

**КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ІНДЕКСУ  
МАСИ ТІЛА, ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ, МАРКЕРІВ  
КІСТКОВОЇ РЕЗОРБЦІЇ ТА РІВНЮ  
ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ У ЖІНОК З  
КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В  
ПОСТМЕНОПАУЗІ**

**О.І.Нішкумай**

*Луганський державний медичний університет*

**Вступ**

Менопауза призводить до розвитку різної соматичної патології, в тому числі, серцево-судинної. В цей період відмічається зростання захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС), частота інфаркту міокарда (ІМ), підвищення артеріального тиску (АТ). Якщо гіпертонічна хвороба (ГХ) у жінок розвилася раніше менопаузального віку, то в клімактерії визначається резистентність до призначеної терапії, збільшення частоти виникнення гіпертонічних кризів [2]. В період менопаузи також відбувається зниження мінеральної щільності кісток (МЩК) з розвитком остеопорозу та наступним підвищенням їх крихкості й збільшенням ризику переломів. Висока поширеність остеопорозу і пов'язаних із ним переломів кісток скелета в популяції (насамперед у жінок) робить цю проблему однією з найважливіших для сучасної медицини. За даними експертів ВООЗ, остеопороз займає третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету в рейтингу основних медико-соціальних проблем сучасності. В першу чергу, це зумовлено його ускладненнями - переломами хребців, шийки стегна, променевої кістки тощо, які призводять до страждань інвалідів та, часто, передчасної смерті від супутніх порушень з боку серцево-судинної та дихальної систем. За останні десятиріччя проблема остеопорозу набула особливого медико-соціального звучання, що зумовлено значним постарінням населення високорозвинених країн світу та пов'язаним з ним суттєвим збільшенням

*Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*

кількості жінок, які переживають вік менопаузи [5, 7, 8, 14].

Недостатньо вивченим залишається питання про причини та механізми, які сприяють розвитку та прогресуванню кардіальної патології у жінок в період менопаузи. Існують спільні фактори ризику серцево-судинних захворювань та остеопорозу у жінок в менопаузі: паління, спадковість, гіподінамія, цукровий діабет (інсулінозалежний) [1]. Це обумовлено порушенням судинної реактивності: знижується продукція простагліну, підвищується рівень ендотеліну та порушуються механізми ендотелій-залежного тону судин, що супроводжується підвищенням АТ, маси тіла, перерозподілом жирової клітковини, зміною чутливості до інсуліну та порушеннями обміну глюкози. У здорових жінок в постменопаузі навіть без ожиріння толерантність до вуглеводів знижується в результаті підвищення резистентності до інсуліну [9].

Збільшення маси тіла в менопаузі сприяє розвитку атеросклерозу та підвищенню кардіоваскулярного ризику, але має остеопротективне значення, яке обумовлено як механічними ефектами (навантаження масою тіла), так і метаболічними (за рахунок ароматизації андрогенів жирової тканини в естрогени). Однак, ці механізми характерні лише впродовж 9 років постменопаузального періоду [3].

Період постменопаузи з розвитком остеопорозу співпадає також з кальцифікацією артерій, що вказує на дисбаланс в перерозподілі кальцію з зсувом в судинну стінку, що модулюється системою RANK-L і остеопротегерином (ОПГ) [9,10,11,12].

На сьогодні остаточно не з'ясовано як змінюється рівень остеопротегерину у жінок в менопаузі з кардіоваскулярними захворюваннями залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Питання про механізм негативного впливу на кістковий метаболізм метаболічного синдрому, що розвивається в період менопаузи, залишається також не вивченим.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** Работа є фрагментом науково-дослідницької роботи (НДР) основного плану НДР Луганського державного медичного університету на тему "Остеопороз та остеопенічний синдром у жінок з ішемічною хворобою серця в постменопаузі:

*Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії*

клініко-патогенетичні особливості, діагностика, лікування та медична реабілітація" (державний реєстраційний №0106U009528).

**Метою** дослідження було вивчення кореляційних взаємозв'язків ІМТ, ліпідного профілю, маркерів кісткової резорбції та рівню остеопротегерину у жінок з кардіоваскулярною патологією в менопаузі.

#### Матеріали і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 350 жінок (середній вік  $63,5 \pm 5,9$  років) в постменопаузі з тривалістю менопаузи в середньому  $12,1 \pm 7,7$  років. Було відібрано 98 пацієток (віком  $48,8 \pm 5,9$ ) з кардіоваскулярною патологією в менопаузі (середня тривалість  $4,02 \pm 6,09$  років), які були розподілені на групи залежно від ІМТ: I група (31 пацієтка) ІМТ до  $24,9 \text{ кг/м}^2$  (середній вік  $51,7 \pm 3,14$  років, тривалість менопаузи  $7,25 \pm 9,21$  років), II група (33 пацієтки) ІМТ  $25-28,9 \text{ кг/м}^2$  (середній вік  $48,27 \pm 5,58$  років, тривалість менопаузи  $3,5 \pm 6,36$  років), III група (34 пацієтки) ІМТ більше  $29 \text{ кг/м}^2$  (середній вік  $48,5 \pm 7,89$  років, тривалість менопаузи  $3,9 \pm 6,5$  років).

Стан ліпідного профілю вивчали з визначенням рівню триглицеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за загальноприйнятими методиками.

Всім хворим проводилася ультразвукова денситометрія за допомогою денситометра "Achilles+" фірми "Lunar" (США) з визначенням Т-індексу- відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей. Остеопенію I ступеню діагностували при значенні Т від  $(-1,0 \text{ до } -2,5) \text{ SD}$ . Остеопороз діагностували при Т-індексу менш за  $(-2,5 \text{ SD})$ .

Рівень маркерів резорбції С-термінальний телопептид CrossLaps, (СТП) вивчався імуноферментним методом (ІФА) за допомогою набору "Serum CrossLaps ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія) за інструкцією фірми-виробника.

Рівень маркерів формування остеокальцину (ОК) вивчався ІФА на наборі "Osteocalcin ELISA" фірми "Nordicbiosciens" (Данія) згідно рекомендаціям виробника.

Рівень остеопротегерину (ОПГ) визначали гетерогенним ме-

тодом (опосередкований ферментом імуносорбційний аналіз) на наборі "Human Osteoprotegerin Instant ELISA" виробництва "Bender MedSystems" (Австрія). В дослідження не включали жінок, які мали захворювання, що могли привести до розвитку вторинного остеопорозу або приймали препарати, які впливали на мінеральний обмін, в тому числі, гормональну замісну терапію, або хворіли на герпесвірусну інфекцію.

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

Статистична обробка проводилася з використанням комп'ютерних прикладних програм Excel (Statistica). Достовірність визначалася за допомогою критерія (t) Стьюдента. Кореляційний аналіз був проведений з використанням критерія Пірсона ( $\chi^2$ ) перевірки гіпотези НО про незалежність вибірки.

#### Отримані результати та їх обговорення

При аналізі побудови інтими-медії сонних артерій у 26 пацієток I групи (83,8%), 14 жінок (45%) II групи і 8 осіб (25%) III групи проявів атеросклерозу не було виявлено. Це вказувало на збільшення кількості випадків встановленого атеросклерозу судин зі збільшенням ІМТ та підтверджувало відомий факт, що ожиріння є фактором ризику розвитку атеросклерозу.

Оцінка стану ліпідного спектру у пацієток I групи виявило підвищення рівню ЗХ, ЛПНЩ в порівнянні з загальноприйнятими нормами (табл.1).

Таблиця 1

#### Стан ліпідного спектру залежно від ІМТ

Групи	ТГ, ммоль/л	ЗХ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л
I (n=31)	$1,46 \pm 0,7$	$5,53 \pm 0,7$	$1,38 \pm 0,34$	$3,82 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,3$
II (n=33)	$1,56 \pm 0,53$	$6,02 \pm 1,73$	$1,11 \pm 0,36$	$5,29 \pm 0,6 *$	$0,84 \pm 0,33$
III (n=34)	$1,57 \pm 0,57$	$5,89 \pm 1,71$	$1,16 \pm 0,51$	$4,16 \pm 0,1 *$	$0,45 \pm 0,46$

Примітка: \* - достовірні різниці між показниками груп у порівнянні з I,  $p < 0,05$ .

У пацієнтів в II та III групах була відмічена тенденція до зростання рівней ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, зменшення ЛПВЩ з достовірним підвищенням ЛПНЩ у порівнянні з I групою.

При дослідженні стану кісткового метаболізму відмічалася тенденція до збільшення Т-індексу при зростанні ІМТ (табл.2).

Таблиця 2

## Стан кісткового метаболізму залежно від ІМТ

Групи	Т-індекс, SD	СТП, нг/мл	ОК, нг/мл	ОПГ, нг/мл
I (n=31)	-3,27±0,73	0,41± 0,22	20,15± 0,48**	54,4±0,41**
II (n=33)	-2,10±0,6	0,48± 0,25	17,48± 0,87* **	24,0±0,9* **
III (n=34)	-1,95±0,8	0,32± 0,07	9,6± 0,09* **	14,0±0,8* **

Примітка: \* - достовірна різниця між показниками груп у порівнянні з I,  $p < 0,05$ ; \*\* - достовірна різниця між показниками груп,  $p < 0,05$ .

Рівень СТП в порівнювальних групах не змінювався на відміну від ОК, значення якого достовірно знижувалося з підвищенням ІМТ (табл.2).

При дослідженні змін ОПГ було відмічено достовірне зменшення показника в вивчаємих групах зі збільшенням ІМТ.

Кореляційний аналіз показав незначну негативну залежність ІМТ від віку, тривалості менопаузи, рівню СТП та помірну негативну з рівнем ЛПВЩ, ОК, ОПГ. Слабку позитивну кореляцію відмічали з рівнем ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та помірну позитивну з наявністю атеросклерозу судин, Т-індексом (табл.3).

Отримані дані свідчать про негативний вплив підвищення маси тіла у жінок з кардіальною патологією в постменопаузі на стан ліпідного профілю, що сприяє розвитку атеросклерозу судин. Наше дослідження не виявило достовірного позитивного впливу збільшення ІМТ на МЩКТ. Навпаки, при відсутності коливань маркера резорбції ми відмічали достовірне зменшення рівню маркера формування кісток та ОПГ. Кореляційний аналіз показав залежність зниження швидкості ремоделювання кісткової тканини і остеопротективного впливу активності RANK-L системи від збільшення ІМТ.

Таблиця 3

## Кореляційні взаємозв'язки ІМТ з показниками ліпідного спектру, маркерами кісткового метаболізму

Показник	Середнє значення	Індекс кореляції	Значущість
Вік, роки	48,8 ± 5,9	-0,13	$P < 0,05$
Тривалість менопаузи, роки	4,04 ± 6,18	-0,06	$P < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,55 ± 0,57	0,03	$P < 0,05$
ЗХ, ммоль/л	5,79 ± 1,55	0,14	$P < 0,05$
ЛПВЩ, ммоль/л	1,19 ± 0,43	-0,2	$P < 0,05$
ЛПНЩ, ммоль/л	4,44 ± 0,72	0,03	$P < 0,05$
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,85 ± 0,4	0,18	$P < 0,05$
Наявність атеросклерозу судин	0,43 ± 0,5	0,34	$P < 0,05$
Т-індекс, SD	-2,24 ± 1,19	0,24	$P < 0,05$
ОПГ, нг/мл	25,51 ± 23,65	-0,45	$P < 0,05$
СТП, нг/мл	0,40 ± 0,21	-0,1	$P < 0,05$
ОК, нг/мл	14,27 ± 9,42	-0,41	$P < 0,05$

Таким чином, дисліпідемія дзеркалює одну з ланок розвитку метаболічного синдрому в постменопаузі. Підвищення рівня окислених ЛПНЩ можуть інгібувати диференціювання остеобластів та преостеобластів, що супроводжується зниженням рівню ОК. Зниження ОПГ як показника зменшення остеопротективної функції RANK-L системи може пояснювати негативний вплив розвитку метаболічного синдрому на МЩКТ і є механізмом взаємовідносин розвитку атеросклерозу та остеопорозу в менопаузі у жінок з кардіоваскулярною патологією.

## Висновки

1. У жінок з кардіальною патологією в постменопаузі збільшення ІМТ викликає порушення стану ліпідного профілю з підвищенням вмісту ЛПНЩ та зниженням ЛПВЩ.

2. Надмірна вага тіла сприяє прогресуванню атеросклерозу судин у жінок в постменопаузі.

3. Підвищення ІМТ більше 25 у жінок з кардіоваскулярною патологією в постменопаузі негативно впливає на кістковий метаболізм, а саме, пригнічує активність остеобластів та зменшує остеопротективну функцію RANK-L системи, що проявляється зменшенням рівню ОПГ.

4. Враховуючи отримані дані, можна вважати, що одним з проявів негативного впливу метаболічного синдрому в постменопаузі є зменшення рівней ОК та ОПГ.

5. Надалі ми вважаємо за необхідне вивчення ефективності застосування препаратів з метою корекції виявлених порушень.

#### Література

1. Гельцер Б.И. Атеросклероз и остеопороз: общий взгляд на проблему / Б.И.Гельцер, Е.А.Кочеткова // *Терапевтический архив*. - 2006. - № 10. - С. 81-85.

2. Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М.Горбась, І.П.Смирнова // *Український кардіологічний журнал*. - 2006. - Спец. випуск. - С.44-47.

3. Поворознюк В.В. Менопауза та остеопороз / В.В.Поворознюк, Н.В.Григор'єва. - Київ, 2004. - 356 с.

4. Поворознюк В.В. Особливості тілобудови, менструальної функції та структурно-функціонального стану кісткової тканини в жінок у постменопаузальному періоді з переломами коліса / В.В.Поворознюк, Н.В.Григор'єва // *Травма*. - Донецьк, 2006. - Том 7, № 3. - С.407-410.

5. Поворознюк В.В. Вікові особливості стану губчатої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії / В.В.Поворознюк // *Журнал АМН України*. - 1997. - № 1. - С.127-133.

6. Поворознюк В.В. Инволюционный остеопороз: механизмы развития, клиника, диагностика, профилактика и лечение / В.В.Поворознюк // *Новости науки и техн. - Сер. мед. вып. геронтол. гериатр.* - ВИНТИ, 1998. - № 1. - С.3-24.

7. Поворознюк В.В. Остеопороз-проблема XXI сторіччя / В.В.Поворознюк // *Мистецтво лікування*. - 2005. - № 10. - С.37-40.

8. Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.21 "Травматологія та ортопедія" / В.В.Поворознюк. - Київ, 1998. - 48 с.

9. Hofbauer L.C. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? / L.C.Hofbauer, M.Schoppet // *Lancet*. - 2006. - Vol. 358. - P.257-259.

10. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease/ M.Schoppet, A.Sattler [e.a.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2003. - Vol.88, № 3. - P.1024-1028.

11. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis / A.M.Isidori, E.Giannetta, C.Pozza, V.Bonifacio // *J.Endocrinol Invest*. - 2005. - Vol. 28 (10). - P.73-79.

12. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: The Japanese population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study / J.Tamaki, M.Iki, Y.Hirano, Y.Sato [e.a.] // *Osteoporosis Int*. - 2009. - Vol.20. - P.53-60.

#### Резюме

**Нішкумай О.І.** Кореляційні взаємоз'язки індексу маси тіла, ліпідного профілю, маркерів кісткової резорбції та рівню остеопротегерину у жінок з кардіоваскулярною патологією в постменопаузі.

Було відібрано 98 пацієток (віком  $48,8 \pm 5,9$ ) з кардіоваскулярною патологією в менопаузі (тривалістю  $4,02 \pm 6,09$  років), які були розподілені на групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ): I група (31 пацієтка) ІМТ до 24,9; II група (33 пацієтки) ІМТ 25-28,9, III група (34 пацієтки) ІМТ більше 29. Було виявлено що, зі збільшенням ІМТ відмічали достовірно вищі показники ЛПНЩ в II та III групах у порівнянні з I. Визначення маркерів кісткового метаболізму показало, що СТП не відрізнявся в порівнюваних групах, а ОК та ОПГ достовірно знижувалися. ІМТ мав негативну кореляцію з ЛПВЩ ( $r = -0,23$ ;  $P < 0,05$ ), рівнем ОПГ ( $r = -0,4$ ;  $P < 0,05$ ), та ОК ( $r = -0,41$ ;  $P < 0,05$ ). Підвищення рівню окислених ліпідів низької щільності та зниження ЛПВЩ можуть інгібувати диференціювання остеобластів та преостеобластів, яке супроводжується зниженням рівню остеокальцину та ОПГ.

**Ключові слова:** серцево-судинні захворювання, постменопауза, остеопротегерин, ожиріння.

#### Резюме

**Нішкумай О.И.** Корреляционные взаимосвязи индекса массы тела, липидного профиля, маркеров костной резорбции и уровня остеоп-

ротегерина у женщин с кардиоваскулярной патологией в постменопаузе.

Было отобрано 98 пациенток (возраст  $48,8 \pm 5,9$ ) с кардиоваскулярной патологией в постменопаузе (длительностью  $4,02 \pm 6,09$  лет), которые были распределены на группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ): I группа (31 пациентка) ИМТ до 24,5, II группа (33 пациентки) ИМТ 25-28,9, III группа (34 пациентки) ИМТ больше 29. Было выявлено, что с увеличением ИМТ отмечали достоверно выше показатели ЛПНП в II и III группах в сравнении с I. Определение показателей костного метаболизма показало, что СТП не отличался в сравниваемых группах, а ОК и ОПГ достоверно снижались. ИМТ имел негативную корреляцию с ЛПВП ( $r = -0,23$ ;  $P < 0,05$ ), уровнем ОПГ ( $r = -0,4$ ;  $P < 0,05$ ), и ОК ( $r = -0,41$ ;  $P < 0,05$ ). Увеличение уровня окисленных липидов низкой плотности и снижение ЛПВП могут ингибировать дифференцировку остеобластов и преостеобластов, которое сопровождается снижением уровня остеокальцина и ОПГ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, остеопротегерин, ожирение.

#### Summary

**Nishkumay O. I.** *The correlation of body mass index, lipids profile, bmd and osteoprotegerini level in postmenopausal women with cardiovascular diseases in menopause.*

98 women were subdivided into groups depend of body mass index: BMI till  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  were in patients of I group ( $n=31$ ), BMI  $25 \pm 28,9$  were in patients of II group; BMI  $> 29$  were in patients of III group. The reliable increase of LDC were revealed in patients depend of increase BMI. Osteocalcine was decreased very significantly in groups II and III compared with I group. Reliable decrease of OPG level in groups II and III in comparison with I is more pronounced. BMI had a negative correlation with HDL, OPG, and Osteocalcine. The original observation suggesting that oxidized lipids might play a role in bone cell function was the inhibition of osteoblastic differentiation and can cause the decrease level of osteocalcine and decrease of OPG level.

**Key words:** cardiovascular diseases, postmenopause, osteoprotegerini, obesity.

*Рецензент: д. мед. н., проф. Г. А. Ігантенко*

УДК 616.322.053: 578.36.02

## АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ У СПОЛУЧЕННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ-ГО ТИПУ

А.Л.Лоскутов

*Луганський державний медичний університет*

#### Вступ

У даний час в індустріально розвинутих країнах світу, в тому числі в Україні зберігається зростання захворюваності на хронічні неспецифічні захворювання легень [2,10]. У теперішній час хронічний бронхіт (ХБ) є найбільш розповсюдженою патологією органів дихання серед таких хронічних хвороб як бронхіальна астма, емфізема легень, бронхоектатична хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень [10,14]. ХБ можна охарактеризувати як дифузне, швидко прогресуюче ураження бронхіального дерева, що обумовлене тривалим подразненням повітряноносних шляхів шкідливими агентами, з розвитком хронічного запального процесу, перебудовою секреторного апарату слизової оболонки, та склеротичними змінами в більш глибоких шарах стінок бронхів, і супроводжується гіперсекрецією слизу, порушенням очисної функції бронхів [5]. Клінічно ХБ проявляється постійним або періодично виникаючим кашлем з виділенням харкотиння, поступовим розвитком дихальної недостатності та інавлідізацією хворого [1]. На цьому фоні в сучасних умовах зростає захворюваність на цукровий діабет (ЦД), причому кожні 10 - 15 років кількість хворих на цю недугу зростає лише тільки в економічно розвинутих країнах світу вдвічі [8,13,15]. Клінічний перебіг ЦД є тривалим з поступовим залученням до патологічного процесу різних органів та систем, приєднанням супутніх захворювань, що призводить до виникнення складних клінічних ситуацій,