

Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников

А.А.Позднякова^{✉1}, Л.А.Марченко¹, Н.К.Рунихина², Н.В.Шарашкина², Т.Ю.Иванец¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉anna_pozd@mail.ru

Цель исследования – сравнить уровни биохимических и функциональных маркеров сердечно-сосудистого риска при молекулярно-генетической и аутоиммунной формах преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ).

Материалы и методы. В исследование включены 68 женщин с ПНЯ, из них 49 – с молекулярно-генетической формой (подгруппа IA), 16 – с аутоиммунной (подгруппа IB), 3 – с идиопатической (подгруппа IC), и 85 женщин с регулярным ритмом менструаций (II группа – контрольная), сопоставимых по возрасту и индексу массы тела. У всех участниц исследования были оценены гормональный профиль, уровни биохимических [общий холестерин (ХС), триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности, коэффициент атерогенности, аполипопротеины A1 и B, мочевая кислота, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), глюкоза, инсулин, индекс инсулинорезистентности НОМА] и функциональных [толщина комплекса интима медиа (ТИМ) справа и слева, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии справа] маркеров эндотелиальной дисфункции.

Результаты. В подгруппах IA и IB выявлено статистически значимое повышение уровня ХС, ЛПНП и увеличение ТИМ с обеих сторон в сравнении со II группой. При этом у пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ отмечаются статистически более высокие уровни ХС и ЛПНП в сравнении с таковыми при молекулярно-генетической форме заболевания. Для женщин подгруппы IA также характерно достоверно значимое повышение уровней мочевой кислоты, вчСРБ, эндотелина-1 и снижение показателя ЭЗВД в сравнении с контрольной группой.

Вывод. ПНЯ, обусловленная молекулярно-генетическими нарушениями, сопряжена с более выраженными неблагоприятными изменениями профиля маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, липидный профиль, функциональные маркеры эндотелиальной дисфункции.

Для цитирования: Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников. Гинекология. 2018; 20 (3): 36–41. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.36-41

Article

Metabolic profile and functional state of vascular endothelium in women with various forms of premature ovarian insufficiency

A.A.Pozdnyakova^{✉1}, L.A.Marchenko¹, N.K.Runikhina², N.V.Sharashkina², T.Yu.Ivanets¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉anna_pozd@mail.ru

Objective. Compare levels of biochemical and functional markers of cardiovascular risk in the molecular-genetic and autoimmune forms of premature ovarian insufficiency (POI).

Materials and methods. The study included 68 women with POI, 49 of them – with molecular-genetic form (a subgroup IA), 16 women with autoimmune form (a subgroup IB), 3 women – idiopathic form (a subgroup IC), and 85 women with regular periods (group II – control). Hormonal profile, levels of biochemical and functional markers of endothelial dysfunction [total cholesterol (TC), triglycerides, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins, atherogenic index, apolipoproteins A1 and B, uric acid, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), glucose, insulin, insulin resistance index HOMA, right and left carotid intima-media thickness (cIMT), brachial artery flow-mediated dilatation (FMD)] were assessed in all the participants.

Results. The levels of cholesterol, LDL, cIMT were statistically significantly increased in subgroups IA and IB compared to group II. The patients with autoimmune form of POI (subgroup IB) had statistically increased levels of cholesterol and LDL compared to group with molecular-genetic form (subgroup IA). The women in subgroup IA also had significantly increased levels of uric acid, a highly sensitive CRP, endothelin-1 and decreased brachial artery FMD in comparison with the control group.

Conclusion. Molecular-genetic POI is associated with more pronounced adverse changes in the profile of cardiovascular disease risk markers.

Key words: premature ovarian insufficiency, lipid profile, functional markers of endothelial dysfunction.

For citation: Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K. et al. Metabolic profile and functional state of vascular endothelium in women with various forms of premature ovarian insufficiency. Gynecology. 2018; 20 (2): 36–41. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.36-41

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой одно из наиболее загадочных заболеваний репродуктивной системы у женщин в возрасте до 40 лет, для которого характерен стойкий дефицит половых гормонов, приводящий не только к бесплодию, но и преждевременному формированию болезней старения – сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), остеопорозу и когнитивным расстройствам. Согласно Фремингемской модели гипоэстрогения является независимым фактором риска развития инсультов и инфарктов [1]. Данное положение

справедливо также для пациенток с ПНЯ, что подтверждается рядом регламентирующих документов последних лет [2–4]. Безусловно, «золотым стандартом» оценки риска кардиоваскулярных событий считаются крупномасштабные рандомизированные клинические исследования, целью которых является изучение важнейших конечных точек заболевания. Однако в связи с высокой стоимостью, длительностью и трудностью проведения таких исследований в клинической практике широкое распространение получил метод анализа промежуточных или суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска, которые подразумевают

определение важных биохимических и функциональных параметров, таких как уровень холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), С-реактивного белка (СРБ), толщина комплекса интима–медиа (ТИМ) и тд.

Пациенты с ПНЯ представляют собой особую группу в связи с тем, что эстрогенный дефицит у них возникает в результате активации процессов апоптоза и гибели примордиального пула фолликулов за счет грубых поломок на длинном плече X-хромосомы или вследствие образования яичниковых аутоантител. В ряде случаев дополнительно патология обусловлена формированием аутоиммунного полигландулярного синдрома за счет образования органо-специфических аутоантител, преимущественно к щитовидной железе, а также развития аутоиммунной патологии неэндокринного генеза (витилиго, миастения, ревматоидный артрит, врожденная катаракта, псориаз) [5].

Исследование I.Gulhan и соавт. показало, что у женщин с ПНЯ отмечаются более высокие уровни содержания общего ХС и ЛПНП, при этом была выявлена связь между уровнем эстрадиола и общего ХС [6]. Подобные результаты были получены и нами при обследовании 85 женщин, страдающих ПНЯ, в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций [7].

Однако в доступной литературе нами не было найдено работ, отражающих особенности нарушений метаболического профиля у больных с ПНЯ в зависимости от формы заболевания (молекулярно-генетической, аутоиммунной и идиопатической).

Цель исследования – сравнить уровни биохимических и функциональных маркеров сердечно-сосудистого риска при молекулярно-генетической и аутоиммунной формах ПНЯ.

Материалы и методы

В исследование были включены 153 женщины в возрасте от 18 до 40 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы. I группу составили 68 женщин с ПНЯ, отвечающих критериям диагностики данного патологического состояния согласно рекомендациям ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) от 2015 г.: вторичная олиго-/аменорея более 4 мес в возрасте до 40 лет; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 25 МЕ/мл при двукратном определении с интервалом 1 мес. II группу (контрольную) составили 85 женщин с регулярным ритмом менструаций.

Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея, ятрогенные причины гипергонадотропной аменореи (операции на яичниках, химио-, лучевая терапия в анамнезе), тяжелые наследственные заболевания (галактоземия, блефарофимоз), наличие онкологических заболеваний, тромбозов в анамнезе, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, метаболический синдром.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России. Перед началом исследования все пациентки подписали информированное согласие на участие в нем.

Забор крови для исследования выполняли из локтевой вены натощак (спустя 12 ч после приема пищи) во время ранней пролиферативной фазы менструального цикла.

Для выявления ПНЯ и дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями всем участницам исследования определялись уровни ФСГ, эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина с помощью электрохемилюминесцентного метода на автоматических анализаторах Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием реагентов тех же фирм. Полученные результаты уровней гормонов интерпретировали согласно нормативным показателям лаборатории.

В рамках тиреоидного скрининга проводилось качественное определение аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Исследование осуществлялось иммуноферментным методом с использованием наборов Roche diagnostics (Германия). Результаты содержания аутоантител считали положительными при уровне выше 35 МЕ/л для АТ-ТПО и выше 40 МЕ/мл – для АТ-ТГ.

Для качественного определения суммарных уровней аутоантител к антигенам яичника (антиовариальные антитела) [иммуноглобулин – IgM, IgG, IgA] использовали метод непрямого иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostica GmbH (Германия). Результаты считали положительными при уровне аутоантител выше 10 Ед/мл.

Оценку уровней антиядерных антител (антиядерного фактора) производили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы ORGENTEC Diagnostica GmbH (Германия) для качественного определения суммарных уровней антител (IgG, IgM, IgA). Результаты считали положительными при уровне аутоантител выше 10 Ед/мл.

Молекулярно-генетическое обследование включало определение неслучайной инактивации X-хромосомы и числа CAG-повторов гена андрогенного рецептора (AR) с помощью метил-чувствительного количественного флуоресцентного ПЦР-анализа, прямое определение числа CGG-повторов в гене FMR1 (fragile X mental retardation-1) методом метил-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Предикторами молекулярно-генетической формы ПНЯ являются наличие неслучайной инактивации X-хромосомы, «короткого» аллеля (менее 24) CAG-повторов в гене AR и аномальное число (менее 28 или более 36) CGG-повторов в гене FMR1 [8, 9].

Липидный профиль крови оценивали по основным показателям, характеризующим обмен и транспорт липидов: ХС, триглицериды (ТГ), ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), апо-липопротеины А1 и В (АпоА1 и АпоВ). Всем участницам исследования также определяли уровень мочевой кислоты, глюкозы и высокочувствительного СРБ (вЧСРБ). Исследование проводили с помощью спектрофотометрического и турбидиметрического методов на автоматических анализаторах ВА-400, А-25, с использованием реагентов производства Biosystems (Испания). Интерпретацию полученных результатов исследования биохимических маркеров проводили на основании Рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. и Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2016 г. [10, 11]. Расчет индекса инсулинорезистентности НОМА производили по формуле:

$$\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли в крови у всех участниц исследования натощак с помощью иммуноферментного анализа с применением реагентов Biomedica (Австрия).

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов проводили с помощью эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на фоне пробы с реактивной гиперемией (увеличение интенсивности кровоснабжения органа после временного прекращения кровотока в нем) и измерения ТИМ общих сонных артерий справа и слева. Исследование выполнялось с использованием метода триплексного ультразвукового сканирования линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 5–13 МГц системы VIVID 7 GE. Величину ЭЗВД определяли путем измерения диаметра плечевой артерии справа до и после (через 60 с) 5-минутной компрессии сосуда манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 20–30 мм рт. ст. ЭЗВД рассчитывали как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному. ТИМ измерялась при ультразвуковом сканировании на расстоянии 10 мм до бифуркации общей сонной артерии справа и слева, нормальной величиной которой у женщин в возрасте до 45 лет являются значения до 0,7 мм.

На основании проведенного комплексного обследования, включающего клинико-анамнестические данные и результаты гормонального, молекулярно-генетического и иммунологического обследования, I группа из 68 женщин с ПНЯ, включенных в исследование, была разделена на 3 подгруппы, соответствующие форме заболевания.

Таблица 1. Показатели липидного обмена у женщин с молекулярно-генетической и аутоиммунной формой заболевания

Показатель	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
ХС, ммоль/л	5,13±0,95*	5,74±0,83* **	4,74±0,78
ТГ, ммоль/л	0,97±0,64	1,07±0,65	0,91±0,42
ЛПНП, ммоль/л	2,63±0,75*	3,23±0,81** **	2,32±0,56
ЛПВП, ммоль/л	1,76±0,48	1,77±0,65	1,69±0,34
КА	2,09±0,97	2,48±1,05	1,88±0,54
АпоА1, мг/дл	171,87±54,74	187,7±50,7	178,9±59,3
АпоВ, мг/дл	91,68±27,37	87,59±20,5	84,6±21,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	215,08±55,99*	213,4±47,27	191,09±49,55

*Достоверное различие в сравнении со II группой (p<0,05); **достоверное различие подгруппы IA в сравнении с подгруппой IB (p<0,05).

Таблица 2. Структура нарушений липидного профиля крови при разных формах ПНЯ

	Подгруппа IA, %	Подгруппа IB, %	p-уровень значимости
ЛПНП>3,0 ммоль/л	26,5	62,5	0,021
ТГ>1,7 ммоль/л	12,2	25,0	0,407
ЛПНП>3,0 ммоль/л и ТГ>1,7 ммоль/л	4,1	25,0	0,044

Подгруппа IA включала **49 (72,1%) женщин с молекулярно-генетической формой ПНЯ**, у которых были выявлены разные отклонения числа CGG-повторов в гене FMR1 по отношению к его нормальному диапазону (28–36), и/или наличие «короткого» аллеля (менее 24) CAG-повторов в гене AR, и/или наличие неслучайной инактивации X-хромосомы. При детальном анализе показателей молекулярно-генетических маркеров формирования ПНЯ было обнаружено, что у 14,3% (7/49) пациенток развитие патологии обусловлено аномальным числом CGG-повторов гена FMR1, у 24,5% (12/49) – укорочением длины CAG-повторов гена AR, у 12,2% (6/49) – наличием неслучайной инактивации X-хромосомы. Встречались также сочетания разных молекулярно-генетических нарушений: у 20,4% (10/49) больных наблюдалось одновременное укорочение длины CAG-повторов в гене AR и аномальное число CGG-повторов в гене FMR1, у 16,3% (8/49) – наличие неслучайной инактивации X-хромосомы и укорочение длины CAG-повторов, у 2,0% (1/49) – наличие неслучайной инактивации X-хромосомы и аномальное число CGG-повторов в гене FMR1 и у 10,2% (5/49) – наличие неслучайной инактивации X-хромосомы, укорочение длины CAG-повторов и аномальное число CGG-повторов в гене FMR1.

Подгруппа IB – 16 (23,5%) женщин с аутоиммунной формой ПНЯ, у которых в ходе обследования выявлено наличие аутоиммунной полиэндокринопатии, специфических антител (АТ-ТГ, АТ-ТПО, антиовариальные) или неспецифических аутоантител (антинуклеарные). В нашем исследовании данная подгруппа была представлена в основном (62,5% – 10 из 16 случаев) пациентками с аутоиммунным тиреоидитом на фоне физиологического уровня ТТГ (средний уровень составил 2,3±1,5 мМЕ/мл). У 18,8% (3/16) пациенток аутоиммунная форма заболевания была обусловлена наличием антиовариальных антител, у 6,3% (1/16) – антинуклеарных антител. К данной форме заболевания также были отнесены пациенты с наличием органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (6,3% – 1/16) и псориаз (6,3% – 1/16).

Подгруппа IC – 3 (4,4%) женщины с идиопатической формой ПНЯ, у которых не было выявлено клинико-лабораторных проявлений молекулярно-генетической или аутоиммунной форм ПНЯ.

Дальнейший анализ уровней биохимических и функциональных маркеров сердечно-сосудистого риска проводился только в подгруппах IA, IB и II группе, подгруппа IC не была включена в связи с ее малочисленностью.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0.

Результаты

Исследуемые подгруппы женщин с ПНЯ достоверно не различались между собой по возрасту, который составил 31,9±5,4 года в подгруппе IA и 32,0±6,1 – в подгруппе IB (p>0,05), а также по индексу массы тела, показатели которого были 22,7±4,2 и 22,7±3,7 кг/м² (p>0,05) соответственно. II группа, представленная женщинами с регулярным ритмом менструаций, была сопоставима с подгруппами IA и IB по возрасту (средний показатель 31,9±4,6 года); p>0,05 для обеих подгрупп и индексу массы тела (среднее значение 22,7±2,9 кг/м²); p>0,05 для обеих подгрупп.

Оценка показателей липидного профиля у больных с разными формами ПНЯ свидетельствовала о достоверном снижении уровня ХС у женщин в подгруппе IA в сравнении с подгруппой IB, который был соответственно 5,13±0,95 и 5,74±0,83 ммоль/л (p=0,02). При этом наиболее значимый маркер для диагностики риска развития ССЗ – уровень ЛПНП, составивший 2,63±0,75 и 3,23±0,81 ммоль/л соответственно, был также достоверно выше в подгруппе IB (p=0,016). При сравнении представленных данных с полученными результатами во II группе были также выявлены достоверные различия по уровню ХС и ЛПНП (табл. 1).

При детальном изучении структуры нарушения липидного профиля с учетом формы ПНЯ мы обнаружили, что в подгруппе IB значимо чаще встречается изолированная гиперлипидемия (в 62,5% случаев), обусловленная повышением уровня ЛПНП>3,0 ммоль/л, и сочетанная дислипидемия (в 25% случаев) за счет одновременного повышения ЛПНП>3,0 ммоль/л и ТГ>1,7 ммоль/л в сравнении с подгруппой IA, в которой указанные изменения встречаются в 26,5 и 4,1% случаев соответственно (табл. 2).

Сравнение показателей углеводного обмена, включающих определение уровней глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА, не показало значимых как внутригрупповых различий в подгруппах IA и IB, так и при их сравнении со II группой (табл. 3).

Уровень мочевой кислоты достоверно не различался между подгруппой IA и IB – 215,08±55,99 и 213,4±47,27 мкмоль/л (p>0,05) соответственно. Однако данный показатель оказался значимо выше у женщин в подгруппе IA в сравнении со II группой (p=0,034), что, по-видимому, является косвенным признаком формирования оксидативного стресса у данной категории больных. Наряду с этим достоверной разницы между подгруппой IB и II группой не наблюдается (p=0,238); см. табл. 1.

Анализ функциональных маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от формы ПНЯ не показал достоверных различий по уровню ЭЗВД, который составил 11,39±4,55% в подгруппе IA и 12,63±2,75% – в подгруппе IB (p>0,05), а также по уровню ТИМ правой и левой общих сон-

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у женщин с разными формами ПНЯ

Показатель	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
Глюкоза, ммоль/л	5,13±0,51	4,91±0,47	5,0±0,5
Инсулин, мкМЕ/мл	7,93±3,49	6,89±3,48	7,9±3,8
Индекс НОМА	1,84±0,9	1,7±0,78	1,8±0,9

Таблица 4. Показатели функционального состояния эндотелия сосудов у женщин с разными формами ПНЯ

Показатель	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
ТИМ справа, мм	0,61±0,09*	0,60±0,06*	0,55±0,07
ТИМ слева, мм	0,61±0,1*	0,58±0,04*	0,55±0,08
ЭЗВД, %	11,39±4,55*	12,63±2,75	14,82±3,77

*Здесь и далее в табл. 5: достоверное различие в сравнении с группой женщин с регулярным ритмом менструаций ($p < 0,05$).

Таблица 5. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у женщин с разными формами ПНЯ

	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
ЭТ-1, фмоль/л	0,84±0,58*	0,63±0,36	0,54±0,25
вЧСРБ, мг/л	1,44±2,14*	1,39±1,23	0,77±1,09

ных артерий, составившей 0,61±0,09 мм/0,61±0,1 мм и 0,60±0,06 мм/0,58±0,04 мм ($p > 0,05$) соответственно (табл. 4). При этом на фоне статистически значимого увеличения ТИМ у больных в подгруппах IA и IB в сравнении со II группой достоверное снижение показателя ЭЗВД в сравнении с контрольной группой было отмечено лишь в подгруппе IA (см. табл. 4).

Внутригрупповое сравнение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции не показало статистически значимой разницы по уровню ЭТ-1 в подгруппах IA и IB. При этом следует отметить, что у женщин с молекулярно-генетической формой заболевания было выявлено статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 относительно такового во II группе (табл. 5).

Оценка уровня вЧСРБ в зависимости от формы ПНЯ также не показала достоверных внутригрупповых различий. Однако было выявлено его достоверное повышение при молекулярно-генетической форме заболевания в сравнении с контрольной группой (см. табл. 5).

Таким образом, на основании проведенного исследования нами было выявлено, что для женщин как с молекулярно-генетической, так и аутоиммунной формами ПНЯ характерно статистически значимое повышение уровня ХС, ЛПНП и увеличение ТИМ правой и левой общих сонных артерий в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций. При этом у пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ отмечаются статистически более высокие уровни ХС и ЛПНП в сравнении с таковыми при молекулярно-генетической форме заболевания, что свидетельствует о более выраженных нарушениях липидного обмена у данной категории больных. Наряду с тем, что для пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций было характерно достоверное различие только по уровню ХС, ЛПНП, ТИМ с обеих сторон, при молекулярно-генетической форме также отмечается достоверно значимое повышение уровней мочевой кислоты, вЧСРБ, ЭТ-1 и снижение показателя ЭЗВД.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, в основе развития ССЗ лежит формирование и прогрессирование атеросклероза, который может протекать бессимптомно в течение долгих лет. Многочисленные современные исследования и клинические рекомендации подтверждают целесообразность оценки уровней биомаркеров кардиоваскулярного риска (ЛПНП, СРБ, ЛПВП и т.д.) и функционального состояния эндотелия сосудов в качестве ранних предикторов субклинического течения атеросклероза, в связи с чем нами проведено их изучение у больных с разными формами ПНЯ.

Известно, что физиологическое снижение уровня эстрогенов в постменопаузе может способствовать развитию дислипидемии, оказывать отрицательный эффект на метаболизм глюкозы и инсулина, коагуляцию, фибринолиз, приводя в конечном итоге к формированию эндотелиальной дисфункции [12]. Наряду с этим данных об изменении метаболического, липидного и углеводного обменов у женщин с эстрогенным дефицитом в возрасте до 40 лет крайне мало, и в доступной литературе нам не встретились работы, в которых подробно обсуждаются маркеры сердечно-сосудистого риска при молекулярно-генетической и аутоиммунной формах ПНЯ.

Особое внимание в патогенезе развития дислипидемий и последующего формирования ССЗ уделяется уровню ЛПНП как наиболее атерогенной фракции ХС [10, 11]. Анализ уровня ХС и ЛПНП в нашем исследовании показал их значимое повышение как при молекулярно-генетической, так и аутоиммунной формах заболевания в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций. При этом у пациенток с аутоиммунной формой, обусловленной в нашем исследовании в 62,5% случаев наличием аутоиммунного тиреоидита (средний уровень ТТГ 2,3±1,5 мМЕ/мл) оба эти показателя были достоверно выше, чем при молекулярно-генетических нарушениях.

Нами не было найдено данных литературы, в которых обсуждалась бы связь патологии щитовидной железы с дислипидемией у больных с ПНЯ. Однако в 2014 г. О.Д.Рымар и соавт. в исследовании, включающем 109 женщин в постменопаузе (средний возраст 55,2±7,8 года) с компенсированным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита и 135 женщин без патологии щитовидной железы, сопоставимых по возрасту, показали, что у больных в основной группе, несмотря на достижение целевого уровня ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л), сохраняются повышенные значения ХС, ЛПНП, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также значимо высокие уровни ТГ и низкие – ЛПВП в сравнении с группой контроля [13].

По мнению В.В.Фадеева, аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза, распространенность которого составляет 4–21%. Примерно в 95% случаев у больных гипотиреозом отмечается гиперхолестеринемия, что обусловлено проатерогенными изменениями липидного профиля [14]. Известно, что тиреоидные гормоны, активируя рецепторы ЛПНП, способствуют катаболизму частиц ЛПНП, стимулируют белок – переносчик эфиров ХС СЕРТ (cholesterol ester transfer protein), транспортирующий эфиры ХС с ЛПВП 2 на фракции ЛПНП и липопротеины промежуточной плотности и ТГ в противоположном направлении, активируют липопротеинлипазу, стимулируют печеночную липазу, ингибируют образование окисленных ЛПНП, проявляя тем самым

антиатерогенный эффект. G.Tamer и соавт. также доказали связь АТ-ТПО с уровнями липидов и рекомендовали относить лиц с повышенными значениями АТ-ТПО к группе риска развития дислипидемий [15]. В связи с представленным мы считаем, что больных с аутоиммунной формой ПНЯ должны одновременно наблюдать гинекологи, общие эндокринологи и кардиологи для совместной разработки тактики ведения с целью профилактики и лечения дислипидемий (в том числе для решения вопроса о необходимости назначения им курсов лечения статинами).

На сегодняшний день атеросклероз рассматривается не только с точки зрения пассивного накопления липидов в стенке сосудов, но и как сложный механизм, вовлекающий иммуновоспалительные процессы, что подтверждается в нашем исследовании не только наличием аутоантител к щитовидной железе, но и суммарно в 37,5% случаев – присутствием антиовариальных и антинуклеарных антител, длительно текущим ревматоидным артритом и псориазом.

Дисбаланс между гуморальными защитными (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин I) и повреждающими (ЭТ-1, тромбоксан А₂, супероксид-анион) факторами приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и апоптозу клеток эндотелия. Провоспалительные цитокины способствуют дислипидемии, дисбалансу проатерогенных и противоатерогенных липидов, увеличивают экспрессию липопротеинов очень низкой плотности в тканях, уменьшая их содержание в крови. Результаты исследования Ю.А.Майоровой наглядно демонстрируют наличие изменений липидного профиля крови у больных ревматоидным артритом, что проявляется в повышении уровня ХС и ЛПНП [16]. По данным М.В.Ахлупкина и соавт., подобный механизм развития дислипидемии характерен и для больных псориазом [17].

Гормональные изменения, ассоциированные с ПНЯ, способствуют нарушению молекулярной сигнализации в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, приводя к вазоспазму, воспалению, аномальной клеточной миграции и пролиферации [18]. В настоящее время не поставлена точка в вопросе, что первично – эндотелиальная дисфункция или эстрогенный дефицит, в связи с чем пересматривается концепция о ведущей роли эстрогенов в качестве основных кардиопротекторов. Все больше внимания уделяется генетической предрасположенности к развитию эндотелиальной дисфункции, что особенно ярко может проявляться у больных с ПНЯ, так как формирование этой патологии у молодых женщин можно рассматривать с точки зрения универсального механизма преждевременного старения организма в целом.

На примере полученных нами результатов видно, что помимо неблагоприятного липидного профиля при молекулярно-генетической форме также имеет место одновременное повышение вЧСРБ, мочевой кислоты и ЭТ-1, играющих важную роль в прогрессировании атеросклероза, процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, что может послужить триггером к атеротромбозу. В настоящее время вЧСРБ рассматривается многими экспертами в качестве предиктора ССЗ [10, 11].

Помимо биохимических маркеров нами проводилось изучение функционального состояния эндотелия сосудов у обследуемой категории больных, показавшее статистически значимое увеличение ТИМ общих сонных артерий с обеих сторон у женщин как с молекулярно-генетической, так и аутоиммунной формами ПНЯ в сравнении с контрольной группой. Однако показатель ЭЗВД был достоверно ниже только при молекулярно-генетической форме заболевания в сравнении с группой женщин с регулярным ритмом менструаций. Подобные результаты были получены в исследовании S.Kalantaridou и соавт. [19]. В настоящее время функциональная проба с ЭЗВД заменяется более чувствительным методом диагностики – определением скорости распространения пульсовой волны с помощью сфигмографии.

Таким образом, возможно предположить, что ПНЯ, обусловленная молекулярно-генетическими нарушениями, сопряжена с более выраженными неблагоприятными изменениями профиля маркеров риска развития ССЗ.

Несмотря на то, что в рамках данной работы мы не проводили сравнение липидов до и после заместительной терапии половыми гормонами, в настоящее время широко обсуждается целесообразность ее назначения женщинам с ПНЯ до среднего возраста наступления физиологической менопаузы не только с целью купирования симптомов эстрогенного дефицита, но и в качестве профилактики отдаленных последствий, в том числе ССЗ, остеопороза и когнитивных расстройств [2–4].

Исследования в области изучения особенностей формирования ССЗ и поиск ранних маркеров повреждения сосудов у женщин из групп повышенного риска (пациентки с ПНЯ, СПКЯ и перенесшие пре- и/или эклампсию во время беременности) продолжают во многих передовых клиниках [20]. Результаты планируемых работ позволят улучшить существующие индивидуальные модели оценки долгосрочных рисков для здоровья у женщин с нарушениями гормонального гомеостаза.

Все представленное свидетельствует о значимости ранней репродуктивной патологии в формировании болезней старения и необходимости внедрения программ вмешательства еще на этапе их субклинического течения.

Литература/References

- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157–61.
- Mendoza N, Juli3 MD, Galliano D et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* 2015; 80 (2): 220–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.11.007
- Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31 (5): 926–37. DOI: 10.1093/humrep/dew027
- Hamoda H et al. British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017; 23 (1): 22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358
- Жахур НА, Марченко ЛА, Курило Л.Ф. и др. Мозаицизм половых хромосом в гонадах у больных с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство и гинекология*. 2011; 6: 70–5. / Zhakbur NA, Marchenko LA, Kurilo L.F. i dr. Mozaitizm polovokh khromosom v gonadakh u bol'nykh s prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 6: 70–5. [in Russian]
- Gulban I, Bozkaya G, Uyar I et al. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2012; 19 (9): 1231–4.
- Позднякова АА, Шарапкина Н.В., Иванец Т.Ю. и др. Особенности функционального состояния эндотелия и возможности его коррекции при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2016; 11: 86–94. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.86-94> / Pozdnyakova AA, Scharapkina N.V., Ivanets T.Iu. i dr. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya endotelija i vozmozhnosti ego korrektsii pri prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 11: 86–94. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.86-94> [in Russian]
- Shamilova NN, Marchenko LA, Dolgushina NV et al. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30 (5): 617–22. DOI: 10.1007/s10815-013-9974-4
- Шамилова Н.Н. Клинико-прогностическое значение различных молекулярно-биологических маркеров при преждевременной недостаточности яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Shamilova N.N. Kliniko-prognosticheskoe znachenie razlichnykh molekularno-biologicheskikh markerov pri prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov. *Dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2012. [in Russian]
- Catapano AL, Grabam I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Piepoli FM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Spencer CP, Godsland H, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1977; 11: 341–55.
- Рымар О.Д., Мальшиченко Ю.А., Иванова М.В. и др. Характеристика липидных параметров у женщин в менопаузе с компенсирован-

- ным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита. *Бюл. сибирской медицины* 2014; 13 (2): 14–20. / Rymar O.D., Malysbenko Iu.A., Ivanova M.V. i dr. *Kharakteristika lipidnykh parametrov u zhen'shchin v menopauze s kompensirovannym gipotireozom v isk-bode autoimmunnogo tireoidita. Biul. sibirskoi meditsiny* 2014; 13 (2): 14–20. [in Russian]
14. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых. *Пробл. эндокринолог.* 2004; 2: 47–53. / Fadeev V.V. *Sovremennye kontseptsii diagnostiki i lecheniia gipotireoza u vzroslykh. Probl. endokrinol.* 2004; 2: 47–53. [in Russian]
15. Tamer G, Mert M, Tamer I et al. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynol Pol* 2011; 62 (5): 421–8.
16. Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. *Вестн. новых медицинских технологий.* 2014; 1. URL: <http://www.medtsu/tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> / Maiorova Iu.N. *Narusbeniia lipidnogo profilia krvi u bol'nykh s vysokoi aktivnost'iu revmatoidnogo artrita. Vestn. novykh meditsinskiikh tekhnologii.* 2014; 1. URL: <http://www.medtsu/tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> [in Russian]
17. Ахлупкин М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. и др. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2011; 7 (2): 434–7. / Akhlupkin M.V., Svistunov A.A., Bakulev A.L. i dr. *Osobennosti narusbenii v sisteme tsitokinov i lipidnogo obmena u bol'nykh psoriazom. Saratovskii nauch.-med. zhurn.* 2011; 7 (2): 434–7. [in Russian]
18. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina Pand Hermenegildo C. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? *Front Physiol* 2012; 3: 165. DOI: 10.3389/fphys.2012.00165
19. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3907–13.
20. Zoet GA, Meun C, Benschop L et al. Cardiovascular Riskprofile – IMAGING and gender-specific disOrders (CREw-IMAGO): rationale and design of a multicenter cohort study. *BMC Womens Health* 2017; 17: 60. DOI: 10.1186/s12905-017-0415-x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Позднякова Анна Алексеевна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: anna_pozd@mail.ru

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: l.a.marchenko@yandex.ru

Рунихина Надежда Константиновна – д-р мед. наук, зам. дир. обособленного структурного подразделения ФГБОУ «ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Российский геронтологический научно-клинический центр. E-mail: runishi@rambler.ru

Шарашкина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. гериатрии обособленного структурного подразделения ФГБОУ «ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Российский геронтологический научно-клинический центр. E-mail: sharashkina@inbox.ru

Иванец Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. научно-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: t_ivanetz@oparina4.ru