АГ по сравнению с группой больных АГ.

Целью настоящей работы стало изучение показателей липидного спектра, функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом (РА) женского пола в постменопаузе в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы

Обследованы 69 женщин в постменопаузе с РА, которые с учетом сопутствующей патологии (АГ) были разделены на две группы: группа I – 39 больных РА в сочетании с АГ, II – 30 больных РА с нормальными цифрами АД. Группу III составили 35 больных с АГ без РА, контрольную группу (IV) – 32 женщины без РА и АГ. Диагноз РА устанавливали в соответствии критериям Американской Коллегии Ревматологов (ACR, 1987). Средний возраст больных РА составил 55,22±6,01 лет (от 43 до 65 лет). Преобладали пациентки, серопозитивные по клинико-иммунологической характеристике РА (78,1% больных), с системными проявлениями (65,45%), 2-й степенью активности (50,9%), II-III рентгенологическими стадиями (56,36 и 23,63% соответственно), II степенью функциональной недостаточности суставов (78,2%). Длительность РА составила в среднем 10,1± лет, длительность АГ – 4,86± лет. Среди больных преобладали больные со II стадией и 2-ой степенью риска АГ. Больные были включены в исследование в разные сроки от дебюта РА: 12,9% – на первом году болезни, 22,4% – при давности РА 1-4 года, 37,6% – 5-9 лет и 27,1% больных – 10 лет и более. Системные проявления представлены следующим образом: лихорадка (3,63%), субфебрилитет (10,9%), анемия (14,54%), атрофия мышц (9,09%), ревматоидные узелки (2,83%), периферическая нейропатия (1,81%), лимфаденопатия у 4 (7,27%), гепатомегалия – у 3 (1,9%) пациентов. Больные РА и РА в сочетании с АГ были сопоставимы по клиническим проявлениям ревматоидного артрита (серологический вариант, наличие

системных проявлений, степень активности, рентгенологическая стадия, функциональный класс недостаточности суставов), а также длительности РА, длительности менопаузы и возрасту. Больные АГ и РА в сочетании с АГ были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, длительности менопаузы. В исследование не включались лица с патологией сердца, другими системными аутоиммунными заболеваниями, с хронической почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями. Содержание ОХС, триглицеридов (ТГ) и ХС-ЛПВП в сыворотке крови определяли с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Olvex». ХС-ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald:

$$\text{ХС-ЛПНП} = (\text{общий ХС} - \text{ТАГ}/2,2) - \text{ХС-ЛПВП}$$

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле, предложенной А.Н. Климовым: $\text{КА} = (\text{общий ХС} - \text{ХС-ЛПВП})/\text{ХС-ЛПВП}$

Концентрации ОХС > 5 ммоль/л, из которых ХС-ЛПНП > 3 ммоль/л или ХС-ЛПВП > 1,2 ммоль/л, ТГ > 1,77 ммоль/л, КА > 4 рассматривались как дислипидемия [1].

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином по методу, предложенному D. Seiermajer (1992 г.). Изменения диаметра плечевой артерии оценивались с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acuson 128 x P10» (США). ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация рассчитывалась как прирост диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией, выраженной в процентах, а ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация – как прирост диаметра плечевой артерии, выраженный в процентах, при пробе с нитроглицерином. При этом нормальной реакцией сосудов считали дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии и при пробе с нитроглицерином более чем на 10% от исходного диаметра. Меньшее значение всех показателей или вазоконстрикция считались патологическими.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа «Statistica. 6» (Statsoft, США). Для решения поставленных в работе задач применялись непараметрические методы статистического анализа. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m). Выполнялся корреляционный анализ по методу Спирмена. Для сравнения признаков в двух независимых группах использовался критерий Манна-Уитни. При сравнении зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Сопоставление трех групп и более по одному признаку выполнялось с помощью метода Краскел-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристика липидного спектра сыворотки крови в зависимости от наличия РА и АГ представлена в таблице 1. В обеих выделенных группах больных РА отмечено

Таблица 1. Характеристика липидного спектра сыворотки крови в зависимости от наличия РА и АГ

Группы	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	КА, ммоль/л
I (n=39)	5,0±0,2*	1,5±0,1*	1,3±0,1	3,2±0,2*	3,1±0,2*
II (n=30)	5,1±0,2*	1,5±0,1*	1,2±0,1	3,2±0,1*	3,7±0,3*
III (n=35)	5,1±0,1*	1,5±0,1*	1,5±0,1*	2,9±0,1*	2,4±0,6
IV (n=32)	4,1±0,1	1,0±0,02	1,2±0,02	2,4±0,1	2,4±0,1
P (гр. I vs II гр.)	0,27	0,74	0,05	0,40	0,04
P (гр. I vs гр. III)	0,11	0,99	0,01	0,78	0,01
P (гр. II vs гр. III)	0,84	0,90	< 0,01	1,38	< 0,01

Примечание: * – значимость различий с группой IV.

достоверное увеличение концентрации проатерогенных показателей липидограммы, таких как ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, КА по сравнению с данными контрольной группы. Показатели ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП в группе больных АГ без РА были также достоверно выше по сравнению с показателями здоровых людей. Группы больных РА достоверно различались между собой по двум параметрам: уровню ХС-ЛПВП и КА. Все больные с РА, независимо от наличия АГ имели достоверно более низкие показатели ХС-ЛПВП и более высокие показатели КА, чем больные с синдромом АГ без РА.

В группе больных РА в сочетании с АГ получена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем ТГ, КА и стадией АГ ($r=0,31$, $p=0,04$ и $r=0,40$, $p=0,01$ соответственно).

У больных РА с нормальными показателями АД установлена обратная корреляционная связь средней силы между КА и давностью РА ($r=-0,42$, $p=0,02$) и прямая корреляционная связь средней силы между ХС-ЛПВП и давностью РА ($r=0,27$, $p=0,03$). В этой же группе больных зарегистрирована обратная корреляционная связь средней силы между уровнем ХС-ЛПВП и формой РА ($r=-0,36$, $p=0,04$) и аналогичная связь между концентрацией ОХС и рентгенологической стадией ($r=-0,39$, $p=0,03$).

Для анализа показателей липидограммы при различной степени активности РА в зависимости от наличия АГ больные РА были разделены на 3 подгруппы: А – с 1-ой, В – со 2-ой, С – 3-й степенью активности. Уже при 1-ой степени активности РА выявлено значимое увеличение уровня ОХС и ТГ по сравнению с контрольной группой, а

Таблица 2. Показатели липидного спектра сыворотки крови при различной степени активности РА в зависимости от наличия АГ

Степень активности	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	КА, у.е.
IA (n=13)	4,8±0,2*	1,4±0,1*	1,2±0,1	3,0±0,1	3,1±0,2
IIA (n=8)	4,8±0,2*	1,4±0,1*	1,2±0,1	3,1±0,1	3,2±0,2
P (IA vs IIA)	0,26	0,80	0,69	0,18	0,64
P (IA vs III)	0,05	0,89	0,01	0,52	0,01
P (IIA vs III)	0,30	0,99	< 0,01	0,67	< 0,01
III (n=35)	5,1±0,1	1,5±0,1	1,5±0,1	2,9±0,1	2,4±0,1
IV (n=32)	4,1±0,1	1,0±0,02	1,2±0,02	2,4±0,1	2,4±0,1
IB (n=16)	4,8±0,1*	1,4±0,1*	1,3±0,1	3,3±0,1*	3,1±0,2*
IIB (n=17)	5,0±0,2*	1,5±0,2*	1,1±0,1*	3,0±0,1*	3,4±0,2*
P (IB vs IIB)	0,43	0,83	0,22	0,72	0,36
P (IB vs III)	0,53	0,89	0,01	0,52	0,01
P (IIB vs III)	0,30	0,99	< 0,01	0,67	< 0,01
P (IA vs IB)	0,52	0,42	0,80	0,04	0,10
P (IIA vs IIB)	0,97	0,75	0,31	0,71	0,47
IC (n=5)	6,9±0,6*	2,2±0,6*	1,4±0,2	4,4±0,5*	4,2±0,4*
IIC (n=5)	5,9±0,2*	1,8±0,2*	0,9±0,02*	4,1±0,3*	5,4±0,5*
P (IC vs IIC)	0,22	1,0	0,01	0,54	0,22
P (IC vs III)	< 0,01	0,41	0,36	< 0,01	< 0,01
P (IIC vs III)	0,03	0,93	< 0,01	< 0,01	< 0,01
P (IA vs IC)	< 0,01	0,20	0,77	< 0,01	< 0,01
P (IB vs IC)	< 0,01	0,31	0,49	0,03	0,04
P (IIA vs IIC)	0,09	0,12	0,28	0,04	0,04
P (IIB vs IIC)	0,03	0,11	0,03	< 0,01	< 0,01

Примечание: * – значимость различий с группой IV.

в подгруппах больных со 2-ой и 3-й степенью активности повышение показателей всех атерогенных фракций липидного спектра и снижение уровня ХС-ЛПВП по сравнению с показателями здоровых лиц (табл. 2). Увеличение активности заболевания в обеих исследуемых группах больных, независимо от наличия синдрома АГ, сопровождалось увеличением проатерогенных показателей и снижением уровня ХС-ЛПВП. Наличие синдрома АГ в пределах выделенных подгрупп не влияло на параметры липидограммы.

В ходе теста с постгиперемической гиперемией увеличение диаметра плечевой артерии более 10% выявлено у 12 (30,7%) пациентов в I группе, у 10 (33,3%) – во II и 15 (43%) – III. Нарушение ЭЗВД в I группе выявлено у 27 (69,3%), во II – 20 (66,7%) и в III – 20 (57%).

В обеих выделенных группах больных РА отмечено уменьшение как ЭЗВД, так и ЭНВД по сравнению с группой контроля: I – $8,07 \pm 0,54$ (РГ), $7,94 \pm 0,54$ (НГ); II – $7,59 \pm 0,53$ (РГ), $7,74 \pm 0,47$ (НГ) и в контрольной группе – $13,1 \pm 0,28$ (РГ), $15,05 \pm 0,58$ (НГ), ($p=0,01$, $p=0,02$, $p=0,00$, $p=0,01$ соответственно). Показатели ЭЗВД и ЭНВД в III группе больных АГ без РА были также значимо ниже по сравнению с показателями здоровых людей (III – $11,5 \pm 0,2$, $8,23 \pm 0,89$; $p=0,01$). Группы больных РА значимо различались между собой по одному параметру: приросту диаметра плечевой артерии при проведении пробы с НГ ($p=0,01$). При сравнении больных с синдромом АГ без РА с пациентами РА в сочетании с АГ выявлены более низкие показатели прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы как с реактивной гиперемией, так и с НГ ($p=0,03$, $p=0,01$), а у больных РА с нормальными показателями АД значимо ниже был только прирост диаметра в пробе с НГ ($p=0,02$).

Выявлена прямая значимая корреляционная зависимость средней силы между приростом плечевой артерии и маркерами воспалительного процесса (СОЭ, СРБ) в обеих группах больных РА.

У всех больных РА значимых различий по всем показателям функции эндотелия в зависимости от давности заболевания, рентгенологической стадии, иммунологического варианта, клинической формы не выявлено. Однако уже при давности РА менее 5 лет выявлено значимое уменьшение ЭЗВД и ЭНВД в обеих группах больных РА по сравнению с контролем (I – $7,39 \pm 0,61$, $5,52 \pm 0,22$; II – $7,58 \pm 0,43$, $7,60 \pm 0,45$ и в контрольной группе – $13,1 \pm 0,28$, $15,05 \pm 0,58$; $p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,01$, $p=0,03$ соответственно).

Уже при 1-ой степени активности РА выявлено значимое снижение дилатации плечевой артерии при проведении проб с РГ и НГ по сравнению с показателями здоровых лиц. В среднем прирост данных показателей при минимальной степени активности РА составил в I группе – $8,48 \pm 0,47$ (РГ), $4,64 \pm 0,54$ (НГ); II – $9,03 \pm 0,47$

(РГ), $7,75 \pm 0,26$ (НГ), а при высокой степени активности: I – $2,38 \pm 0,06$ (РГ), $3,36 \pm 0,46$ (НГ); II – $4,32 \pm 0,19$ (РГ), $3,94 \pm 0,22$ (НГ) соответственно. При сравнении пациентов РА с больными АГ без РА значимые различия получены только при высокой степени активности заболевания: I группа – $p=0,01$ (РГ), $p=0,04$ (НГ) и II – $p=0,02$, $p=0,04$ соответственно.

В данном исследовании выявлено, что на ранних этапах становления РА имеют место существенные сдвиги в липидном спектре и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии и пробе с НГ, которые принципиально не зависят от наличия синдрома АГ и являются более выраженными по сравнению с больными АГ без РА.

При сопоставлении больных РА с пациентами АГ без РА, даже при минимальной степени активности, выявлено, что у больных РА, независимо от синдрома АГ, имели место более существенные сдвиги в липидограмме, характеризующиеся более высокими значениями проатерогенных липидов и более низкими антиатерогенных, а также, нарушения функции эндотелия, характеризующиеся более низкими показателями прироста ПА в пробах с РГ и НГ.

Если обсуждать синдром дислипидемии и нарушение функции эндотелия у двух категорий больных, по нашим данным получается, что вклад РА значительно выше, чем АГ. Таким образом, можно думать, что для коррекции дислипидемии и улучшения сосудодвигательной функции эндотелия обязательно купирование воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №2 (приложение). – С. 1-36.
2. Инамова О.В., Ребров А.П. Повреждение и дисфункция эндотелия при ревматоидном артрите на фоне различной терапии. // Науч.-практ. ревматол. – 2005. – №3. – С. 52.
3. Казначеев Л.Н., Перова Н.П., Александрова У.Н. и др. С-реактивный белок и нарушения липид-транспортной системы крови у больных ревматоидным артритом. // Клини. мед. – 2001. – №4. – С. 48-51.
4. Van Dorum S., McColl G., Wicks IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 862-875.
5. Kitaz GD., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – P. 607-613.
6. Berk B.S. Elevation of C-reactive protein in «acute» coronary artery syndrome. // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 168-172.
7. Yoshizumi M. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. // Circ.Res. – 1993. – Vol. 73. – P. 205-209.
8. Lazarevic M.B., et al. Dislipoproteinemia in the course of rheumatoid arthritis. // Semin Arthritis Rheum. – 1992. – Vol. 172. – P. 172-178.
9. Lakatos I., Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL, Cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. // Clin. Biochem. – 1998. – Vol. 21. – P. 92-96.
10. Boers M., Nurmohamed M.T., et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. // Ann Rheum Dis. – 2003. – Vol. 62(9). – P. 842-845.
11. Davignon J., Gans P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (suppl. III). – P. 27-32.

CHARACTER OF DISLIPIDEMIA AND DISORDER OF THE VASOREGULATIVE FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN THE FEMALE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN POSTMENOPAUSE DEPENDING ON THE PRESENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION

Y.V. Bochkova, T.A. Raskina
(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

The objectives to study lipid spectrum rates and vasoregulative endothelial function in the female patients with rheumatoid arthritis (RA) in postmenopause depending on the presence of arterial hypertension (AH). 69 female patients with RA in postmenopause had been investigated and 35 patients with AH. The control group consisted of 32 women without RA and AH. We studied lipid spectrum and endothelial function of the endothelium. All patients with RA regardless the presence of AH showed evidently lower rates of HDL cholesterol and higher rates of AK compared with patients with AH syndrome without RA. The development of dislipidemia and disorder of the function of the endothelium occurs in the early stages of rheumatoid inflammation and depends on the activity of a disease.