

Возможности применения аторвастатина у больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией
Н.С. Комендантова^{1,2}, Ю.В. Кулаков¹, А.А. Синенко^{1,2},
П.А. Лукьянов³

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Приморская краевая клиническая больница № 1 (690091, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57), ³ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (690022, г. Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, 159)

Введение. При ревматоидном артрите прогрессирование атеросклероза обусловлено не только гиперхолестеринемией, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этого заболевания.

Материал и методы. Изучены клиничко-лабораторные показатели, в том числе уровни DAS28, цитокинов и металлопротеиназ 42 больных ревматоидным артритом с гиперхолестеринемией до и спустя 6 недель после лечения аторвастатином (20 мг/сутки) в составе комбинированной терапии.

Результаты исследования. Применение аторвастатина наряду с базисной терапией привело к снижению активности ревматоидного артрита и уровней клиничко-лабораторных маркеров.

Обсуждение полученных данных. Полученные результаты определяют перспективы использования статинов для профилактики гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых осложнений и ранней летальности у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: статины, клиничко-лабораторные показатели, цитокины, матриксные металлопротеиназы.

УДК 618.17-008.8-02:616-056.52: 616.831.4:612.017.1

РОЛЬ ИММУННЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК С ОЖИРЕНИЕМ

И.В. Жуковец

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Ключевые слова: дисфункция гипоталамуса, инсулинорезистентность, масса тела, цитокины.

ROLE OF IMMUNE AND METABOLIC CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF THE MENSTRUAL DYSFUNCTION IN OVERWEIGHT GIRLS

I.V. Zhukovets

Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveschensk
675000 Russian Federation)

Background. The role of immune and metabolic changes in the development of the menstrual dysfunction in overweight girls in adolescence was studied.

Methods. 170 overweight girls in adolescence caused by hypothalamus dysfunction were examined.

Results. The menstrual dysfunction was detected in overweight girls such as oligomenorrhea (67,1 %) and amenorrhoea (32,9 %). The length of late menstrual period had a positive correlation with a body-weight index and waist circumference. The concentration of proinflammatory cytokines was raised in the blood serum and caused insulin resistance in 93,5 % of patients.

Conclusions. Consistent influence on the hypothalamic-hypophysis-ovarian axis of immune and metabolic changes in obesity lead to menstrual dysfunction.

Keywords: hypothalamic dysfunction, insulin resistant, body weight, cytokines.

Pacific Medical Journal, 2015, No. 4, p. 39–41.

Сегодня ожирение рассматривается в качестве одной из основных причин нарушений репродуктивной функции у женщин [3]. Согласно современным представлениям, ожирение развивается на фоне дисфункции гипоталамуса (ДГ), что нарушает контроль энергетического обмена и пищевого поведения. Дисфункция гипоталамуса приводит к дезорганизации контроля за секрецией гормонов аденогипофизом, нарушению функционирования системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» и менструальной функции [2, 5, 7]. Наиболее уязвимым для нее является пубертатный возраст, что связано с несостоятельностью регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и физиологической

инсулинорезистентностью (ИР). Для девочек с ожирением характерно раннее наступление менархе и нарушения менструальной функции, чаще олигоменорея [4]. Определенный интерес представляет и характерный для ожирения феномен воспаления жировой ткани с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов [3, 6].

Цель исследования – оценка роли иммунных и метаболических изменений в развитии нарушений менструальной функции у девочек с ожирением в пубертатном периоде.

Материал и методы. В основную группу наблюдения вошли 170 девочек пубертатного возраста с ожирением на фоне гипоталамической дисфункции, в контрольную – 30 условно здоровых девочек (группы были сопоставимы по возрасту: $15,2 \pm 0,4$ и $14,4 \pm 0,1$ года, соответственно). Дисфункцию гипоталамуса (Е23.3) подтверждали данными электроэнцефалографии при нарушениях менструальной функции (N91.1 и N91.4) на основании комплексного обследования совместно с эндокринологом. Критерии исключения: органическое поражение гипоталамо-гипофизарной системы, врожденная гиперплазия коры надпочечников (Е25.0), острый инфекционный процесс.

Для оценки степени ожирения вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978). В работе использовалась классификация избыточной массы тела и ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1999). Характер распределения жировой ткани определялся путем подсчета объема талии (ОТ) – ОТ более 0,8 м свидетельствовал об абдоминальном типе ожирения.

Содержание глюкозы определяли в сыворотке венозной крови натощак после 12-часового голодания ферментативным глюкозооксидазным методом с окислением ортотолидина. Пероральный глюкозотолерантный тест включал в себя определение глюкозы в венозной крови натощак и через 120 мин. после приема 75 г

глюкозы. Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак (после 12-часового голодания) вычисляли на основе неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-набора Monobind Insulin (США). Применялся индекс НОМА (НОМеostatic Model Assessment): концентрация глюкозы крови (ммоль/л) $\times$ уровень иммунореактивного инсулина (мкМЕ/мл) / 22,5. Индекс НОМА выше 2,2 указывал на ИР.

Интерлейкин (ИЛ) 1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО α) определяли с помощью тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск), и ИЛ-10 – наборов Bender MedSystems (США).

Математическая обработка полученных данных проводилась с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Анализ связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r). Точное вычисление значимости различных долей (процентов) проводилось по методу углового преобразования Фишера. Значимость различий p по известному аргументу нормального распределения U_p определялась по таблице двустороннего критерия.

Результаты исследования. Клиническими проявлениями дисфункции гипоталамуса у 83 девочек (48,8 %) была головная боль, у 96 (56,5 %) – повышенная утомляемость, у 72 (42,4 %) – увеличенное артериальное давление. 48 человек (28,2 %) указывали на постоянное чувство голода. ИМТ в основной группе составил $31,50 \pm 0,41$, в контрольной – $19,83 \pm 0,29$ (достоверно ниже). У 39 девочек основной группы (22,9 %) индекс соответствовал избыточной массе тела, у 104 (61,2 %) – ожирению I степени, у 19 (11,1 %) – ожирению II степени, у 8 (4,7 %) – ожирению III степени. В основной группе средний возраст прибавки массы тела составил $10,40 \pm 0,12$ года. Возраст прибавки массы тела имел отрицательную корреляцию с ИМТ ($r = -0,58$), что свидетельствовало о зависимости ИМТ от длительности заболевания. Прибавка массы тела до начала менархе отмечали 116 человек (68,2 %). При определении типа ожирения и распределения подкожной жировой клетчатки выявили, что ОТ в основной группе составила $80,40 \pm 0,29$ см и значительно отличалась от контрольной ($66,20 \pm 0,62$ см). У 103 девочек основной группы (60,6 %) ОТ превышала 80 см, что характерно для абдоминального типа распределения жировой клетчатки.

В основной группе менструальный цикл установился к моменту заболевания в 63 случаях (37,1 %). У всех членов основной группы выявлены нарушения менструальной функции: чаще олигоменорея, чем аменорея – в 114 (67,1 %) и 56 (32,9 %) наблюдениях, соответственно ($U_p = 6,43$). Продолжительная олигоменорея у 28 человек (16,5 %) сменилась обильными менструациями, а у 14 (8,2 %) – сопровождалась дисменорей. Длительность задержки менструации в основной группе в среднем составила $4,81 \pm 0,21$ месяца

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у девочек с ожирением

Показатель	Группа	
	контроль	основная
Глюкоза, ммоль/л	$3,88 \pm 0,07$	$4,51 \pm 0,05$
Инсулин, мкМЕ/мл	$7,74 \pm 0,46$	$20,30 \pm 0,68$
Индекс НОМА	$1,34 \pm 0,09$	$4,14 \pm 0,15$

Примечание: разница с контролем по всем показателям статистически значима.

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови у девочек с ожирением

Цитокин	Группа	
	контроль	основная
ФНО α , пг/мл	$17,88 \pm 0,18$	$22,60 \pm 0,58$
ИЛ-1 β , пг/мл	$38,24 \pm 0,26$	$41,50 \pm 1,07$
ИЛ-10, пг/мл	$14,35 \pm 0,52$	$11,30 \pm 0,46$

Примечание: разница с контролем по всем показателям статистически значима.

и имела положительную корреляцию с ИМТ и абдоминальным ожирением в равной мере ($r = 0,39$).

Средние уровни глюкозы и инсулина в сыворотке венозной крови натощак в основной группе были достоверно выше, чем в контрольной (табл. 1). Нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 10 девочек основной группы (5,9 %), что говорило об истощении β -клеток поджелудочной железы. У 159 девочек основной группы (93,5 %) индекс НОМА был выше пограничного значения и подтверждал наличие инсулинорезистентности.

Уровень провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-1 β в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной. На этом фоне отмечалось достоверное снижение концентрации ИЛ-10 (табл. 2). Соотношение ФНО α /ИЛ-10 в контрольной группе составило $1,28 \pm 0,06$, в основной – $2,61 \pm 0,31$, что свидетельствовало об активации иммунной системы с преобладанием цитотоксического Т-хелперного ответа 1-го типа над регуляторным Т-хелперным ответом 2-го типа с формированием системной воспалительной реакции.

Между уровнями ФНО α и ИЛ-1 β и ИМТ выявлена положительная корреляция ($r = 0,42$ и $r = 0,44$, соответственно), между ИЛ-10 и ИМТ – отрицательная ($r = -0,36$). Корреляция между концентрацией цитокинов и ИР была более значима: между ФНО α и ИЛ-1 β и индексом НОМА – положительная ($r = 0,67$ и $r = 0,65$, соответственно), между ИЛ-10 и индексом НОМА – отрицательная ($r = -0,55$).

Обсуждение полученных данных. Следует отметить, что у 68,2 % девочек манифестация заболевания произошла в препубертатном периоде и характеризовалась прибавкой массы тела до начала менархе. Возраст прибавки массы тела имел отрицательную корреляцию с ИМТ ($r = -0,42$), а возраст начала увеличения массы тела был меньше при ожирении II и III степени.

В пубертатном периоде ИМТ девочек с гипоталамической дисфункцией в 22,9 % случаев свидетельствовал об ожирении, чаще абдоминальном. У девочек с ожирением на фоне дисфункции гипоталамуса выявлены раннее наступление менархе и нарушения менструальной функции: наиболее часто диагностировались олигоменорея и аменорея. Средняя длительность задержки менструации имела положительную корреляцию с ИМТ и ОТ. Можно предположить, что в развитии нарушений менструальной функции в равной степени имеют значение, как нарушения углеводного обмена, в частности инсулинорезистентность (и характеризующий ее ОТ), так и непосредственно избыток жировой ткани независимо от ее распределения.

У подавляющего большинства девочек с ожирением на фоне гипоталамической дисфункции в пубертатном периоде диагностирована инсулинорезистентность. Также у обследуемых выявлено увеличение уровня провоспалительных (ФНО α и ИЛ-1 β) и снижение уровня противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, увеличение соотношения ФНО α /ИЛ-10. Дисбаланс цитокинов на фоне дисфункции гипоталамуса свидетельствует об активации иммунной системы, высвобождении цитокинов, участвующих в системной воспалительной реакции, в том числе и на уровне жировой ткани. Феномен воспаления жировой ткани сопровождается повышенной локальной секрецией провоспалительных цитокинов [1, 6], что приводит к блокаде сигнала от рецепторов инсулина к ядру клеток инсулинчувствительных тканей, вызывая тем самым вначале развитие компенсаторной гиперинсулинемии, а затем – инсулинорезистентности [3, 6]. В свою очередь гиперинсулинемия провоцирует дальнейшую активацию воспаления и продукцию ФНО α [3], что создает порочный круг патологических реакций в организме.

У девочек с ожирением на фоне дисфункции гипоталамуса иммунно-метаболические взаимоотношения подтверждаются выявленными корреляциями между ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-10 и ИМТ, между ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-10 и индексом НОМА. При этом следует отметить, что во всех случаях корреляция имела средний уровень, но зависимость от индекса НОМА была выше. С увеличением концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови индекс НОМА повышался.

Гиперинсулинемия действует на репродуктивную систему, как на уровне гипоталамуса, так и на уровне яичников. На ее фоне инсулин проникает в область гипоталамуса и провоцирует выброс релизинг-гормонов, запуская ряд патологических реакций [4, 7–9]. Также, в условиях инсулинорезистентности нарушается чувствительность яичников к гонадотропинам, что ведет к преждевременной лютеализации, неполноценному функционированию фолликула, нарушению синтеза эстрогенов, прогестерона и гиперандрогении [7]. В печени при инсулинорезистентности происходит снижение синтеза глобулина, связывающего половые

стероиды, в крови повышается уровень активных фракций стероидов [4].

Следовательно, иммунные и метаболические нарушения являются патогенетическими механизмами расстройств репродуктивной системы. Первичным звеном изменений следует считать развитие воспаления в жировой ткани с последующим формированием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, воздействие гиперинсулинемии на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, что клинически проявляется нарушением менструальной функции.

Литература

1. Андриевская И.А. Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислородотранспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпес-вирусной инфекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск, 2011. 45 с.
2. Ильина Е.Ю., Стребко Н.А. Патофизиологические механизмы, клинические проявления и методы лечения метаболического синдрома // Пробл. эндокринологии. 2010. № 2. С. 39–45.
3. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора NkV как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома // Патол. физиол. и эксперимент. терапия. 2013. № 3. С. 65–72.
4. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Рос. вестн. акушер. гинекол. 2014. № 2. С. 43–51.
5. Уварова Е.В., Хашченко Е.П. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) // Репрод. здоровье детей и подрост. 2010. № 1. С. 65–76.
6. Шварц В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани // Пат. физиол. и эксперимент. терапия. 2010. № 3. С. 45–51.
7. Шпаков А.О. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. 2010. № 5. С. 23–29.
8. Graf A.V., Dunaeva T.I., Maklakova A.S., Maslova M.V. Transgenerational effects of prenatal stress of different etiology // Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol. 2012. Vol. 5. P. 529–539.
9. Harwood K., Vuguin P., Dimartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth // Horm. Res. 2007. Vol. 68, No. 5. P. 209–217.

Поступила в редакцию 16.01.2015.

Роль иммунных и метаболических изменений в развитии нарушений менструальной функции у девочек с ожирением И.В. Жуковец

Амурская государственная медицинская академия (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Введение. Изучена роль иммунных и метаболических изменений в развитии нарушений менструальной функции у девочек с ожирением в пубертатном периоде.

Материал и методы. Обследовано 170 девочек в пубертатном периоде с ожирением на фоне дисфункции гипоталамуса.

Результаты исследования. У девочек с ожирением выявлены нарушения менструальной функции – олигоменорея (67,1 %) и аменорея (32,9 %). Длительность задержки менструации имела положительную корреляцию с индексом массы тела и окружностью талии. В сыворотке крови увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов, что определяло инсулинорезистентность у 93,5 % обследуемых.

Обсуждение полученных данных. Последовательное воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось иммунных и метаболических изменений при ожирении приводят к нарушениям менструальной функции.

Ключевые слова: дисфункция гипоталамуса, инсулинорезистентность, масса тела, цитокины.