

Bearn, T. Allain // J. Affect. Disord. - 1995. - V. 34, № 4. - P. 283-289.

15. Fukuda K. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie // Arch. Intern. Med. - 1994. - V. 121. - P. 953-959.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін М.О. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих із синдромом хронічної втоми, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом при лікуванні з включенням імуномаксу.

У статті відображені результати лікування хворих з синдромом хронічної втоми, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом з використанням сучасного імуномодулюючого препарату імуномаксу. Встановлений позитивний вплив даного препарату на клінічну картину і динаміку лабораторних показників, зокрема нормалізацію показників ліпопероксидазії.

Ключові слова: синдром хронічної втоми, хронічний некалькульозний холецистит, ліпопероксидазія, імуномакс, лікування.

Резюме

Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Пересадін Н.А. Показатели перекисного окисления липидов у больных с синдромом хронической усталости, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом при лечении с включением иммуномакса.

В статье отображены результаты лечения больных с синдромом хронической усталости в сочетании с хроническим бескаменным холециститом с использованием современного иммуномодулирующего препарата иммуномакса. Установлено положительное влияние данного препарата на клиническую картину и динамику лабораторных показателей, в частности нормализацию показателей липопероксидации.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, хронический некалькульозный холецистит, липопероксидазия, иммуномакс, лечение.

Summary

Kuznetzova L.V., Frolov V.M., Peresadin N.A. The indexes of lipoperoxidation at the patients with the chronic fatigue syndrome on a background of chronic uncaculosis cholecystitis at medical treatment with the inclusion of immunomax.

In article results of treatment of patients with a chronic fatigue syndrome on a background of chronic acalculous cholecystitis with modern immunomodular preparation as immunomax are displayed. It is established positive influence of the given preparation on a clinical picture and dynamics of laboratory indicators, concentration normalization "average molecules" in blood serum.

Key words: chronic fatigue syndrome, a chronic uncaculosis cholecystitis, lipoperoxidation, immunomax, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.П.Гарник

УДК:616.1+616.71:618.173]-07-08

ЗНИЖЕННЯ РІВНЮ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ - МОЖЛИВИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ОСТЕОПОРОЗУ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В МЕНОПАУЗІ

В.В Поворознюк, О.І. Нішкумай

*Інститут геронтології АМН України (Київ)
Луганський державний медичний університет*

Вступ

В наш час епідеміологічні докази взаємозв'язку остеопорозу та серцево-судинних захворювань викликають все більшої дискусії [1,2,]. Пацієнти з низькою мінеральною щільністю кісток мають високі рівні загального холестерину та гіперхолініємії на судинах, що збільшує ризик смертності, особливо внаслідок інсультів та кардіологічних захворювань [5,6,12]. Хоча головна роль в механізмі розвитку метаболічних порушень в менопаузі належить гіпоестрогенії, специфічний взаємозв'язок остеопорозу та атеросклерозу залишається невідомими [9, 10, 11]. Припускають, що головною причиною можливого зв'язку є підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [7, 8, 9].

Вірогідно, що при порівнянні змін, які відбуваються у організмі постменопаузальних жінок з тривалістю менопаузи понад 10 років, можливо виявити, чи є взаємозв'язок між проявами атеросклерозу та розвитком остеопорозу у цієї групи пацієнток, а також чи є розвиток остеопорозу залежним від віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету та є фрагментом НДР "Клініко-патогенетичне обґрунтування діагностики та лікування остеопенічного синдрому у жінок під重温паузального періоду з серцево-судинними захворюваннями" (державний реєстраційний номер 0106U009528).

Метою роботи було виявлення взаємозв'язків між ліпідним спектром, станом інтіми-медії сонних судин та мінеральною щільністю кісток (МЩК) у жінок з тривалістю менопаузи понад 10 років з та без кардіальної патології.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 96 жінок, які були розподілені на групи: 18 жінок перименопаузального віку, з наявністю кардіальної патології - I група (середній вік $45,5 \pm 5,24$ років); 22 жінки перименопаузального віку без кардіальної патології - II група (середній вік $46,7 \pm 3,34$ років); 31 жінка - з тривалістю менопаузи понад 10 років (середня тривалість $17,25 \pm 6,3$ років), з наявністю захворювань серцево-судинної системи (ЗССС)- III група (середній вік $58,2 \pm 9,24$ років); 25 жінок з тривалістю менопаузи 10 років (середня тривалість $15,3 \pm 5,2$ років), у яких не було виявлено наявності серцево-судинних захворювань- IV група (середній вік $55,5 \pm 3,25$ років).

Всім пацієнтам, крім анкетування, проводилося ультразвукове допплеровське дослідження сонних артерій за допомогою Scaner Pie Medical 350 для вивчення товщини інтіми-медії (TIM), діаметра судин, наявності та локалізації атеросклеротичних бляшок (виявлення стадії розвитку атеросклерозу).

Рівень маркерів резорбції (С-термінальний телопептид CrossLaps) вивчався імуноферментним методом (ІФА) за допомогою набору "Serum CrossLaps ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія), яка заснована на використуванні двох високоспецифічних моноклональних антитіл до амінокислотної послідовності EKAHD- β -GGR, де залишок аспарагінової кислоти β -ізомеризоний (згідно інструкції виробника). Для того, щоб отримати специфічний сигнал в системі Serum CrossLaps One Step ELISA, два ланцюжка EKAHD- β -GGR повинні бути пов'язані відрестрено. Стандарти, контролі та зразки вносяться у відповідні комірки, які вкриті стрептавидіном, після чого використовується суміш біотинілірованих антитіл та антитіл, що кон'юговані з пероксидазою. Потім утворений комплекс між антигеном CrossLaps та антитілами сорбується на поверхні, яка вкрита стрептавидіном, через біотиніліровані антитіла. Стрептавидін-пероксидаза вимірюється оптична щільність в комірках при 450 нм.

пературі, комірки відмиваються . На наступному етапі після додавання субстрату та сповільнення реакції сірчаною кислотою вимірюється оптична щільність в комірках.

Рівень маркерів формування (остеокальцину, ОК) вивчався ІФА на наборі "Osteocalcin ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія). Метод заснований на використанні двох високоспецифічних моноклональних антитіл (Mabs) до чоловічого остеокальцину (згідно інструкції виробника). Одні антитіла розпізнають середню частину (амінокислотний фрагмент 20-29) поліпептиду, захоплюють його, а інші, які кон'юговані з пероксидазою, впізнають N-термінальну область (амінокислотні залишки 10-16). Додатково до інтактного остеокальцину (1-49) детектується N-кінцевий середній фрагмент (1-43) Спочатку стандарти, контролі та зразки, вносяться в відповідні комірки, які вкриті стрептавидіном. Потім до комірок додається суміш біотинілірованих антитіл та антитіл, які кон'юговані з пероксидазою. Наступним кроком йде 2-часова інкубація при кімнатній температурі, під час якої утворений комплекс між антигеном та антитілами сорбується на поверхні, яка вкрита стрептавидіном, через біотиніліровані антитіла. Потім комірки промиваються . Після додавання субстрата (ТМБ) та сповільнення реакції сірчаною кислотою через 15 хвилин вимірюється оптична щільність в комірках при 450 нм.

Рівень остеопротегерину (ОПГ) визначали гетерогенным методом (опосередкований ферментом іммуносорбціонний метод) на наборі "human Osteoprotegerin Instant ELISA" виробництва "Bender MedSystems" (Австрія). Принцип метода заснований на використанні високоспецифічних моноклональних абсорбованих антитіл (згідно інструкції виробника). Чоловічий остеопротегерин, контролі і зразки вносяться до відповідних комірок, які наповнені стрептавидіном- HRP. До комірок додається суміш біотинілірованих антитіл та антитіл, які кон'юговані з анти-остеопротегерином. Наступним кроком виконується інкубація, під час якої утворений комплекс між антигеном та антитілами сорбується на поверхні, яка вкрита стрептавидіном, через біотиніліровані антитіла. Стрептавидін- HRP вимірюється та додається розчину реактиву HRP до комір-

ки. Реакція сповільнюється сірчаною кислотою та в абсорбованому матеріалі вимірюється оптична щільність в комірках при 450 нм. Біохімічні показники ліпідного спектру: тригліцириди (ТГ), загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільноти (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільноти (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільноти (ЛПДНЩ) визначалися за стандартними методиками. Всім хворим проводилася ультразвукова денситометрія на денситометрі "Achilles+" фірми "Lunar" (США) з визначенням Т-індексу - відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей. Остеопенію I ступеню діагностували при значеннях Т від (-1,0 до -1,5) SD, II ступеню - від (-1,5 до -2 SD), III ступеню від (-2,0 до -2,5 SD). Остеопороз діагностували при Т- індексу меньш за (-2,5 SD).

В дослідження не включали жінок, які мали захворювання, що могли привести до розвитку вторинного остеопорозу або приймали препарати, які виливали на мінеральний обмін, в тому числі, гормональну замісну терапію; хворіли на герпес-вірусну інфекцію. Статистична обробка проводилася на персональному комп'ютері AMILO Pro за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof i Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у кілінічних дослідженнях.

Отримані результати та їх обговорення

При вивчені стану інтіми-медії сонніх артерій у пацієнтів I групи у 63% не було виявлено ніяких змін; 37% мали прояви ліпоматозу судин. Стан ліпідного спектру показав підвищення рівню ЗХ та ЛПНЩ у порівнянні з загально прийнятими нормами (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру у жінок I групи

	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЩ ммоль/л	ЛПНЩ ммоль/л	ЛПДНЩ ммоль/л
норма	0,7-1,7	3,0-5,02	>0,9	1,68-4,53	0,26-1,04
I група	1,34 ± 0,03	6,12 ± 0,06*	1,12 ± 0,09	4,7 ± 0,02*	0,26 ± 0,02

Примітка: в табл.1-5 * - достовірна різниця з нормою, ($p < 0,05$).

При вивчені стану інтіми-медії сонніх артерій у пацієнтів II групи не були виявлені зміни.

Визначення показників ліпідного спектру у пацієнтів II групи показало зниження рівень ТГ, ЛПНЩ у порівнянні з показниками I групи, рівень ЗХ мав тенденцію до зниження у жінок без ССЗ, а ЛПВЩ були вірогідно вищими (таблиця 2)

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру у жінок I та II груп

Групи	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЩ ммоль/л	ЛПНЩ ммоль/л	ЛПДНЩ ммоль/л
I	1,34 ± 0,03	6,12 ± 0,06	1,12 ± 0,09	4,7 ± 0,02	0,26 ± 0,02
II	0,72 ± 0,02*	5,25 ± 0,05	1,57 ± 0,07*	3,36 ± 0,05*	0,32 ± 0,15

Виявлені зміни вказують на більш виражені порушення в метаболізмі ліпідів у жінок в перименопаузі з наявністю серцево-судинних захворювань.

Аналіз стану МІЦК у пацієнтів I групи не виявив патологічних відхилень Т-індексу, маркерів резорбції та кісткоутворення (таблиця 3).

Таблиця 3

Стан МІЦК та рівня ОПГ у жінок I та II груп

Групи	Т-індекс SD	СТП нг/мл	ОК нг/мл	ОПГ нг/мл
I	0,42±0,02	0,27±0,04	7,57 ± 0,08	15,11 ± 1,4
II	0,54±0,01	0,16±0,1	42,39±0,3*	145,7±1,2*

Аналіз МІЦК показав відсутність вірогідної різниці між показниками Т-індексу, СТП (таблиця 3). Але, Рівень ОК та ОПГ був значно нижчий у жінок з наявністю ССЗ. Отримані дані свідчать про наявність пригнічення функції остеобластів у жінок з кардіальною патологією, що, можливо, пов'язано з порушенням виробітки ОПГ.

Дослідження інтіми-медії сонніх судин у пацієнтів з кардіальною патологією та тривалістю менопаузи понад 10 років виявило у всіх наявність ліпоматозу. У жінок без ССЗ ліпоматоз відмічався у 6% випадків.

Порівняльна характеристика показників ліпідів в III та IV групах показала, що рівень ЗХ був нижчим у жінок без кардіальної патології, інші показники були підвищені в порівнянні з загальноприйнятими нормами (таблиця 4).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика показників ліпідного спектру у жінок III та IV групи

Групи	ТГ ммоль/л	ЗХ ммоль/л	ЛПВЧ ммоль/л	ЛПНЧ ммоль/л	ЛПДНЧ ммоль/л
III	1,72 ± 0,08	6,2 ± 0,03	0,49 ± 0,07	5,3 ± 0,08	0,74 ± 0,03
IV	1,68 ± 0,01	5,3 ± 0,05*	0,91 ± 0,05	4,56 ± 0,2	0,82 ± 0,15

Зміни ліпідного спектру у жінок з тривалим строком менопаузи мали тенденцію до збільшення.

При порівнянні показників, що віддзеркалюють МШК, як видно з таблиці 5, Т-індекс, рівні ОК та ОПГ були вірогідно нижчими у пацієнток III групи.

Таблиця 5

Стан МШК та ОПГ у жінок III та IV груп

Групи	Т-індекс SD	СТП нг/мл	ОК нг/мл	ОПГ нг/мл
III	-1,54±0,02*	0,33±0,1	6,27 ± 0,11*	16,17 ± 1,5*
IV	-1,27±0,05	0,36±0,2	19,53±0,1	32,04±1,4

Таким чином, виявлені зміни вказують на більш глибокі порушення МШК у жінок з тривалим терміном менопаузи та наявністю кардіальної патології.

Висновки

1. З настанням менопаузи відбуваються порушення метаболізму ліпідів, більш виражене у жінок з кардіальною патологією, особливо, ТГ та ліпопротеїнів. Це може призводити до змін в побудові інтімі-медії судин з розвитком ліпоматозу, що виявляється вже в період перименопаузи.

2. Дисліпідемія, яка виявляється в період менопаузи у жінок, сприяє пригніченню функції остеобластів та продукції ОПГ.

3. При тривалості менопаузи у жінок понад 10 років про-

стежуються однотипові порушення метаболізму ліпідів як при наявності ССЗ, так і без їх розвитку.

4. У пацієнток з кардіальною патологією більш виражені зниження Т-індексу, ОК та ОПГ виявляються при тривалості менопаузи понад 10 років.

5. Враховуючи те, що ОПГ продукується клітинами серцево-судинної системи (коронарні судини, гладком'язові та ендотеліальні) та є для них захисним фактором, одночасно приймаючи участь у механізмах захисту кісток, його зниження є одним з чинників розвитку ендотеліальної дисфункції, що сприяє виникненню ССЗ, активації механізму гальмування остеобластів з прогресуванням порушення МШК та розвитком постменопаузального остеопорозу.

6. Виходячи з наявності виявлених змін рівню остеопротектору як одного з механізмів гальмування остеобластів з прогресуванням порушення МШК та розвитком постменопаузального остеопорозу вважаємо доцільним подальше дослідження ефективності лікування препаратами, що спроможні підвищувати його рівень, зокрема антирезорбентом бівалос.

Література

1. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему / Гельцер Б.И., Кочеткова Е.А., Семисотова Е.Ф. [и др.] // Терапевтический архив. - 2006. - №10. - С.81-85.
2. Борткевич О.П. По материалам новейших европейских рекомендаций по диагностике и лечению Остеопороза у постменопаузальных женщин / О.П. Борткевич // ОстеоОбозрение. - 2008. - Том 3, №9. - С.2-5.
3. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в период постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов / И.Е.Чазова, В.П. Сметник, В.Е. Балан [и др.] // Consilsum Medicum. - -2008. - Том 10, №6. - С.4-17.
4. Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда у женщины в менопаузе с начальным атеросклерозом коронарных артерий / В.П. Лупанов // Атмосфера. Кардиология: Журн. для практикующих врачей. - 2006. - №1. - С.19-23.
5. Лутай М.И. Маркеры системного воспаления у боль-

ных с ишемической болезнью сердца в зависимости от клинического течения и наличия факторов риска / М.И. Лутай // Український кардіологічний журнал. - 2006. - [Спец.випуск]. - С.108-111.

6. Шусталь Н.Ф. Липиды плазмы крови и гормональные изменения у больных со стабильной стенокардией напряжения / Н.Ф. Шусталь // Український кардіологічний журнал. - 2006. - [Спец.випуск]. - С.227-230.

7. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subject / M.E.Marketon, E.A.Zacharis, D.Nikitovic [e.a.] // Angiology. - 2006.- Vol.57(2). - P.211-218.

8.Jadhav S.B. Statins and osteoporosis: new role for old drugs / S.B. Jadhav, D.K Jain// J. Pharm. Pharmacol. - 2006. - Vol. 58(1). - P.3-18.

9. Lipid levels and bone mineral density / D.H.Solomon, J.Avorn, C.F.Canning, P.S. Wang // Am. J. Med. - 2005.- Vol.118(12). - P.1414-1416.

10. Nes J. Comparison of prevalence of atherosclerotic vascular disease in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia versus without osteoporosis or osteopenia / J.Nes, W.S.Aronow / Am. J. Cardiol. - 2006.-Vol.97(10). - P. 1427-1428.

11. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases / J.A.Kanis, N.Burlet, C.Cooper [e.a.] // TIRE-APART. - 2008. - Vol. 19. - P. 399-428.

12. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells / K.Sakoda, M.Yamamoto, Y.Negishi [e.a.] // J. Dent Res. - 2006. - Vol. 85(6). - P.520-523.

Резюме

Поворознюк В.В., Нішкумай О.І. Зниження рівня остеопротегерину - можливий механізм взаємозв'язку остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі.

Епідеміологічні докази взаємозв'язку розвитку остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі в сучасності підлягають активній дискусії. Метою дослідження було вивчення можливих взаємозв'язків розвитку дисліпідемії, порушень МШК у жінок в постменопаузі з та без наявності кардіальної патології. Проведено обстеження 68

пациєнток, які були розподілені на групи: I та II перименопаузального віку з кардіальною патологією та без неї відповідно; III та IV - постменопаузального віку з кардіальною патологією та без відповідно. Всім було проведено визначення показників ліпідного спектру, стану інтима-медії сонніх артерій, МШК, маркеров резорбції та кістковоутворення, ОПГ. Результати показали, що у пацієнток в постменопаузі з наявністю серцево-судинної патології було визначено більш значне зниження показників Т-індексу, рівнів ОК та ОПГ.

Ключові слова: менопауза, остеопороз, серцево-судинні захворювання.

Резюме

Поворознюк В.В., Нішкумай О.І. Снижение уровня остеопротегерина - возможный механизм взаимосвязи остеопороза и сердечно-сосудистой патологии в менопаузе.

Эпидемиологические доказательства взаимосвязи развития остеопороза и сердечно-сосудистой патологии в менопаузе в настоящее время подвергаются активной дискуссии. Целью исследования было изучение возможных взаимосвязей развития дисліпідемії, порушений МШК у женщин в постменопаузе с и без наличия кардиальной патологии. Проведено обследование 68 пациенток, которые были разделены на группы: I - перименопаузального возраста с кардиальной патологией; II - перименопаузального возраста без кардиальной патологии; III - постменопаузального возраста с кардиальной патологией; IV - постменопаузального возраста без кардиальной патологии. Всем было проведено определение показателей липидного спектра, состояния интима-медиции сонных артерий, МШК, маркеров резорбции и костеобразования, ОПГ. Результаты показали, что у пациенток в постменопаузе с наличием сердечно-сосудистой патологии было выявлено более значительное снижение показателей Т-индекса, уровней ОК и ОПГ.

Ключевые слова: менопауза, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

Summary

Povoroznyuk V.V., Nishkumay O.I. The decrease of level osteoprotegerini- interrelation between osteoporosis and cardiovascular diseases in menopause.

The interrelation between osteoporosis and cardiovascular diseases in menopause has been discussed very frequently. The purpose of this research is to determine the profile of lipids, state intima-media of carotid vessels, BMD in postmenopausal this relationship using lipid profiles, state of intima-media of carotid vessels and BMD in postmenopausal women with and without cardiovascular diseases. 68 women aged between 45 and 82 (average age is 63,5 +5,9) with menopause since an average 12,1 +7,7 years were observed. They were subdivided into groups depend on presence or absence cardiovascular diseases. The results showed on a reliable decrease in the levels of T-score, osteocalcini and osteoprotegerini in postmenopausal women with cardiovascular diseases.

Key words: менопауза, остеопороз, cardiovascular diseases.

Рецензент: д. мед. н., проф. Г.А.Ігнатенко