

ОСТЕОПОРОЗ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ: ІСНУЄ ЗВ'ЯЗОК ЧИ НІ?

Поворознюк В.В.¹, Нішкумай О.І.²

¹Інститут геронтології АМН України,
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу,
²Луганський державний медичний університет

Менопауза призводить до розвитку різної соматичної патології, в тому числі серцево-судинної. Спостерігається зростання захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС), збільшення виникнення кількості випадків інфаркту міокарда (ІМ), підвищення артеріального тиску, що є не тільки симптомом клімактеричного синдрому, а й ознакою розвитку самостійної патології — гіпертонічної хвороби (ГХ). Якщо ГХ у жінок розвинулася до менопаузи, то в клімактерії ми відзначаємо значну резистентність до призначеної терапії, а звідси й збільшення частоти виникнення гіпертонічних кризів [4]. Також у період менопаузи спостерігається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) з розвитком остеопорозу та підвищенням крихкості кісток і збільшенням ризику переломів. Розповсюдженість остеопорозу й пов'язаних із ним переломів кісток скелета в популяції (в першу чергу в жінок) робить цю проблему однією з найважливіших для сучасної медицини. На думку експертів ВООЗ, остеопороз в рейтинзі основних медико-соціальних проблем сучасності займає третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. У першу чергу, це зумовлено його ускладненнями: переломами тіл хребців, проксимального відділу стегнової кістки, променевої кістки тощо, які призводять до інвалідності та часто передчасної смерті від супутніх порушень з боку серцево-судинної та дихальної систем. При переломах стегнової кістки більшість випадків смерті припадає на перші 3-6 місяців після перелому, серед яких 20-30% виникають внаслідок перелому як такого [19]. При порівнянні остеопорозу з онкологічною патологією, він перевищує всі локалізації раку, за винятком раку легень [61].

За останні десятиріччя проблема остеопорозу набула особливого медико-соціального значення, що зумовлено постарінням населення високорозвинених країн світу та пов'язаним із цим суттєвим збільшенням кількості жінок, які переживають вік менопаузи. Значні громадські й особисті витрати на лікування остеопорозу стають проблемою для охорони здоров'я та лікарів, зокрема внаслідок того, що більшість хворих на остеопороз не отримують лікування [14, 17, 19, 20].

Спільність факторів ризику розвитку остеопорозу й серцево-судинних захворювань та їх оцінка.

Кожна 50-річна жінка має 46% ризику розвитку ІХС та 36% ризику смерті від неї. Серед жінок, які були госпіталізовані із приводу ІМ, ризик смерті вдвічі вищий, ніж у чоловіків. Цей факт вимагає більш глибокого вивчення захворювань серця в жінок [50].

Клінічні прояви ІХС у жінок відрізняються від клінічної картини в чоловіків. Для жінок характерна нестабільна стенокардія, в той час як у чоловіків частіше спостерігаються гострі напади стенокардії. У жінок тяжче перебігає постінфарктний період, що обумовлено сповільненням процесів тромболізу, а також пізнім зверненням за медичною допомогою [8].

Розвиток атеросклерозу в жінок починається пізніше в порівнянні із чоловіками, оскільки нормальний гормональний статус протидіє цим змінам, а естрогенний дефіцит сприяє атеросклеротичним змінам судин та розвитку ІХС. Недостатньо вивченим залишається питання про причини та механізми, які сприяють розвитку та прогресуванню кардіальної патології в жінок у період менопаузи.

Фактори ризику серцево-судинних захворювань є спільними для жінок та чоловіків: куріння, ожиріння, спадковість, порушення ліпідного обміну, гіподинамія, цукровий діабет, гіпертензія [16, 85]. Відомо, що в чоловіків із високим рівнем холестерину раніше розвивається ІХС. Зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у жінок тільки на 1% зменшує ризик виникнення ІХС, у чоловіків – на 2%. Для жінок більш небезпечним фактором ризику виникнення ІХС, ніж рівень ЛПНЩ, є зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищення концентрації тригліцеридів (ТГ). До цього часу точно не встановлено, який із факторів ризику для жінок більш небезпечний – рівень ЛПВЩ чи ТГ. Проте, ефект від застосування статинів засвідчує, що зниження рівня ЛПНЩ має позитивний вплив [72].

Аналізуючи зміни ліпідного спектра в жінок у період менопаузи, необхідно відзначити, що з її настанням спостерігаються зміни в співвідношенні ліпідів: підвищення рівня загального холестерину (ЗХ), ЛПНЩ та ТГ. Підвищення вмісту ЗХ спостерігається в результаті збільшення рівня ЛПНЩ та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), активується також окислення ЛПНЩ. Через деякий час починає знижуватися вміст ЛПВЩ.

Баланс системи коагуляції з настанням менопаузи практично не порушується завдяки протилежним змінам: концентрація прокоагулянтних факторів VII та фібриногену зростає, але одночасно підвищується рівень таких фібринолітичних факторів, як антитромбін III та плазміноген. Після настання менопаузи спостерігаються зміни судинної реактивності: знижується продукція простагліну, підвищується рівень ендотеліну та порушуються механізми ендотеліозалежного тону судин, відзначається підвищення АТ, маси тіла, відбувається перерозподіл жирової клітковини, змінюється чутливість до інсуліну та порушення обміну глюкози. В здорових жінок у постменопаузі навіть без ожиріння толерантність до вуглеводів знижується в результаті підвищення резистентності до інсуліну.

Фактори ризику розвитку кардіальної патології та остеопорозу в постменопаузальному періоді наведено в табл. 1 [21, 39, 61], привертає увагу їх подібність.

Зі збільшенням кількості факторів ризику та тривалості їх впливу на організм жінки в постменопаузальному періоді збільшується відсоток вірогідності виникнення фатальних катастроф (інсульту, інфаркту міокарда, переломів проксимального відділу стегнової кістки).

З метою надання прогностичної інформації про ймовірність переломів у майбутньому, а також вихідних даних для наступного моніторингу стану хворого, який отримувал або не отримувал лікування, пацієнтам проводять визначення мінеральної щільності кісткової тканини – визначення її маси стосовно одиниці її об'єму (об'ємна щільність). Ці показники можна визначити *in vivo* за допомогою денситометричного методу [61]. Найбільш розповсюдженим є рентгенабсорбціометрія кісток (зокрема двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія – DXA – Dual-X-ray Absorptiometria), тому що рівень абсорбції рентгенівських променів кістковою тканиною є високочутливим показником її мінеральної щільності. До інших методів належать кількісна ультразвукова та кількісна комп'ютерна томографія, периферична DXA, радіографічна абсорбціометрія та інші радіографічні методи, проте найбільш розповсюдженою є двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія, яка визначена як золотий стандарт в діагностиці остеопорозу. Для передбачення ймовірності виникнення перелому стегнової кістки більш інформативним є визначення МЦКТ методом DXA, виконане на рівні проксимального відділу стегнової кістки, а не кісток передпліччя чи хребта. В табл. 2 наведено дані про підвищення ризику переломів (довірчий інтервал 95%) з віком у жінок при зменшенні МЦКТ на кожне 1 SD нижче середнього значення для даного віку [60].

Слід зазначити, що клінічне значення остеопорозу полягає в зростанні кількості переломів та захворюваності й смертності відповідно. Саме тому основну увагу зосереджують на виявленні хворих з високим ризиком виникнення переломів, а не пацієнтів з остеопорозом. Тому необхідно вра-

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку серцево-судинної патології та остеопорозу.

Фактори ризику серцево-судинних захворювань	Фактори ризику розвитку остеопорозу
Вік	Вік
Стать (у чоловіків 35-70 років ризик смерті від інсульту на 30% вище, від ІХС - у 2-3 рази. У віці 75 років ризик однаковий у жінок та чоловіків)	Стать
Менопауза	Менопауза
Цукровий діабет	Цукровий діабет
Паління	Паління
Зловживання алкоголем	Зловживання алкоголем
Спадковість	Спадковість (наявність у родичів остеопорозу, переломів, "горба вдови")
Гіподинамія	Гіподинамія
Зловживання кофеїном	Зловживання кофеїном
Дисліпідемія з підвищенням рівнів загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, індексу атерогенності, зниженням ліпопротеїдів високої щільності	Тривала імібілізація та нерухомість
Ожиріння	Низький індекс маси тіла (ІМТ < 19 кг/м ²)
Зміни в системі гемостазу та фібринолізу: - підвищення рівнів фібриногену, факторів VII, VIII, агрегації тромбоцитів; - зниження активності природних антикоагулянтів та факторів фібринолізу	Первинна аменорея
Дисфункції ендотелію - підвищення рівнів гомоцистеїну, ендотеліну-1, тромбоксану-А ₂ , синтезу азоту та простагліцину	Вторинна аменорея
Етнічна належність (у представників негроїдної раси більш високий ризик інсультів)	Належність до європеїдної чи монголоїдної раси
Гіперхолестеринемія: - загальний холестерин > 5,2 ммоль/л; - дисліпідемія (зниження ЛПВЩ < 0,9 ммоль/л; підвищення ЛПНЩ > 4,5 ммоль/л; ЛПДВЩ > 1,04 ммоль/л; тригліцеридів > 1,7 ммоль/л)	Недостатнє вживання кальцію, вітаміну D, білків
Підвищений артеріальний тиск: - систолічний > 140 мм рт ст; - діастолічний > 90 мм рт ст	Застосування деяких медикаментів (глюкокортикоїдів, антиконвульсантів, тривале застосування гепарину, тироксину, антацидів)
Ендотеліальна дисфункція, протеїнурія	Деякі захворювання (органів ендокринної системи, нирок, шлунково-кишкового тракту)
Тахікардія	Рано встановлена крихкість кісток, наявність переломів після 50 років
Збільшення індексу об'єм живота/стегон	Низький зріст та тонкі кістки

Таблиця 2. Підвищення ризику переломів (довірчий інтервал 95%) з віком у жінок при зменшенні МЩКТ на кожне 1 SD нижче середнього значення для даного віку.

Місце вимірювання	Перелом передпліччя	Перелом стегнової кістки	Перелом тіла хребця	Всі переломи
Дистальна ділянка променевої кістки	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
Шийка стегнової кістки	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
Поперековий хребець	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)

ховувати не лише значення МЩКТ, але й інші фактори ризику. Фактори ризику виникнення переломів мають різний відносний ризик. Так, наприклад, серед перерахованих у табл. 3 факторів найбільш вагомим є спадковість з урахуванням МЩКТ [61].

Міжнародна Фундація Остеопорозу та ВООЗ рекомендують оцінювати ризик пе-

реломів і виражати його в значеннях абсолютного ризику, тобто ймовірності, за 10-річний інтервал [61]. Період у 10 років охоплює як звичайну тривалість лікування, так і наслідки після його припинення.

Основною перевагою використання показника абсолютної ймовірності ризику переломів є стандартизація представлених результатів різних методів та ділянок ви-

Таблиця 3. Відносний ризик (ВР) виникнення переломів стегнової кістки та 95% довірчий інтервал (ДІ), що співвіднесені з віком, з та без урахування МЩКТ

Фактори ризику	Без урахування МЩКТ		З урахуванням МЩКТ	
	ВР	95% ДІ	ВР	95% ДІ
Індекс маси тіла:				
20 проти 25 кг/м ²	1,95	1,71-2,22	1,42	1,23-1,65
30 проти 25 кг/м ²	0,83	0,69-0,99	1,00	0,82-1,21
Наявність переломів після 50 років	1,85	1,58-2,17	1,62	1,3-2,01
Переломи стегнової кістки в батьків	2,27	1,47-33,49	2,28	1,48-3,51
Паління	1,84	1,52-2,22	1,60	1,27-2,02
Лікування системними глюкокортикоїдами	2,31	1,67-3,20	2,25	1,60-3,15
Вживання алкоголю >2 одиниць на день	1,68	1,19-2,36	1,70	1,20-2,42
Ревматоїдний артрит	1,95	1,11-3,42	1,73	0,94-3,20

Таблиця 4. Таблиця FRAX з 10-річної ймовірності (%) основних остеопоротичних переломів (клінічні переломи тіл хребців, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки) відповідно до значень індексу маси тіла (ІМТ) та числа клінічних факторів ризику (КФР) у жінок віком 60 років.

Число КФР	ІМТ, кг/м ²						
	15	20	25	30	35	40	45
0	7,4	6,5	6,0	5,2	4,6	4,0	3,5
1	12 (8,4-16)	10 (7,2-13)	9,3 (6,5-12)	8,1 (5,6-11)	7,0 (4,9-9,2)	6,1 (4,2-8,0)	5,3 (3,7-7,0)
2	18 (11-26)	15 (9-24)	14 (7,9-22)	12 (6,9-20)	11 (5,9-17)	9,2 (5,1-15)	8,1 (4,4-13)
3	27 (16-40)	23 (13-16)	20 (11-34)	18 (9,5-30)	16 (8,2-27)	14 (7,1-24)	12 (6,1-21)
4	39 (26-53)	33 (22-47)	29 (19-44)	26 (16-39)	23 (14-35)	20 (12-31)	17 (10-27)

Примітка. В дужках наведений істинний діапазон у %, а не довірчий інтервал, тому що частка впливу різних факторів ризику на значення ймовірності є різною.

мірювання, що використовуються для визначення ризику, з урахуванням клінічних факторів ризику.

Алгоритм, що враховує внесок клінічних факторів ризику у рівень ризику виникнення переломів з чи без даних МЩКТ, був розроблений Центром з метаболічних захворювань кісток (під керівництвом Kanis J.), що співпрацює з ВООЗ. За допомогою програми FRAX (табл. 4, 5) можна розрахувати 10-річну ймовірність переломів стегнової кістки або остеопоротичних переломів, до яких належать клінічні переломи тіл хребців, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки [61].

Слід зауважити, що при наявності в анамнезі клінічних переломів хребців ризик підвищується приблизно в два рази, ніж при переломах іншої локалізації. В зв'язку з тим, що за допомогою алгоритму FRAX не можна змодельовати всі ситуації, ці обмеження слід враховувати при прийнятті клінічних рішень.

Важливо відзначити, що розрахунок ризику фатальних серцево-судинних подій також здійснюється за програмою SCORE [21, 85]. В номограмах вказується на 10-річ-

ний період ризику летального чи нелетального значного серцево-судинного інциденту (інфаркт міокарда чи інсульт) залежно від віку, статі, артеріального тиску, фактору паління при наявності чи відсутності цукрового діабету для 14 епідеміологічних субрегіонів ВООЗ. В табл. 6 наводяться приклади оцінки ризику в жінок віком 55-60 років.

Таким чином, оцінка ступеня ризику розвитку остеопорозу й серцево-судинних захворювань є важливою при обстеженні даної категорії пацієнтів.

Головним серед спільних факторів ризику розвитку постменопаузального остеопорозу та кардіальної патології є естрогенна недостатність [35, 45, 66]. Чи здатна ЗГТ позитивно впливати на стан кісткової тканини та серцево-судинну систему?

Вплив естрогенів на частоту виникнення кардіальної патології та остеопорозу.

Результати нещодавніх досліджень показали вплив естрогенів на функцію та структуру судин. Рецептори до естрогенів містяться в клітинах судинної стінки та серця. На молекулярному рівні естрогени справляють вплив завдяки взаємодії зі

Таблиця 5. Таблиця FRAX з 10-річної ймовірності (%) основних остеопоротичних переломів (клінічні переломи тіл хребців, переломи стегнової кістки, кісток передпліччя та плечової кістки) відповідно до значень МЩКТ і числа клінічних факторів ризику (КФР) у жінок віком 60 років.

Число КФР	МЩКТ Т-показник (шийка стегнової кістки)					
	-4,0	-3,0	-2,0	-1,0	0	1,0
0	23	12	7,7	5,5	4,6	4,1
1	32 (29-37)	18 (15-21)	11 (8,2-14)	8,0 (5,5-11)	6,8 (4,5-9,5)	6,0 (3,9-8,4)
2	44 (38-54)	25 (19-34)	16 (10-24)	12 (6,7-18)	9,8 (5,4-16)	8,6 (4,6-14)
3	58 (48-68)	35 (25-49)	23 (14-36)	16 (8,7-28)	14 (6,9-25)	12 (5,9-22)
4	71 (59-78)	46 (35-59)	31 (22-44)	22 (14-35)	19 (11-31)	17 (9,4-28)

Примітка. В дужках наведений істинний діапазон у %, а не довірчий інтервал, тому що частка впливу різних факторів ризику на значення ймовірності є різною.

Таблиця 6. Оцінка 10-річного ризику (%) фатальних серцево-судинних подій у жінок 55-60 років залежно від паління, рівня систолічного артеріального тиску (САТ) та загального холестерину.

Рівень холестерину, ммоль/л	Пацієнтка не палить				Пацієнтка палить			
	САТ мм. рт.ст.				САТ мм. рт.ст.			
	120-140	140-150	150-160	160-180	120-140	140-150	150-160	160-180
4-5	10%	10%	10%	20%	10%	20%	30-40%	30-40%
5-6	10%	10%	20%	20%	10%	20%	30-40%	>40%
6-7	10%	10%	20%	30-40%	20%	20%	30-40%	>40%
7-8	10%	20%	30-40%	30-40%	20%	30-40%	>40%	>40%

Примітка. Ризик: <10% - незначний; 10%-<20% - помірний; 20%-<30% - значний; ≥30% - дуже значний.

специфічними естрогеновими рецепторами. Існують і негенетичні механізми впливу на серцево-судинну систему.

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) є незалежним предиктором ССЗ. Існує гіпотеза, що ЗГТ може впливати на зменшення вірогідності розвитку ГЛШ у постменопаузальних жінок. Проте дослідники [39] таких кореляційних зв'язків не знайшли.

В експериментальних дослідженнях на тваринах було визначено, що естрогени спроможні покращувати функцію ендотелію, зменшити рівень окислення ЛПНЩ, потовщення оболонки інтими-медіі, міграції та проліферації гладком'язових клітин судин, таким чином протидіючи процесу атерогенезу. У жінок естрогени спричиняють антиатерогенний ефект, впливаючи на ліпідний та вуглеводний обміни. Крім того, застосування естрогенів сприяє розширенню коронарних судин та збереженню нормальної функції ендотелію. Застосування естрогенів у жінок із нормальними показниками артеріального тиску в періменопаузі сповільнює розвиток вікових змін функції ендотелію. Введення естрогенів покращує механізм ендотеліозалежної вазодилатації та збільшує вміст оксиду азоту в

судинній стінці. Дані про вплив естрогенів у жінок старшого віку в постменопаузі з різними факторами ризику серцево-судинних захворювань відрізняються. Необхідне подальше дослідження з урахуванням взаємодії замісної гормональної терапії з іншими медикаментозними препаратами, які застосовуються для лікування ССЗ, наприклад статинами, для визначення впливу естрогенів на прогресування атеросклерозу коронарних судин у жінок, починаючи з ранніх стадій захворювання.

Естрогензамісна терапія, яку почали використовувати з 50-х років минулого сторіччя, була вдалою спробою зменшити вираженість симптомів клімаксу, але вже в 60-х роках було визначено, що при цьому підвищується ризик гіперплазії та раку ендометрію. Майже відразу було знайдено рішення: до естрогенів стали додавати прогестагени. Таке сполучення стали називати замісною гормональною терапією [25, 26]. У 70-90-х роках ЗГТ набула колосальної популярності серед гінекологів, проте резонанс викликали результати деяких клінічних досліджень (WHI, HERS), у яких було показано прямиий зв'язок ЗГТ із підвищенням ризику кардіоваскулярних

ускладнень, інсульту та раку молочної залози [80].

У дослідженні HERS (1998), в якому брали участь 2763 жінки в постменопаузі (середній вік пацієнток складав 67 років, середній час від моменту настання менопаузи – 18 років), до 75% жінок ЗГТ раніше не застосовували. ЗГТ призначали жінкам, які вже тривалий час знаходилися в постменопаузі. Ефект застосування ЗГТ для вторинної профілактики ІХС був практично нульовим, а в перший рік було зареєстровано значне збільшення частоти кардіоваскулярних катастроф [25].

У дослідженні WHI (2002-2004) вплив ЗГТ як засобу первинної профілактики серцево-судинної патології, вивчали в 16500 жінок першої та 10500 другої групи дослідження, куди ввійшли пацієнтки, які перенесли гістеректомію. Всі жінки спочатку не мали ІХС. У першій групі призначали комбіновану ЗГТ, аналогічну тій, яку застосовували в дослідженні HERS; у другій – тільки естрогени. 67% жінок мали вік 60 років і більше, із них 75% раніше не отримували ЗГТ, тобто в цьому дослідженні терапію в багатьох жінок було почато дуже пізно стосовно віку настання менопаузи. У результаті не було отримано зниження кардіоваскулярного ризику, а в перший рік терапії спостерігалось його збільшення. В групі естрогенотерапії було зареєстровано збільшення частоти інсультів [84].

У 2006 році було опубліковано переглянуті результати досліджень Women's Health Initiative (WHI) та Nurses' Health Study (NHS) [44, 50, 80]. За результатами дослідження WHI, під час якого комбіновану ЗГТ приймали жінки в періменопаузі й у ранній менопаузі, лікування мало позитивний вплив. Для молодих жінок (у періменопаузі та в ранній менопаузі) низькі та ультранизькі дози ЗГТ мали кращий профіль безпеки. Отримані результати співвідносяться з теорією "вікна терапевтичних можливостей", яка заснована на тому, що естрогени мають кардіопротективний ефект при наявності неушкодженого ендотелію судин.

Комбінована низькодозована ЗГТ може моделювати гормональний статус жінок та спроможна захищати серце й суди-

ни від наслідків дисліпідемії, порушень вуглеводного обміну та гіперкоагуляції крові. У багатьох випадках протекторну дію естрогенів обумовлено їх позитивним впливом на метаболізм ліпідів, що проявляється збільшенням кліренсу ЛПНЩ, сповільненням розпаду ЛПВЩ, зниженням рівня ЗХ та атерогенного ліпопротеїну-В. Ці ефекти підтверджено багатьма дослідженнями, які було спрямовано на вивчення ефективності ЗГТ як естрогенами, так і комбінацією їх із прогестагенами. Також відзначається позитивний гіпотензивний вплив ЗГТ у період періменопаузи [1, 22, 26].

У дослідженні WHI (2002) показано прямий зв'язок частоти виникнення кардіоваскулярних катастроф із тривалістю періоду постменопаузи в жінок з ІХС, яким призначали ЗГТ. Клінічні відмінності у вікових групах жінок 50-69 та 70-79 років виявилися суттєвими. Результати дослідження виявили недоцільність тривалої підтримки рівня естрогенів у жінок, яким це не потрібно.

За матеріалами VIII Конгресу з менопаузи (EMAS), який відбувся в Лондоні 16-20 травня 2009 року, деякими дослідниками було здійснено мета-аналіз (Canonico et al., 2008), який виявив, що оральні, не трансдермальні форми ЗГТ, підвищують ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ). У порівнянні з тими, хто не приймав ЗГТ, ВТЕ виникала в більшості випадків у пацієнток при оральному способі застосування. В жінок, які не приймали ЗГТ, ризик виникнення ВТЕ був аналогічним. У перший рік прийому ЗГТ ризик ВТЕ був значно вищий. Комбінація оральних естрогенів або викликала тромбогенні зміни внаслідок активації коагуляції й індукування резистентності до активації протеїну-С, або ожиріння, тоді як трансдермальні форми не збільшували його. Таким чином, застосування трансдермальних форм естрогенів більш доцільне для зниження ризику ВТЕ [69].

Існують роботи, які показали позитивний вплив ЗГТ на стан ліпідного обміну в жінок, молодших за 40 років, з передчасною оваріальною недостатністю [52], який проявлявся в зниженні рівнів ЗХ, ЛПНЩ.

Серед досліджень, результати яких обговорювалися на VIII Конгресі EMAS, піднімалося питання щодо доцільності застосування ЗГТ у жінок із серцево-судинними захворюваннями, враховуючи ризик виникнення ускладнень від даної терапії (тромбогенний ефект, підвищення АТ, маси тіла). Результати не виявили змін показників факторів ризику розвитку ССЗ протягом 1 року застосування ЗГТ [52]. Таким чином, виражений позитивний ефект низькодозової ЗГТ на серцево-судинну систему чітко визначається в пацієнток молодого віку. Це дало можливість виділити "терапевтичне вікно" застосування ЗГТ.

У рекомендаціях Міжнародного товариства з вивчення менопаузи (International Menopause Society, Німеччина, 2004) сказано, що починати ЗГТ слід до початку менопаузи та продовжувати до п'яти років після неї. Призначення ЗГТ через шість та більше років від початку менопаузи вважається недоцільним та майже небезпечним.

Мінеральний обмін у кістковій тканині тісно пов'язаний з естрогенами. Підвищення рівнів естрогенів пригнічує темпи росту довгих трубчастих кісток, ущільнює їх і прискорює дозрівання скелета. Останнє зумовлено прискореним закриттям епіфізів і передчасним збільшенням центрів скостініння. При функціональній недостатності яєчників відбувається потоншення кісток одночасно зі зменшенням їх міцності, а також сповільнюється регенерація кісткової тканини [18, 26].

За даними наукової літератури встановлено, що зниження синтезу естрогенів є однією з головних причин розвитку остеопорозу в жінок [5, 16]. Процеси кісткового метаболізму забезпечуються взаємодією ряду системних гормонів і місцевих факторів, серед яких саме естрогени мають найбільш виражений антирезорбтивний ефект [55]. Остеобласти й остеокласти є "клітинами-мішенями" й мають для естрогенів високоспецифічні рецептори. Естрогени знижують активність остеокластів, зменшуючи виділення ними лізосомальних ферментів, а також пригнічують секрецію остеобластами й макрофагами остеокластстимулюю-

чих факторів, а саме: інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11. При цьому збільшується виділення ними факторів пригнічення остеокластів: інтерферону, трансформуючого фактору росту, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, опсоніну-М. Впливаючи безпосередньо на остеобласти, естрогени стимулюють їх проліферацію та диференціацію й тим самим активізують інтрамембранну осифікацію. Активуючий вплив естрогенів на енхондральну осифікацію забезпечується безпосереднім їх впливом на рецептори хондроцитів у хрящовій тканині [13]. У період менопаузи (природної чи хірургічної) в результаті зниження рівня естрогенів і збільшення кількості цитокінів, ІЛ-1 та ІЛ-6 спостерігається порушення рівноваги в процесі перебудови кісткової тканини. Підвищення активності остеокластів при естрогендефіцитних станах сприяє тому, що резорбція кістки відбувається швидше, ніж її формування, що призводить до вираженого негативного кісткового балансу, сприяє витонченню й перфорації трабекулярних пластинок, порушенню їх взаємозв'язку та істотно погіршує якість кісткової тканини, знижуючи її міцнісні характеристики [2].

Дефіцит естрогенів у постменопаузальному періоді порушує баланс між рівнями кальцію в сироватці крові, паратиреоїдним гормоном та кальцитріолом і кальцитоніном, що разом із підвищенням темпу резорбції кісткової тканини призводить до розвитку постменопаузального остеопорозу [13].

Швидкість втрати кісткової тканини збільшується після настання менопаузи. Це обумовлено дефіцитом естрогенів, що характерно для даного періоду життя [16].

Видалення яєчників у молодому віці супроводжується незворотною втратою репродуктивної функції та складними реакціями нейрон-ендокринної системи, що характеризують процес адаптації жіночого організму в умовах дефіциту статевих гормонів.

При проведенні експериментальних досліджень в Інституті геронтології АМН України було встановлено, що видалення яєчників у самок щурів лінії Вістар зрілого віку призводить до ранніх змін кісткового метаболізму, а саме: до зни-

ження рівня кальцію й лужної фосфатази в сироватці крові та прояву гістологічних ознак остеодистрофії вже через 6 тижнів після операції. Клінічні спостереження підтверджують зміни показників кісткового метаболізму, отримані в експерименті [15].

Хірургічна менопауза в жінок клімактеричного віку призводить до зміни показників кісткового ремоделювання через 9-11 місяців. У жінок, які перенесли операцію із приводу доброякісних пухлин внутрішніх статевих органів із видаленням яєчників у періменопаузальному періоді, відзначено посилення дефіциту естрогенів на тлі гіперпродукції гонадотропних гормонів, що призводить до синдрому гіпоестрогенемії, у тому числі ознак остеопорозу, впродовж першого року після операції, тоді як у випадку природної менопаузи вони виявляються через 3-5-7 років після менопаузи [26]. За даними С.В. Кренєвої та В.П. Сметник, у ранньому періоді після видалення яєчників спостерігається відносно невелике зниження мінеральної щільності кісткової тканини при високому темпі її середньорічної втрати. У віддаленому періоді, навпаки, відзначається більш виражене зниження мінеральної щільності кісткової тканини (за рахунок сумації попередніх щорічних втрат кісткової тканини) й відносно невисокий середньорічний темп її втрати [16].

Зміни кісткової тканини в жінок після передчасного видалення яєчників і в жінок із ранньою менопаузою істотно не відрізняються, що дозволяє трактувати виявлені метаболічні порушення як вторинні, обумовлені, насамперед, гіпоестрогенемією. Підкреслюється, що деструктивні морфофункціональні зміни кісткової тканини в жінок із ранньою й хірургічною менопаузою виражені більше й мають місце вже в ранньому постменопаузальному періоді (до 5 років) у порівнянні з жінками із своєчасною менопаузою [16].

Крім того, визначено, що хірургічна менопауза призводить до більш вираженого розвитку соматичної патології, ніж фізіологічна. Таким чином, на сьогодні значна увага приділяється не тільки клімактерію, але й вивченню захворювань,

які провокує менопауза, а також розробці методів корекції виявлених порушень.

Стосовно позитивного впливу ЗГТ на кісткову тканину немає значних розбіжностей у поглядах щодо доцільності її застосування в плані профілактики розвитку остеопорозу [16].

За матеріалами VIII Конгресу EMAS (2009) естрогени є препаратами вибору для лікування остеопорозу, враховуючи їх позитивний вплив на метаболізм колагену та гальмування резорбції кісток [36].

Взаємозв'язок остеопорозу та серцево-судинної патології в постменопаузальному періоді.

Важливим напрямком у сучасній науковій медицині на теперішній час є вивчення патогенетичних механізмів, які обумовлюють паралельний розвиток кардіальної патології та остеопорозу в період менопаузи [32, 42, 77]. Так, наприклад, є гіпотези про розвиток у жінок в постменопаузальному періоді остеопенічного синдрому, що обумовлено виникненням серцевої недостатності (СН) [51]. У хворих на СН розвивається тканинна гіпоксія, хронічний нереспіраторний (метаболічний) ацидоз, порушується тканинний обмін, підвищується вміст органічних кислот у крові. Крім збільшення утворення органічних кислот, причиною нереспіраторного ацидозу в цих хворих може бути недостатнє виділення та нейтралізація органічних кислот унаслідок ураження нирок і травного тракту. При нереспіраторному ацидозі знижено концентрацію бікарбонатів крові та вміст CO_2 в альвеолярному повітрі, легенева вентиляція прискорена, кислотність та концентрація аміаку в сечі підвищені. Хронічний ацидоз також є причиною вимивання кальцію з кісток [3, 24].

Частота остеопорозу в жінок із ГХ у віці 45-64 роки вища, ніж у популяції. У пацієнтів із ГХ та супутньою ІХС остеопоротичні зміни виявляються частіше, ніж у пацієнтів із ГХ без ішемічної хвороби серця. Спостерігається позитивна кореляція між ступенем остеопорозу й функціональним класом хронічної серцевої недостатності та негативна кореляція між вираженістю остеопорозу та фракцією викиду [34]. В результаті застосуван-

ня гіпотензивних препаратів знижується ризик розвитку переломів стегнової та променевої кісток [9, 16, 29, 38, 40, 47, 67].

До недавнього часу мета-аналіз показував, що товщина інтими-медії є значним предиктором інфаркту міокарда та інсульту [58]. Деякі багатоцентрові дослідження також підтверджують взаємозв'язок між товщиною інтими-медії судин та МЩКТ [82]. Однак невідомо, чи може низька МЩКТ бути предиктором більш вираженого атеросклерозу.

Взаємозв'язок атеросклеротичних процесів у стінці судин зі збільшенням тривалості менопаузи та прогресивним зниженням МЩКТ вказує на наявність спільної патогенетичної ланки між розвитком атеросклерозу та остеопорозу [30, 33, 48, 54, 65, 74, 77, 82]. За результатами деяких досліджень зроблено висновок [83], що смертність унаслідок серцево-судинних захворювань асоціюється зі зниженою МЩКТ та переломами кісток. Це можна пояснити спільністю патофізіологічних механізмів та факторів ризику.

Підвищення рівнів ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зниження рівня ЛПВЩ мають важливе значення в процесі атерогенезу та впливають на зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Багато дослідників встановили кореляцію остеопоротичних змін у постменопаузальному періоді з індексом атерогенності, ЛПНЩ та ЛПВЩ [30, 63, 73, 83].

Важливішим у теорії взаємозв'язку атеросклерозу та остеопорозу є вплив показників ліпідного профілю на виникнення остеопоротичних переломів. У теперішній час існують протиріччя щодо наявності цих кореляцій. Так, у дослідженні, проведеному в Японії, оцінювався зв'язок між рівнями ЗХ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛДНЩ, ТГ та МЩКТ у поперековому відділі хребта й наявністю переломів в анамнезі [83]. Результат показав, що рівень ЛПНЩ мав негативну кореляцію з МЩКТ на рівні променевої кістки та поперекового відділу хребта. Навпаки, рівень ЛПВЩ позитивно корелював із МЩКТ в тих же ділянках скелета. Рівень ТГ був значно нижчим у жінок з вертебральними переломами в анамнезі. Таким чином, дисліпідемія впливає на МЩКТ та

є спільним фактором, який поєднує остеопороз та атеросклероз. Причиною цього може бути те, що окислені ліпіди низької щільності можуть пригнічувати диференціацію остеобластів – $МС_3T_3-E_1$ -преостеобластів [62, 63, 79]. Також існують гіпотези про участь у цій варіації гена ферменту пароксонази-1 (PON-1), який надає антиоксидантні властивості ЛПВЩ [53].

В результаті інших досліджень [33] встановлено слабку кореляцію між показниками ліпідного профілю та МЩКТ, проте в пацієнок із вертебральними переломами в анамнезі рівень тригліцеридів був значно нижчим. Ризик перелому шийки стегнової кістки був значно вищим у жінок із прогресуючими захворюваннями серцево-судинної системи. Так, при значному атерокальцинозі МЩКТ була значно нижче на рівні всієї стегнової кістки ($p < 0,001$) та поперекового відділу хребта ($p < 0,001$). У жінок із прогресуючим атерокальцинозом спостерігалось збільшення частоти випадків вертебральних переломів та шийки стегнової кістки ($p < 0,001$). Дослідження показало, що обструкція судин внаслідок атерокальцинозу швидше, ніж рівень ліпідів та ліпопротеїдів, веде до зниження МЩКТ у ділянці шийки стегнової кістки.

Існують дослідження, які вказують на те, що частота демінералізації стегнової кістки вірогідно асоціюється із частотою атерогенезу та ризиком кардіоваскулярних подій у майбутньому [32, 57]. Аналогічні результати було отримано в проведеному в Норвегії дослідженні в 2733 жінок віком 55-74 роки протягом 6 років. Воно показало, що ризик невертеброгенних переломів був вищим у пацієнок із виявленими ехогенними включеннями на сонній артерії в порівнянні із групою з інтактними судинами [56].

Деякі дослідники відзначають, що дистальні відділи променевої кістки не можуть корелювати з показниками товщини інтими-медії судин. Відсутність кореляції пояснюють тим, що до естрогенного дефіциту більш чутлива трабекулярна кісткова тканина, ніж кортикальна. Значну асоціацію між товщиною інтими-медії та МЩКТ у жінок із тривалістю менопаузи 10 та більше років було виявлено тільки у тих,

хто не мав гіпертензії [81]. Проте, існують дослідження, в результаті яких отримали протилежні результати [37].

Механізм, що поєднує атеросклероз і остеопороз, може бути також пов'язаний з естрогенним дефіцитом та впливом цитокінів, що характерно для менопаузи. Естрогени мають велике значення в розвитку як серцево-судинної патології, так і остеопорозу. Їх вплив реалізується через вплив на цитокіни типу інтерлейкінів (IL-1, IL-6), фактор некрозу пухлини (TNF- β) та остеопротегерин. Відомо, що IL-6 стимулює остеокластогенез як через остеобласти, так і через остеокласти, що призводить до втрати кісткової маси [2, 11, 16, 28].

Деякі матричні білки (колаген I типу, протеоглікан, остеопонтин, остеоонектин, остеопротегерин) знайдені в кістках та судинних матричних компонентах середньої судинної оболонки (медії). Вони відіграють важливу роль у формуванні кісток та розвитку атеросклерозу [27, 43].

Остеопротегерин (ОПГ) - циркулюючий секреторний глікопротеїн, є представником сімейства рецепторів TNF. Його головна функція - використовувати рецептори для активації рецепторів ліганда клітинного фактору каппа-В (RANK). ОПГ протидіє викликаному RANKL остеокластогенезу, нейтралізуючи RANK, пригнічуючи резорбцію кісткової тканини й збільшуючи її масу. Таким чином, його збільшення вказує на активізацію резорбції кісткової тканини. ОПГ виконує роль специфічного рецептора активації клітинного фактора каппа В (кВ), який визначається на остеокластах і дендритних клітинах. RANK та ОПГ - початкові ланки для модуляції функції дендритних клітин, регуляції органогенезу лімфатичних вузлів та розвитку лімфоцитів. *In vitro* ОПГ з'являється під впливом розвитку та функції В-клітин, має протиапоптозний ефект, який пов'язаний з індукцією TNF [71].

ОПГ секретується ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин. Дефіцит ОПГ призводить до остеопорозу й кальцифікації ниркових артерій та аорти. Введення ОПГ може протидіяти ураженням судин в експерименті. *In vitro* ОПГ пролонгує виживання ендотеліальних

клітин, сповільнюючи апоптоз. Роль ОПГ при атеросклерозі у людей залишається невивченою [49].

Існує гіпотеза, що зміни рівня ОПГ можуть провокувати судинні захворювання людей. Оскільки ОПГ продукується клітинами серцево-судинної системи (коронарні судини, гладком'язові та ендотеліальні клітини), вважається, що він може надавати захисні властивості судинам. Порушення продукції ОПГ може бути асоційоване із захворюваннями клітин. В одному з досліджень [71] було визначено, що рівень ОПГ залежить від статі (в жінок він вище) та естрогенної насиченості.

Вважається, що протективна роль ОПГ підвищується при захворюваннях, які пов'язані з остеопорозом, та інтерпретується як антирегуляторний механізм протекції втрати кісткової маси [70]. Але досконало цей механізм залишається невивченим. Альтернативно запальний механізм та медіатори запалення (прозапальні цитокіни) можуть провокувати судинні захворювання та підвищувати рівень ОПГ. Клінічно прогресування атеросклеротичного процесу асоціюється з втратою кісткової маси в постменопаузальних жінок. Остеопороз та кальцифікація артерій часто збігаються за характером прояву, що вказує на дисбаланс у перерозподілі кальцію з переважним спрямуванням у судинну стінку, а також обидва модулюються RANK та ОПГ [46].

Надзвичайно високий інтерес у науковців до проблеми взаємозв'язку розвитку атеросклерозу та остеопорозу в менопаузі пояснюється бажанням отримати лікарські препарати, які б одночасно зменшували прояви атеросклерозу судин та підвищували МЩКТ. Існують поодинокі дані [34], що деякі препарати (бісфосфонати), які підвищують МЩКТ, здатні пригнічувати атерогенез.

У зв'язку з необхідністю корекції ранніх проявів атеросклерозу та сповільнення втрати МЩКТ перед лікарями постає проблема вибору препаратів, які б впливали на обидва патогенетичні механізми, значно покращуючи результати лікування.

Зважаючи на участь імунозапальних клітин - інтерлейкінів (IL) у процесі фор-

мування атеросклеротичної бляшки [28] та розвитку остеопорозу, препаратами вибору є статини. Їх позитивний вплив на ліпідний спектр вивчено достатньо. Інтерес викликають так звані плейотропні ефекти статинів. Серед них: здатність корегувати рівень NO (збільшення синтезу, підвищення стабільності, нормалізація чутливості ендотелію до NO), покращувати функцію ендотелію завдяки проти-запальному та антиагрегантному ефектам. Існують дані про наявність у статинів антиаритмічної дії, здатність попереджати хронічну серцеву недостатність, а також про важливу роль у профілактиці мозкових інсультів та здатність до посилення ангиогенезу й зниження ризику остеопорозу. Недослідженим залишається питання про механізми цих ефектів.

Одним із можливих механізмів дії є вплив на систему цитокінів. У дослідженнях [68, 86] доведено супресивний вплив симвастатину на IL-6 та IL-8 вже через 2 години після початку терапії. У свою чергу, інтерлейкіни стимулюють остеокластогенез [28], тому можна очікувати від них здатність гальмувати активність остеокластів. Іншими дослідниками [78] було визначено індукуючу дію симвастатину, правастатину, флувастатину на проти-запальний цитокін IL-18 моноцита людини, який впливає на остеобласти.

Пригнічуючи маркери запалення (тропонін-Т, С-реактивний протеїн) [64], симвастатин інгібує IL-1, якому властива остеокластстимулююча дія. Крім того, що підвищення IL-1 відзначається при ішемії (інфаркті міокарда), доведена його участь у розвитку атеросклеротичних пошкоджень [28]. Тому виникає гіпотеза про подвійну позитивну дію статинів на обидва механізми - розвиток атеросклерозу та остеопорозу.

Існують докази того, що застосування статинів та β -блокаторів має анаболічний ефект на метаболізм КТ та може бути потенційним терапевтичним вибором у пацієнтів, які страждають на ССЗ на тлі негативних змін МЩКТ [75]. Значне покращення ліпідного профілю та денситометричних показників відзначено при застосуванні статинів сумісно із ЗГТ [72].

Таким чином, застосовуючи статини з метою корекції дисліпідемії в жінок у менопаузі, ми, можливо, будемо досягати подвійного ефекту: гіполіпідемічного, сприяючи зниженню ризику розвитку ускладнень серцево-судинної патології, та позитивно впливати на процеси метаболізму кісткової тканини, збільшуючи її мінеральну щільність та зменшуючи ризик переломів.

Приведені в огляді дані доводять актуальність проблеми пошуку взаємозв'язку розвитку остеопорозу та серцево-судинних захворювань на тлі атеросклерозу в постменопаузальному періоді.

З метою розкриття механізму дії дисліпідемії на стан МЩКТ ми провели експериментальне дослідження впливу гіперхолестеринемії на механічні властивості кісток та вивчили взаємовідносини МЩКТ та показників ліпідного обміну.

Експериментальне дослідження впливу гіперхолестеринемії на механічні властивості кісток.

У наш час є поодинокі дані про те, що застосування атерогенної дієти в експерименті супроводжується зниженням вмісту мінеральних речовин у кістках [16], а холестерин та його метаболіти негативно впливають на функціональну активність остеобластів [79, 83]. Таким чином, підвищення вмісту холестерину в раціоні є фактором ризику розвитку остеопорозу. В літературі практично відсутні відомості про вплив підвищеного вмісту холестерину в добовому раціоні на міцність кісток.

Нами було проведено експериментальне дослідження на 70 білих щурах старечого віку з метою вивчення механічної міцності довгих кісток скелета в умовах підвищеного вмісту холестерину в раціоні. Самки щурів були у віці понад 24 місяці, масою тіла 330-360 г. У раціон тварин додавали 2,5% холестерину та 10% свинячого жиру за рахунок відповідного зменшення вмісту крохмалю [12]. Тварини контрольної групи знаходилися на стандартному раціоні [7]. Термін спостереження склав 7, 15, 30, 90 і 180 днів. Усі маніпуляції із тваринами виконувались відповідно до Правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких

використовують з експериментальною науковою метою [41].

З метою верифікації в плазмі крові визначали вміст ЗХ [23]. Для біомеханічного дослідження виділяли та скелетували плечові кістки. Біомеханічні характеристики кісток визначали при вигині на універсальній навантажувальній машині Р-0,5 зі швидкістю навантаження 0,25 мм/хв до руйнування. Розраховували питому стрілу прогину, межу міцності, модуль пружності, мінімальну роботу руйнування кістки [6].

Підвищений вміст холестерину в раціоні призводив до збільшення його концентрації в крові в тварин піддослідної групи, починаючи з 15 дня спостереження (рис. 1): вміст ЗХ у плазмі крові перевищував контрольні показники на 17,6%, 20,19%, 27,08% і 22,86% відповідно встановленому терміну експерименту.

У тварин контрольної групи під час спостереження значення межі пружності й мінімальної роботи руйнування незначно збільшувались (навіть до 90 дня) (табл. 7). До 180 дня значення межі пружності й мінімальної роботи руйнування виявляли тенденцію до зменшення, що можна вважати проявами інволюційного остеопорозу [6]. При цьому значення модуля пружності протягом спостереження зростало, що свідчить про збільшення крихкості, одночасно зі зниженням міцності кісток.

Утримання експериментальних тварин на дієті з підвищеним вмістом холестерину супроводжувалося змінами механічної пружності кісток. Так, показник модуля пружності, починаючи із 30 дня, перевищував аналогічні показники на 20,31%,

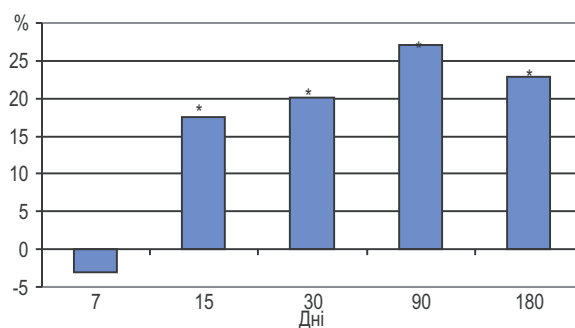


Рис. 1. Динаміка вмісту загального холестерину в плазмі крові тварин піддослідної групи залежно від тривалості експерименту (у % стосовно показників контрольної групи).

Примітка. * - достовірна різниця з контрольною групою.

28,31% та 19,95% відповідно до встановленого терміну експерименту. При цьому показники питомої стріли прогину, починаючи із 30 дня спостереження, також знижувалися в порівнянні з контрольними показниками на 19,27%, 31,60% і 10,71% відповідно до встановленого терміну експерименту (рис. 2).

Отримані зміни показників питомої стріли прогину й модуля пружності плечової кістки свідчать про збільшення жорсткості кісток як конструкції. З іншого боку, оскільки ці показники тісно корелюють зі станом органічного матриксу кісток, можна припустити наявність як якісних, так і кількісних відхилень.

Результати експерименту показали зміни показників, які відображали стан мінерального компоненту кісток – межі пружності й мінімальної роботи руйнування. Показник мінімальної роботи руйнування плечової кістки, починаючи з 15 дня ек-

Таблиця 7. Біомеханічні характеристики при випробуваннях на вигин плечової кістки білих щурів старечого віку, які отримували холестеринову дієту.

Група	Термін	Питома стріла прогину, НмкМ	Межа пружності, гПа	Модуль пружності, гПа	Робота руйнування, мДж
Інтактні	7 днів	2,42±0,08	131,12±4,45	4,38±0,25	102,32±3,31
	15 днів	2,20±0,05	138,72±4,88	4,88±0,32	103,91±1,96
	30 днів	2,28±0,05	132,07±5,32	4,83±0,27	121,53±6,08
	90 днів	2,60±0,05	137,36±1,32	4,60±0,10	115,03±3,03
	180 днів	2,43±0,15	124,54±7,62	5,06±0,15	101,15±4,58
Гіперхолестеринова дієта	7 днів	2,35±0,06	140,20±8,35	5,41±0,50	93,58±4,59
	15 днів	2,31±0,08	132,03±3,46	5,09±0,46	93,57±4,05*
	30 днів	1,87±0,14*	141,11±6,46	5,81±0,46	99,94±6,62*
	90 днів	1,78±0,06*	157,45±4,15*	5,89±0,28*	104,40±4,89
	180 днів	2,19±0,09	137,69±9,04	6,06±0,32*	87,52±5,54*

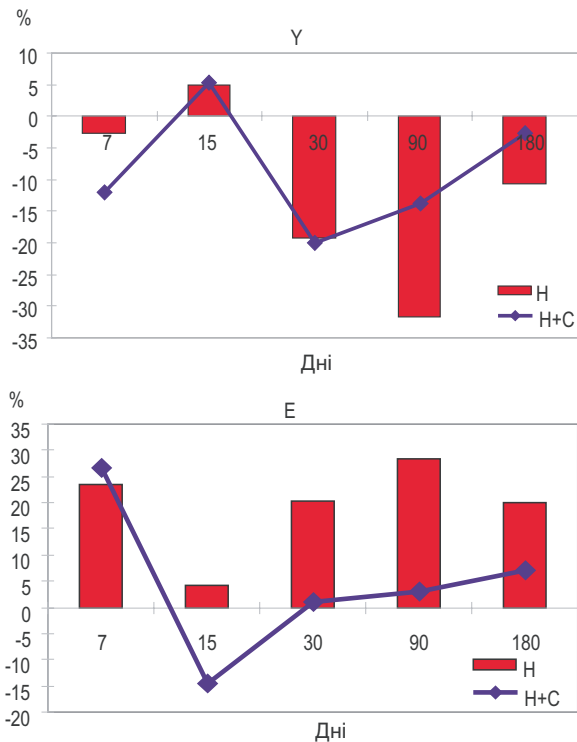


Рис. 2. Динаміка питомої стріли прогину й модуля пружності плечової кістки тварин експериментальної групи залежно від тривалості експерименту (у % стосовно показників контрольної групи).

Примітки: * - достовірна різниця з контрольною групою; Y - питома стріла прогину; E - модуль пружності.

сперименту, був меншим за контрольні показники на 9,95%, 17,74%, 9,24% і 13,47% відповідно до встановленого терміну спостереження. Це свідчить про зниження пружності деформації вигину.

Показник межі пружності, навпаки, із 30 дня перевищував аналогічні показники контрольної групи на 14,42%, 14,63% і 10,56% відповідно до встановленого терміну. Різноспрямовані відхилення мінімальної роботи руйнування й межі пружності свідчили про збільшення крихкості кісток, а також про наявність грубих якісних змін у їх мінеральному складі (рис. 3).

Отримані дані дозволили стверджувати, що тривале утримання білих щурів старечого віку на дієті з підвищеним вмістом холестерину супроводжується зниженням механічної пружності довгих кісток, а також підвищенням їх крихкості. Це виявляється в підвищенні показників мо-

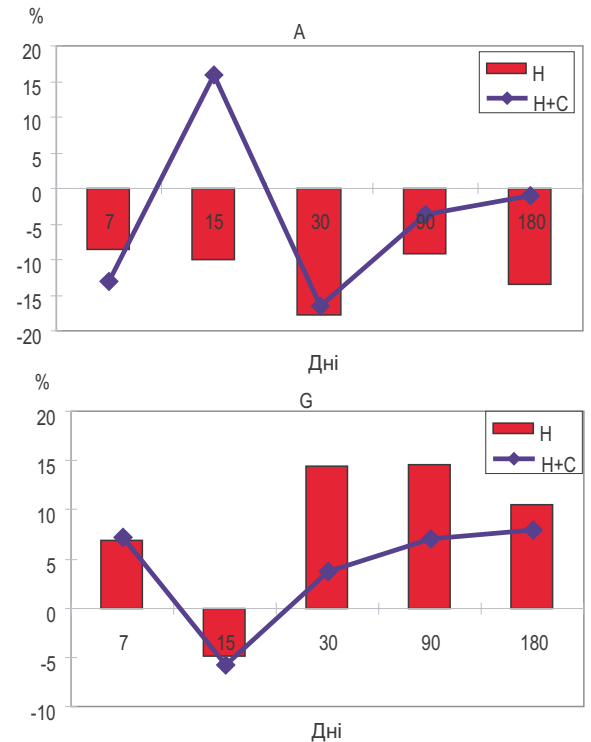


Рис.3. Динаміка мінімальної роботи руйнування й межі пружності плечової кістки тварин експериментальної групи залежно від тривалості експерименту (у % стосовно показників контрольної групи).

Примітки: * - достовірна різниця з контрольною групою; A - мінімальна робота руйнування; G - межа пружності.

дуля пружності й межі пружності при зниженні показників питомої стріли прогину та мінімальної роботи руйнування кісток, починаючи із 30 дня застосування гіперхолестеринової дієти.

Комплексна оцінка змін пружності показників кісток дозволяє припустити наявність якісних змін як у органічному, так і в мінеральному матриці кісткової тканини.

Взаємозв'язок мінеральної щільності кісткової тканини та показників ліпідного обміну.

В Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу, відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ "Інститут геронтології АМН України" було обстежено 52 жінки віком 41-82 ($63,96 \pm 9,5$) роки в пре- та постменопаузальному періоді.

Визначали біохімічні показники ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) за загальноприйнятими методиками.

Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили методом DXA на апараті Prodigy (GE DF +16430). За допомогою приладу визначали наступні параметри: МЩКТ (г/см²), показники T та Z на ділянках всього скелета (МЩКТ ВС), поперекового відділу хребта L₁-L₄ (МЩКТ ПВ), стегнової кістки (МЩКТ СК), шийки стегнової кістки (МЩКТ ШСК), вертлюга стегнової кістки (МЩКТ ВСК), променевої кістки (МЩКТ ПК), діафіза променевої кістки (МЩКТ

ДПК), ультрадистального відділу променевої кістки (МЩКТ УД).

Всіх пацієнок було розділено на групи залежно від тривалості постменопаузи (ТПМП): I група - до 10 років (n=17); II група - 10-19 років (n=17); III група - понад 20 років (n=18).

Статистичний аналіз проведений за допомогою програм "Statistica 6.0" та "Microsoft Excel".

В таблиці 8 представлені основні клінічні характеристики, показники ліпідного обміну та МЩКТ у пацієнок обстежених груп.

Вірогідно збільшувалося значення ЛПВЩ у пацієнок III групи в порівнянні з I-ою та зменшувався вміст ЛПНЩ у пацієнок III групи в порівнянні з I та II групами.

Таблиця 8. Основні клінічні, біохімічні характеристики та показники мінеральної щільності кісткової тканини залежно від тривалості менопаузи.

Показник	I група	II група	III група
n	17	17	18
Вік, роки	54,17±5,7	65,41±4,1*	71,83±7,9*, **
ТПМП, роки	4,64±2,34	14,47±3,5*	26,27±5,4*, **
ЗХ, ммоль/л	6,04±1,25	6,13±0,8	5,65±1,2
ТГ, ммоль/л	1,56±0,43	1,31±0,25*	1,42±0,7
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29±0,34	1,36±0,34	1,56±0,34*
ЛПНЩ, ммоль/л	4,27±0,93	4,09±0,8	3,24±1,2*, **
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78±0,35	0,6±0,12	0,64±0,34
МЩКТ ВС, г/см ²	1,13±0,1	1,02±0,08*	0,98±0,1*
T, SD	-0,01±1,35	-1,34±1,02*	-1,96±1,4*
Z, SD	0,34±0,9	5,43±24,6*	-0,7±1,14*
МЩКТ ПВ, г/см ²	1,1±0,21	0,98±0,14	0,97±0,14
T, SD	-0,7±1,8	-1,7±1,14	-1,8±1,2*
Z, SD	-0,05±1,48	-0,43±1,15	-0,44±1,38
МЩКТ ШСК, г/см ²	0,92±0,15	0,8±0,1*	0,73±0,12*
T, SD	-0,9±1,08	-1,7±0,8*	-2,3±0,96*
Z, SD	-0,03±0,8	-0,5±0,68	-0,68±0,93*
МЩКТ ВСК, г/см ²	0,82±0,11	0,72±0,09*	0,6±0,12*, **
T, SD	-0,29±0,98	-1,17±0,84*	-2,26±1,04*, **
Z, SD	0,26±0,84	-0,29±0,8	-1±1,01*, **
МЩКТ СК, г/см ²	0,98±0,15	0,84±0,11*	0,76±0,13*, **
T, SD	-0,23±1,15	-1,3±0,9*	-2,01±1,0*
Z, SD	0,32±0,96	-0,39±0,89	-0,66±0,97*
МЩКТ ДПК, г/см ²	0,66±0,07	0,56±0,05*	0,54±0,11*
T, SD	-0,81±1,01	-2,21±0,73*	-2,53±1,67*
Z, SD	-0,19±1,0	-0,71±0,66	-0,82±1,47
МЩКТ УД, г/см ²	0,35±0,06	0,31±0,05	0,26±0,06*, **
T, SD	-0,89±1,61	-1,73±1,42	-3,23±1,71*, **
Z, SD	-0,26±1,54	-0,51±1,23	-1,51±1,69*
МЩКТ ПК, г/см ²	0,51±0,06	0,46±0,06*	0,40±0,07*, **
T, SD	-0,86±1,27	-0,83±1,28*	-3,01±1,62*, **
Z, SD	-0,23±1,24	-0,64±1,0	-1,29±1,4*

Примітки: * – достовірна різниця в порівнянні з показниками I групи, p<0,05; ** – достовірна різниця в порівнянні з показниками II групи, p<0,05.

При аналізі стану МЩКТ відзначалося вірогідне зменшення майже всіх показників зі збільшенням тривалості постменопаузального періоду.

В таблиці 9 представлені показники, які характеризують зв'язок між МЩКТ, що вимірювалися за допомогою ДХА, та рівнем загального холестерину, отримані в результаті проведеного кореляційного аналізу в жінок залежно від тривалості постменопаузи.

В I групі виявлено вірогідні позитивні зв'язки між рівнем ЗХ та показником Z у ділянці діафіза променевої кістки ($p=0,03$), показником Z на рівні всієї променевої кістки ($p=0,03$). У II групі відзначався негативний кореляційний зв'язок рівня ЗХ із Z-показником на рівні шийки ($p=0,02$) та вертлюга ($p=0,02$) стегнової кістки; МЩКТ всієї стегнової кістки ($p=0,04$), T- ($p=0,04$) та Z-показниками ($p=0,002$). Навпаки, в III групі спостерігали вірогідні позитивні кореляційні зв'язки з T- та Z-показниками всього скелета ($p=0,02$); з МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки ($p=0,04$),

T-показником ($p=0,02$) та Z-показником діафіза променевої кістки ($p=0,04$).

Не було виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем ТГ та денситометричними показниками в групах пацієнток із тривалістю менопаузи до 10 років та 10-19 років. Навпаки, в III групі (тривалість менопаузи – понад 20 років) вміст ТГ позитивно корелював з T- ($p=0,001$) і Z-показниками ($p=0,041$) всього скелета; МЩКТ та T-показником ($p=0,001$) шийки стегнової кістки; МЩКТ ($p=0,01$) та T-показником вертлюга стегнової кістки; МЩКТ та T-показником ($p=0,001$) всієї стегнової кістки ($p=0,0001$); МЩКТ ($p=0,04$) та T-показником ($p=0,05$) діафіза променевої кістки; МЩКТ, T- та Z-показниками ($p=0,0001$) ультрадистального відділу; МЩКТ ($p=0,004$), T- ($p=0,005$) і Z-показниками ($p=0,01$) всієї променевої кістки.

В таблиці 10 представлені показники, які характеризують зв'язок між денситометричними показниками та рівнем ЛПВЩ, отримані в результаті проведеного

Таблиця 9. Кореляційний зв'язок між денситометричними показниками (ДХА) та рівнем загального холестерину залежно від тривалості постменопаузи.

Показники	I група		II група		III група	
	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P
Загальний холестерин, ммоль/л						
МЩКТ ВС, г/см ²	0,0236	0,931	-0,0189	0,943	-0,4237	0,080
T, SD	-0,0561	0,836	-0,0173	0,948	0,6887	0,002
Z, SD	-0,1740	0,519	-0,1152	0,660	0,6771	0,002
МЩКТ ПВ, г/см ²	-0,1593	0,556	-0,0665	0,800	-0,0757	0,765
T, SD	-0,1726	0,523	-0,0585	0,824	0,1454	0,565
Z, SD	-0,2229	0,407	-0,2887	0,261	-0,0094	0,971
МЩКТ ПСК, г/см ²	0,1029	0,705	-0,1983	0,445	0,4768	0,045
T, SD	0,0993	0,714	-0,2337	0,367	0,5220	0,026
Z, SD	0,0542	0,842	-0,5452	0,002	0,4206	0,082
МЩКТ ВСК, г/см ²	0,2098	0,435	-0,4620	0,062	0,1092	0,666
T, SD	0,1611	0,551	-0,4498	0,070	0,2552	0,307
Z, SD	0,1230	0,650	-0,7646	0,002	0,1641	0,515
МЩКТ СК, г/см ²	0,1111	0,682	-0,4992	0,041	0,2985	0,229
T, SD	0,1462	0,589	-0,4960	0,043	0,3787	0,121
Z, SD	0,1417	0,601	-0,7665	0,002	0,2990	0,228
МЩКТ ДПК, г/см ²	0,4628	0,071	-0,0943	0,719	0,2751	0,269
T, SD	0,3638	0,166	-0,1053	0,687	0,3233	0,191
Z, SD	0,5365	0,032	-0,1090	0,677	0,4758	0,046
МЩКТ УД, г/см ²	0,3325	0,208	0,0338	0,897	0,2426	0,332
T, SD	0,2695	0,313	0,0345	0,895	0,3140	0,204
Z, SD	0,3925	0,133	-0,0344	0,896	0,4044	0,096
МЩКТ ПК, г/см ²	0,4452	0,084	0,1652	0,526	0,1914	0,447
T, SD	0,3727	0,155	0,1618	0,535	0,2498	0,317
Z, SD	0,5195	0,039	0,1373	0,599	0,3884	0,111

Примітка. Курсивом виділені вірогідні кореляційні зв'язки.

Таблиця 10. Кореляційний зв'язок між денситометричними показниками та рівнем ЛПВЩ залежно від тривалості менопаузи.

Показники	I група		II група		III група	
	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P	Коефіцієнт кореляції	P
ЛПВЩ, ммоль/л						
МЩКТ ВС, г/см ²	-0,2029	0,451	0,0956	0,715	-0,1131	0,655
T, SD	-0,2166	0,420	0,0900	0,731	-0,3217	0,193
Z, SD	-0,3183	0,230	-0,0281	0,915	0,0339	0,894
МЩКТ ПВ, г/см ²	-0,1472	0,586	-0,0311	0,906	-0,1270	0,616
T, SD	-0,1628	0,547	-0,0234	0,929	-0,0697	0,783
Z, SD	-0,1629	0,54	-0,0592	0,821	0,2432	0,331
МЩКТ ШСК, г/см ²	-0,2360	0,379	0,0970	0,711	-0,3695	0,131
T, SD	-0,2275	0,397	0,0979	0,709	-0,3306	0,180
Z, SD	-0,2838	0,287	0,0998	0,703	0,0663	0,794
МЩКТ ВСК, г/см ²	-0,3986	0,126	-0,0005	0,999	-0,3225	0,192
T, SD	-0,4207	0,105	0,0044	0,987	-0,3092	0,212
Z, SD	-0,4806	0,060	0,1756	0,500	0,1132	0,655
МЩКТ СК, г/см ²	-0,3257	0,218	-0,0077	0,977	-0,3946	0,105
T, SD	-0,2988	0,261	-0,0256	0,922	-0,3819	0,118
Z, SD	-0,3350	0,205	0,1337	0,609	0,0996	0,694
МЩКТ ДПК, г/см ²	0,0570	0,834	0,2709	0,293	-0,4865	0,041
T, SD	0,0320	0,906	0,2832	0,271	-0,4423	0,066
Z, SD	0,1733	0,521	-0,0423	0,872	-0,1688	0,503
МЩКТ УД, г/см ²	-0,0481	0,859	-0,1138	0,664	-0,5301	0,024
T, SD	-0,0594	0,827	-0,1236	0,637	-0,5061	0,032
Z, SD	0,0171	0,950	0,0669	0,799	-0,2250	0,369
МЩКТ ПК, г/см ²	0,0584	0,830	-0,2936	0,253	-0,6007	0,008
T, SD	0,0407	0,881	-0,2790	0,278	-0,5649	0,015
Z, SD	0,1588	0,557	-0,1423	0,586	-0,2812	0,258

Примітка. Курсивом виділені вірогідні кореляційні зв'язки.

кореляційного аналізу в жінок залежно від тривалості постменопаузи.

В I і II групах вірогідних кореляцій не було визначено, тоді як в жінок III групи відзначався негативний кореляційний зв'язок з показниками МЩКТ у ділянці діафіза променевої кістки ($p=0,04$); МЩКТ ($p=0,02$) та показником Т в ділянці ультрадистального відділу променевої кістки ($p=0,03$); МЩКТ ($p=0,008$) та показником Т ($p=0,01$) у ділянці променевої кістки.

Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем ЛПНЩ та денситометричними показниками виявив вірогідні зв'язки з МЩКТ у ділянці діафіза променевої кістки ($r=0,26$; $p=0,045$) – у жінок із тривалістю постменопаузального періоду до 10 років; з показником Т на рівні всього скелета ($r=0,58$; $p=0,011$) – у жінок із тривалістю постменопаузального періоду понад 20 років. Негативний кореляційний зв'язок між рівнем ЛПНЩ та денситометричними показниками виявлено в жінок із тривалістю постменопаузи 10-19 років: з показниками МЩКТ ($r=-0,51$; $p=0,039$), Т- ($r=-0,50$; $p=0,043$) та

Z-показником ($r=-0,77$; $p=0,003$) у ділянці вертлюга; з показниками МЩКТ ($r=-0,56$; $p=0,019$), Т- ($r=-0,56$; $p=0,020$) та Z-показником ($r=-0,78$; $p=0,0002$) у ділянці всієї стегнової кістки.

Кореляційний аналіз зв'язку між рівнем ЛПДНЩ та денситометричними показниками виявив у першій групі жінок позитивну кореляцію з показником Z у ділянці вертлюга ($r=0,68$; $p=0,003$) та всієї стегнової кістки ($r=0,52$; $p=0,038$). В III групі спостерігали позитивні кореляції рівня ЛПДНЩ з показником Т на рівні всього скелета ($r=0,76$; $p=0,0001$); показниками МЩКТ ($r=0,73$; $p=0,001$) та Т ($r=0,70$; $p=0,001$) у ділянці шийки стегнової кістки; показниками МЩКТ ($r=0,58$; $p=0,012$) та Т ($r=0,64$; $p=0,005$) у ділянці вертлюга стегнової кістки; показниками МЩКТ ($r=0,74$; $p=0,0001$) та Т ($r=0,77$; $p=0,0001$) у ділянці всієї стегнової кістки; показниками МЩКТ ($r=0,85$; $p=0,0001$), Т ($r=0,86$; $p=0,0001$) та Z ($r=0,75$; $p=0,0001$) у ділянці ультрадистального відділу променевої кістки; показниками МЩКТ ($r=0,65$;

Таблиця 11. Показники ліпідного обміну, денситометричні характеристики скелета залежно від тривалості постменопаузального періоду.

Показники	I група (до 10 років)		II група (10-19 років)		III група (20 та більше років)		F	P
	M	SD	M	SD	M	SD		
n	17		17		18			
Вік, роки	54,17	5,7	65,41	4,1	71,83	7,9	36,19	<0,00001
ТПМП, роки	4,64	2,34	14,47	3,5	26,27	5,4	125,6	<0,00001
ЗХ, ммоль/л	6,04	1,25	6,13	0,8	5,65	1,2	1,08	0,3460
ТГ, ммоль/л	1,56	0,43	1,31	0,25	1,42	0,7	1,02	0,3672
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29	0,34	1,36	0,34	1,56	0,34	2,89	0,06532
ЛПНЩ, ммоль/л	4,27	0,93	4,09	0,8	3,24	1,2	5,47	0,00716
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78	0,35	0,6	0,12	0,64	0,34	1,77	0,18136
МЩКТ ВС, г/см ²	1,1	0,1	1,02	0,08	0,98	0,1	10,58	0,00016
T, SD	-0,01	1,35	-1,34	1,02	-1,96	1,4	9,86	0,000273
Z, SD	0,34	0,9	5,43	24,6	-0,7	1,14	0,85	0,435057
МЩКТ ПВ, г/см ²	1,1	0,21	0,98	0,14	0,97	0,14	2,97	0,060871
T, SD	-0,7	1,8	-1,7	1,14	-1,8	1,2	2,89	0,065265
Z, SD	-0,05	1,48	-0,43	1,15	-0,44	1,38	0,45	0,640508
МЩКТ ПСК, г/см ²	0,92	0,15	0,8	0,1	0,73	0,12	9,57	0,000318
T, SD	-0,9	1,08	-1,7	0,8	-2,3	0,96	9,38	0,000365
Z, SD	-0,03	0,8	-0,5	0,68	-0,68	0,93	2,66	0,080439
МЩКТ ВСК, г/см ²	0,82	0,11	0,72	0,09	0,6	0,12	16,26	<0,00001
T, SD	-0,29	0,98	-1,17	0,84	-2,26	1,04	17,93	<0,00001
Z, SD	0,26	0,84	-0,29	0,8	-1	1,01	8,68	0,000605
МЩКТ СК, г/см ²	0,98	0,15	0,84	0,11	0,76	0,13	13,54	0,000022
T, SD	-0,23	1,15	-1,3	0,9	-2,01	1	13,11	0,000029
Z, SD	0,32	0,96	-0,39	0,89	-0,66	0,97	4,84	0,012196
МЩКТ ДПК, г/см ²	0,66	0,07	0,56	0,05	0,54	0,11	10,41	0,000175
T, SD	-0,81	1,01	-2,21	0,73	-2,53	1,67	9,40	0,000358
Z, SD	-0,19	1	-0,71	0,66	-0,82	1,47	1,52	0,228380
МЩКТ УД, г/см ²	0,35	0,06	0,31	0,05	0,26	0,06	9,15	0,000431
T, SD	-0,89	1,61	-1,73	1,42	-3,23	1,71	9,51	0,000331
Z, SD	-0,26	1,54	-0,51	1,23	-1,51	1,69	3,38	0,042464
МЩКТ ПК, г/см ²	0,51	0,06	0,46	0,06	0,40	0,07	10,16	0,000209
T, SD	-0,86	1,27	-0,83	1,28	-3,01	1,62	9,85	0,000261
Z, SD	-0,23	1,24	-0,64	1	-1,29	1,4	3,13	0,052675

Примітка. Курсивом виділені вірогідні кореляційні зв'язки.

$p=0,003$), T ($r=0,64$; $p=0,004$) та Z ($r=0,58$; $p=0,012$) у ділянці всієї променевої кістки.

В таблиці 11 представлені біохімічні показники ліпідного обміну та денситометричні параметри DXA в жінок у постменопаузальному періоді залежно від його тривалості. Для оцінки впливу тривалості постменопаузи на структурно-функціональний стан кісткової тканини й показники ліпідного обміну використовували однофакторний дисперсійний аналіз (Anova). Відмінності в денситометричних та біохімічних параметрах між групами залежно від тривалості ПМП визначали за допомогою критерію Шеффе (Scheffe's test).

Проведений дисперсійний аналіз у жінок у постменопаузальному періоді виявив вірогідний вплив тривалості постменопаузи серед показників ліпідного обміну тільки

на зміни ЛПНЩ ($F=5,47$; $p=0,00716$). Разом з тим, збільшення тривалості постменопаузального періоду призводило до зниження практично всіх денситометричних показників: МЩКТ ($F=10,58$; $p=0,00016$) та T-показника ($F=9,86$; $p=0,000273$) на рівні всього скелета; МЩКТ ($F=9,57$; $p=0,000318$) та T-показника ($F=9,3769$; $p=0,000365$) шийки стегнової кістки; МЩКТ ($F=16,26$; $p<0,00001$), T- та Z-показників ($F=17,93$; $p<0,00001$ та $F=8,68$; $p=0,000605$ відповідно) в ділянці вертлюга стегнової кістки; МЩКТ ($F=13,54$; $p=0,000022$), T та Z показників ($F=13,11$; $p=0,000029$ та $F=4,84$; $p=0,012196$ відповідно) в ділянці всієї стегнової кістки; МЩКТ та T-показника ($F=10,42$; $p=0,000175$; та $F=9,40$; $p=0,000358$ відповідно) в ділянці діафіза променевої кістки; МЩКТ та

T-показника ($F=9,15$; $p=0,000431$ та $F=9,51$; $p=0,000331$ відповідно) в ділянці ультрадістального відділу; МЩКТ та T-показника ($F=10,16$; $p=0,000209$ та $F=9,85$; $p=0,000261$ відповідно) в ділянці всієї променевої кістки. Проте не було виявлено вірогідних відмінностей між групами стосовно МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта (L_1-L_4) ($F=2,97$; $p=0,060871$).

На рисунках 4-6 відображені криві лінійної регресії, які демонструють зв'язок між показниками МЩКТ у ділянці стегнової, променевої кісток і ЛПНЩ у жінок у постменопаузальному періоді залежно від його тривалості. В групі пацієнок із тривалістю постменопаузи до 10 років відзначалося незначне збільшення показника МЩКТ променевої кістки зі збільшенням рівня ЛПНЩ. Проте, в групі жінок із тривалістю постменопаузального періоду 10-19 років спостерігалася зворотня залежність: зі збільшенням рівня ЛПНЩ знижувалася МЩКТ у ділянці стегнової кістки. В групі із тривалістю менопаузи понад 20 років відзначалися позитивні кореляції між МЩКТ та ЛПНЩ (рис.4, 5).

Існують відмінності щодо зв'язків між показниками ліпідного обміну та денситометричними характеристиками структурно-функціонального стану кісткової тканини впродовж постменопаузального періоду. Так, у перші 10 років відзначаються слабкі взаємозв'язки між показниками, що характеризують МЩКТ та ліпідний обмін, які не можуть розглядатися як вагомі. Зі збільшенням тривалості постменопаузи (10-19 років) визначається сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХ, ЛПНЩ та МЩКТ стегнової кістки. А при тривалості постменопаузи понад 20 років показники МЩКТ майже всіх ділянок скелета позитивно корелюють з рівнями ЗХ, ТГ та атерогенними фракціями ліпопротеїдів та негативно - з ЛПВЩ.

Обговорення отриманих результатів. Аналіз впливу дисліпидемії на структурно-функціональний стан кісткової тканини в постменопаузі розглядає можливість створення алгоритмів ведення жінок у цей особливий період життя. Враховуючи спільність факторів ризику розвит-

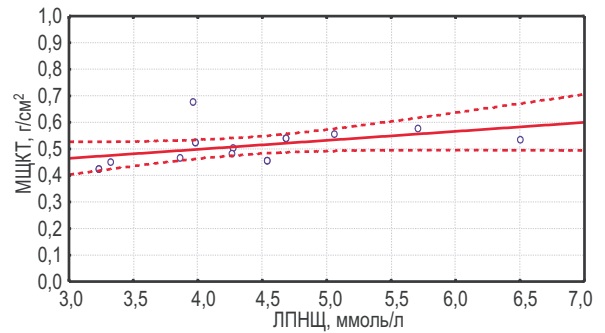


Рисунок 4. Зв'язок між МЩКТ променевої кістки та рівнем ЛПНЩ у групі жінок із тривалістю постменопаузального періоду до 10 років.

Рівняння лінійної регресії: $MЩКТ=0,47-0,04 \times ЛПНЩ$; $r=0,26$; $t=2,2$; $p=0,04$.

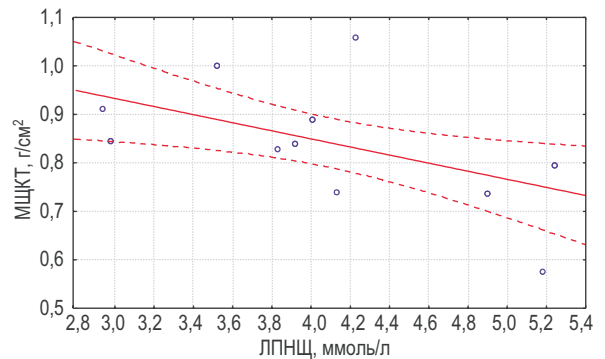


Рисунок 5. Зв'язок між МЩКТ стегнової кістки та рівнем ЛПНЩ у групі жінок із тривалістю постменопаузального періоду 10-19 років.

Рівняння лінійної регресії: $MЩКТ=1,18-0,08 \times ЛПНЩ$; $r=0,31$; $t=-2,63$; $p=0,01$.

ку серцево-судинної патології та остеопорозу в постменопаузі та наявність між ними взаємозв'язків за результатами наших як експериментальних, так і клінічних досліджень, не виникає сумнівів щодо необхідності диференційованого підходу до зниження ризику виникнення ускладнень — серцево-судинних катастроф та переломів.

Важливим у питаннях профілактики є те, що зі збільшенням тривалості постменопаузи понад 10 років спостерігаються негативні кореляційні зв'язки між ЗХ, ЛПНЩ та МЩКТ стегнової кістки, переломи якої призводять до інвалідності та передчасної смерті. В той же час, найбільш вагомими факторами розвитку атеросклерозу є підвищення рівнів ЗХ, ТГ та атерогенних ЛПНЩ зі зниженням ЛПВЩ, що

підвищує ризик виникнення фатальних кардіальних катастроф.

Слід відзначити, що результати досліджень [30, 63, 73] також виявили негативну кореляцію між ЛПНЩ та МЩКТ, а в дослідженні [83] кореляцію встановлено з МЩКТ променевої кістки та поперекового відділу хребта.

Наше дослідження виявило неоднорідність впливу змін ліпідного обміну на стан МЩКТ залежно від тривалості постменопаузального періоду. Так, з його збільшенням понад 20 років відзначаються, навпаки, позитивні кореляції між ЗХ, ТГ, ЛПДНЩ, негативна - з ЛПВЩ та МЩКТ променевої та стегнової кісток. Отримані дані вказують на появу в цей період життя жінок інших, більш вагомих механізмів зміни стану судин, ніж дисліпідемія - розвиток атероматозу та атерокальцинозу. Ці гіпотези підтверджуються дослідженнями [33], які виявили, що при значному атерокальцинозі МЩКТ була значно нижче в ділянці всієї стегнової кістки ($p < 0,001$) та поперекового відділу хребта ($p < 0,001$). В жінок із прогресуючим атерокальцинозом спостерігалось збільшення частоти випадків вертебральних переломів та шийки стегнової кістки ($p < 0,001$). Дослідження показало, що обструкція судин внаслідок атерокальцинозу швидше, ніж рівень ліпідів та ліпопротеїдів, веде до зниження МЩКТ у ділянці шийки стегнової кістки.

Практичне використання отриманих нами результатів полягає в застосуванні статинів у жінок у постменопаузальному періоді як засобів корекції дисліпідемії з метою профілактики розвитку атеросклерозу (особливо при його тривалості 10-19 років) та наступним вивченням їх впливу на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Також доцільним, на наш погляд, є вивчення впливу деяких антирезорбентів (бісфосфонатів, стронцію ранелату) на процеси атерогенезу судин.

Література

1. Багрий А.Э., Митченко Е.И. Мнение кардиологов о заместительной гормональной терапии: "за" и "против" // Здоров'я України. - 2006. - №18(151). - С.36-37.
2. Бутенко Г.М. Остеопороз и иммунная система / Проблемы остеологии. - 1999. - №3. - С.23-28.

3. Верткин А.Л., Наумов А.В., Максименкова Е.В. Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней // Лечащий врач - 2006. - №2. - С.69-72.
4. Горбась І.М., Смирнова І.П. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України // Український кардіологічний журнал. - 2006. - Спецвипуск. - С.44-47.
5. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев // К.: МОРИОН, 2006. - 160с.
6. Ковешников В.Г., Лузин В.И. Биомеханические методы исследования в функциональной морфологии трубчатых костей // Украинський морфологічний альманах. - 2003. - Том 1, №2. - С.46-51.
7. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. - Киев: Вища школа, 1983. - 383с.
8. Лупанов В.П. Безболевая ишемия миокарда у женщины в менопаузе с начальным атеросклерозом коронарных артерий // Кардиология. - 2006. - № 1. - С.19-23.
9. Марцевич С.Ю. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента лизиноприл: особенности применения в кардиологии с учетом данных доказательных исследований // Росс. кардиол. журн. - 2004. - № 3. - С. 55-57.
10. Митченко О.І. Новітні погляди на місце гормональної терапії менопаузальних розладів у жінок // Новини медицини - 2008. - №3. - С. 40-43.
11. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Терапевтический архив. - 2002. - №5. - С.80-85.
12. Одушко Н.П. Взаимосвязь изменений липидного состава сыворотки крови и субклеточных фракций печени под влиянием атерогенной диеты // Вопросы питания. - 1982. - №2. - С.52-55.
13. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. - Харьков: Золотые страницы. - 2002. - 648 с.
14. Поворознюк В.В. Вікові особливості стану губчастої кісткової тканини у жителів України: дані ультразвукової денситометрії // Журн. АМН України. - 1997. - №1. - С.127-133.
15. Поворознюк В.В. Вивчення ефективності нових біологічно активних засобів лікування остеопорозу у щурів різних вікових груп після хірургічної кастрації / Поворознюк В.В., Лузин В.І., Ульянович Н.В., Григор'єва Н.В., Дмитренко О.П. // Зб.наук. праць XII з'їзду ортопедів-травматологів України (Донецьк, 12-14 вересня 2001). - Донецьк, 2001. - С.299-301.
16. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. - К., 2004. - 356 с.

17. Поворознюк В.В. Григор'єва Н.В. Особливості тілобудови, менструальної функції та структурно-функціонального стану кісткової тканини в жінок у постменопаузальному періоді з переломами Колліса // Травма. - Донецьк, 2006. - Том 7, №3. - С.407-410.
18. Поворознюк В.В. Инволюционный остеопороз: механизмы развития, клиника, диагностика, профилактика и лечение // Новости науки и техн. Сер. мед. вып. геронтол. гериатр. - ВИНТИ, 1998. - №1. - С.3-24.
19. Поворознюк В.В. Остеопороз - проблема XXI сторіччя / Мистецтво лікування. - 2005. - №10. - С.37-40.
20. Поворознюк В.В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Автореф. дис. ... д.м.н. / МОЗ України. Укр. ін-т травматології та ортопедії. - К., 1998. - 480с.
21. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Европейское общество гипертензии и европейское общество кардиологов. Милан. 2007. - 83с.
22. Резников А.Г. Современные представления о менеджменте менопаузы // Новини медицини - 2008. - №5. - С. 73-80.
23. Рыженков В.Е. Оценка некоторых моделей экспериментальной дислипидемии при изучении веществ гиполлипидемического действия / В.Е. Рыженков, А.М. Чистякова, Ю.В. Фролова и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1994. - №4. - С. 33-36.
24. Серкова В. Роль цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности: новые аспекты патогенеза и лечения / Діагностика та лікування XXI століття. - 2004. - №6. - С. 65-67.
25. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия климактерических нарушений, современное состояние проблемы // Здоровье женщины. - 2003. - №4(16). - С.5-9.
26. Татарчук Т.Ф., Поворознюк В.В. Замісна гормональна терапія у профілактиці та лікуванні постменопаузального остеопорозу // Лікування та діагностика. - 2000. - №1. - С.62-67.
27. Хьюстон М. Сосудистая биология в клинической практике. - Львов: "Видавництво Мс". - 2007. - 166с.
28. Чуклин С.Н., Переяслов А.А. Интерлейкины - Львов: Лига-Пресс. - 2005. - С.9-34.
29. Ярема Н.І., Рудик Б.І. Мінеральна щільність кісткової тканини і атерогенність ліпідів у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 5. - С. 42-45.
30. Adami S., Braga V. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men // Calcif Tissue Int. - 2004. - Vol. 74(2). - P. 136-142.
31. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures / O.Johnell., J.A. Kanis. // Osteoporos Int. - 2006. - Vol.17. - P.1726-1733.
32. Bagger Y.Z., Rasmussen H.B. Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? // Osteoporos Int. - 2007. - Vol.18. - P.505-512.
33. Bagger Y.Z., Tanko L.B. Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at the hip // J Intern Med. - 2006. - Vol. 259(6). - P.598-605.
34. Baldini V., Mastropasqua M. Cardiovascular disease and osteoporosis // J Endocrinol Invest. - 2005. - Vol.28. - P. 69-72.
35. Berdah J., Amah G. Sex and cardiovascular risk factors // Maturitas. - 2009. - Vol.63. - P. 55.
36. Brincat C., Calleja-Agius J. Vertebral body quality, effect of HRT and fracture prevention in osteoporosis // Maturitas. - 2009. - Vol.3. - P.14.
37. Brownbill R.A., Illich J.Z. Lipid profile and bone paradox: higher serum lipids are associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. // J Womens Health. - 2006. - Vol. 15 - P.261-270.
38. Chakko S., Mulingtapang R.F. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease // Amer. Heart J. - 1993. - Vol. 126. - P. 1364-1372.
39. Dyren. A., Obst. C. Left ventricular hypertrophy - impact of menopausal hormone therapy? // Maturitas. - 2009. - Vol.63. - P.57.
40. Edling O., Bao G. Moexipril, a new angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitor: pharmacological characterization and comparison with enalapril // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1995. - Vol. 275. - P. 854-863.
41. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
42. Farhat G.N., Strotmeyer E.S. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging and body composition study // Calcif. Tissue Int. - 2006. - Vol.79. - P.1-2-111.
43. Farlane M., Muniyappa R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? // Bone. - 2004. - Vol.34(3). - P.432-42.
44. Grodstein F., Manson J.E. Hormone therapy and coronary heart disease; the role of time since menopause and age at hormone initiation // J Women's Health. - 2006. - Vol.15. - P.35-44.
45. Haines G. Differences in cardiovascular risk factors between postmenopausal chinese and australian women / Maturitas. - 2009. - Vol.63. - P. 57.
46. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies // QJM - 2005. - Vol 98. - №7. - P.467-484.
47. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. - 1996. - Vol. 17. - P. 354-381.
48. Hofbauer L.C., Brueck C.C. Vascular calcification and osteoporosis- from clinical observation towards

- molecular understading // *Osteoporosis Int.* - 2007. - Vol.18. - P.251-259.
49. Hofbauer L.C., Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? // *Lancet.* - 2006. - Vol.358. - P.257-259.
 50. Hsia J., Lander R.D. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. The Women's Health Initiative // *Arch Intern Med.* - 2006. - Vol.166. - P.357-65.
 51. Isidori A.M., Giannetta E. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis // *J.Endocrinol Invest.* - 2005. - Vol.28(10). - P.73-79.
 52. Ivanisevic S., Vujovic D. Effects of therapy on estrogen-progestagens on lipid profile and hormone status of women with premature ovarian failure // *Maturitas.* - 2009. - Vol. 63. -P. 58.
 53. Jamada Y., Ando F. Association of polymorphism of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese // *J Hum Genet.* - 2003. - Vol.48. - P.469-475.
 54. John R., Candace M. Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio family // *Calcif Tissue Int.* - 2007. - Vol.81. - P.430-441.
 55. Johnson R., Sweeney M. Debate: The potential role of estrogen in the prevention of disease in women after menopause // *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine.* - 2000. - Vol.1(3). - P.139-142.
 56. Jorgensen L., Joakimsen O. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study // *Calcif Tissue Int.* - 2006. - Vol.79(4). - P.207-13.
 57. Kado D.M., Browner W.S. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study // *J.Bone Miner Res.* - 2000. - Vol.15(10). - P.1974-1980.
 58. Lorenz M.W., Markus H.S. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* - 2007. - Vol.115. -P.459-467.
 59. Marketou M., Zacharis F. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects // *Angiology.* - 2006. - Vol.57(2) - P.211-218.
 60. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures / Marshall D., Johnell O., Wedel H. // *Br.Med.J.* - 1996. - Vol.312. - P.1254-1259.
 61. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases / Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et.al // *TIRE-A-PART.* - 2008. - Vol. 19. - P.399-428.
 62. Parhami F., Mody N. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells // *J Bone Miner Res.* - 2002. - Vol.17(11). - P.1997-2003.
 63. Parhami F., Morrow A.D. Lipid oxidation products have opposite effect on calcifying vascular cell and bone cell differentiation in osteoporotic patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 1997. - Vol.17. - P.680-687.
 64. Pascual D., Arribas J. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery // *Ann Thorac Surg.* - 2006. - Vol.81(1). - P.78-83.
 65. Pennisi P., Signorelli S.S. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels // *Osteoporosis Int.* - 2004. - Vol.15. - P.389-395.
 66. Pines A. Individual cardiovascular risk assessment and reduction strategies // *Maturitas.* - 2009. - Vol.63. - P.12.
 67. Pruss D.I., Stimpel M. For Investigators of the MADAM-program. Blood pressure response and safety profile of moexipril and nitredipine in postmenopausal hypertensive women // *Hypertension.* - 1997. - Vol. 29. - P. 844.
 68. Sakoda K., Yamamoto M. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells // *J Dent Res.* - 2006. - Vol.85(6). - P.520-523.
 69. Scarabin P. Can we avoid venous thromboembolism risk with hormone therapy? // *Maturitas.* - 2009. - Vol.63. - P.11.
 70. Schoultz E., Afrai K. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2004. - Vol. 89(9). - P.4246-4253.
 71. Schoppet M., Sattler A. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2003. - Vol.88 - №3. - P.1024-1028.
 72. Seed M. The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women // *Cleve Clin J Med.* - 2002. - Vol.9(4). - P.277-278.
 73. Solomon D.H., Avorn J. Lipid levels and bone mineral density // *Am J Med.* - 2005. - Vol.118(12). - P.1414.
 74. Tamaki J., Iki M. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: The Japanese population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study // *Osteoporosis Int.* - 2009. - Vol.20. - P.53-60.
 75. Taguchi M., Takeuchi Y. Anabolic effects of statin and beta-blocker on bone metabolism // *Clin Calcium.* - 2004. - Vol.14(2). - P.302-307.
 76. Tanko L.B., Bagger Y.Z. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women // *Calcif.Tissue Int* - 2003. - Vol.73. - P.15-20.
 77. Tanko L.B., Christiansen C. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women // *JBMR.* - 2005. - Vol.20. - P.1012-1920.
 78. Tikiz C., Unlu Z. The effect of simvastatin on serum cytokine levels and bone metabolism in postmenopausal subjects: negative correlation between TNF-alpha and anabolic bone parameters // *Bone Miner Metab.* - 2004. - Vol.22(4). - P.365-371.
 79. Tintut Y., Morony S. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cel ex vivo //

- Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2004. - Vol.24(2). - P.10.
80. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effect of conjugated estrogen on postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA* - 2004. - Vol.291. - P.1701-12.
81. *Uyama O., Yoshimoto Y.* Bone exchanges and carotid atherosclerosis in postmenopausal women // *Stroke*. - 1997. - Vol.28. - P.1730-1732.
82. *Yamada S., Inaba M.* Associations between physical activity, peripheral atherosclerosis and bone status in healthy Japanese women // *Atherosclerosis*. - 2006. - Vol.188. - P.196-202.
83. *Yamaguchi T., Sugimoto T.* Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women // *Endocr J.* - 2002. - Vol.49(2). - P.211-217.
84. *Weiner M.G., Barnhart K., Xie D.* Гормональная терапия и ишемическая болезнь сердца у молодых женщин // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. - 2008. - №1. - С.119.
85. World Health Organization. Prevention of cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva. - 2007.
86. *Zineh I., Luo X.* Modulatory effects of atorvastatin on endothelial cell-derived chemokines, cytokines, and angiogenic factors // *Pharmacotherapy*. - 2006. - Vol. 26(3). - P.333-340.