

7. Stuchebnikov, V. M., Peskov, A. B., Nikolajchuk, O. L., Vas'kov, Ju. N., Bushuev, N. A. (2009). Pat. RF № 2344750. Sposob monitoringa temperatury tela cheloveka i ustrojstvo dlja ego osushhestvlenija. MPK A 61 B 5/00, G 01 K 5/00. declared: 13.06.2007; published: 27.01.2009, Byul. № 4.

8. Parosochkina, V. V. (2005). Pat. Ukrai'ny № 10838. Prystrij dlja kontrolju zminy temperatury tila. MPK A61B 5/01, H05B 1/02. № u200507508; declared: 28.07.2005; published 15.11.2005, Byul. № 11.

9. Sazonov, A. I., Zirjukin, P. A., Zubarev, S. S. (2016). Razrabotka ustrojstva dolgovremennogo monitoringa temperatury tela cheloveka. Sankt-Peterburg: Universitet ITMO, 117.

10. Myhajlusov, R. M., Kovalenko, N. O., Romajev, S. M., Svyrydenko, L. Ju. (2016). Pat. Ukrai'ny № 107976U. Prystrij dlja monitoryngu temperatury tila biologichnyh ob'ektiv. MPK A61V5/01, G01K 7/02. № u201600117; declared: 04.01.2016; published 24.06.2016, Byul. № 12.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Ромаєв С. Н.
Дата надходження рукопису 23.05.2016*

Михайлузов Ростислав Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра эндоскопии и хирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176

E-mail: mihailusov1@ukr.net

УДК 618.173–021.68:616.71–007.234]:616.12–005.4]–06:[616.1–073.43+616– 018.4–008]–055.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА ЗМІНИ МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

© Н. С. Михайловська, І. О. Стецюк, О. О. Зеленіна, О. В. Нікітюк

Досліджено стан серцево-судинного ремоделювання та зміни маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця та остеопенічним синдромом. Встановлено зростання рівня кісткових біомаркерів та їх взаємозв'язок з параметрами кардіо-васкулярного ремоделювання, збільшення товщини комплексу інтима-медія сонних артерій, більш частий розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка, кальцинозу клапанів серця і великих судин

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, постменопаузальний остеопороз, остеопротегерин, остеокальцин, гомоцистеїн, взаємозв'язок

The coronary artery disease is the one of most urgent problems of modern cardiology as well as the problem of osteoporosis. The aim of research was to study the features of cardiovascular remodeling and bone tissue metabolism markers changes in women with coronary artery disease, associated with postmenopause osteoporosis.

Methods of research. There were examined 78 women in postmenopause period with coronary artery disease (CAD): 1 group (comparison) – 19 women with CAD and normal indices of the bone tissue mineral density (BTMD); 2 group – 27 women with CAD and osteopenia; 3 group – 32 women with CAD and osteoporosis; the control group – 12 conventionally healthy women of corresponding age. With the help of ultrasound densitometry, echocardiography and immune-enzyme analysis the state of bone tissue mineral density, structural-functional state of heart and level of bone remodeling biomarkers were studied.

Results. It was revealed, that CAD clinical course on the background of osteopenic syndrome is characterized with rise of bone remodeling markers level, increase of carotid arteries intima-media thickness, more often development of diastolic dysfunction, calcification of heart valves and big vessels, the correlations between the osteoprotegerin, osteocalcin, homocysteine levels and cardiovascular remodeling parameters were established.

Conclusions. For women in postmenopause period with coronary artery disease, comorbid with osteoporosis is typical the rise of bone metabolism markers (osteoprotegerin, osteocalcin) levels and endothelial dysfunction (homocysteine) that not only reflect the state of bone tissue but also take part in cardiovascular remodeling

Keywords: coronary artery disease, postmenopause osteoporosis, osteoprotegerin, osteocalcin, homocysteine, interconnection

1. Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є одними з основних причин ранньої інвалідизації і передчасної смертності в більшості країн світу [1, 2]. У

структурі смертності населення від ССЗ перше місце посідає ішемічна хвороба серця (ІХС) [2].

В останні роки поряд з нею особливого медико-соціального значення набула проблема остеопоро-

зу, що пов'язано з його наслідками: нетравматичними переломами хребта і трубчастих кісток, що є істотним чинником зростання захворюваності, інвалідизації та смертності у пацієнтів старшої вікової групи [3].

На сьогодні доведена наявність взаємозв'язку між остеопорозом (ОП) та ІХС у жінок в постменопаузальному періоді, оскільки менопауза є не тільки доведеним фактором ризику прогресування атеросклерозу, але і одним з основних чинників порушень мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [3].

Результати наукових досліджень переконливо свідчать про те, що при остеопорозі, як і при атеросклерозі, відбуваються подібні процеси, кісткова та судинна тканина мають ряд спільних морфологічних та молекулярних властивостей [4]. Встановлено, що деякі ключові білки кісткового обміну можуть брати участь у патогенезі атеросклерозу: остеокальцин, кістковий морфогенний білок, матриксний Gla-білок, остеоонектин, сіалопротейн, остеопонтин та інші можуть виявлятися в компонентах судинного матриксу, а при прогресуванні атеросклерозу концентрація деяких з них може суттєво збільшуватися [4].

За даними В. Sinnott та співавт. ступінь кальцифікації коронарних артерій мав зворотній зв'язок з мінеральною щільністю кісткової тканини у жінок в постменопаузальному періоді [5]. Розвиток остеопорозу викликає зміни не лише в межах судинної стінки, але і сприяє розвитку кальцифікації клапанів серця. Дані багатьох вчених вказують на схожість процесу кальцинування аортального клапану з процесом остеогенезу [5]. Н. J. Willens (2007) довів, що кальцифікація мітрального кільця є універсальним предиктором серцевої смерті, незалежно від інших факторів ССЗ [6]. Іншими авторами відмічено зростання частоти кальцифікації аорти у жінок з остеопоретичними переломами, виразність якої корелювала зі зниженням МЩК [7].

Кальцифікація позаклітинної речовини є комплексним і багатофакторним процесом, що відбувається під впливом матриксних протеїнів і регулюється інгібіторами і активаторами кальцифікації і формування кісток [4]. Серед цих протеїнів найважливішу роль мають біомаркери кісткового ремоделювання: остеопротегерин, що виступає в ролі інгібітора ектопічної кальцифікації у хворих на ішемічну хворобу серця [7, 8]; остеокальцин, підвищений рівень якого виявляється в атеросклеротичних бляшках [9]; гомоцистеїн, зростання рівня якого не тільки індукує розвиток ендотеліальної дисфункції, але і викликає зниження рівня мінеральної щільності кісткової тканини [10].

Тому дослідження ролі вказаних біомаркерів у процесі серцево-судинного ремоделювання є досить актуальним.

2. Обґрунтування дослідження

На сьогодні результати досліджень, присвячених взаємозв'язку ішемічної хвороби серця

з порушеннями МЩКТ, досить суперечливі. Так, поряд з роботами, в яких було показано, що зниження МЩКТ є предиктором кардіоваскулярних подій [7], існує ряд досліджень, в яких подібний зв'язок не виявлявся. Деякими авторами відзначався зв'язок між ОП і розвитком атеросклерозу, зокрема між зниженням показників МЩКТ і депонуванням кальцінатів в аорті [7, 11], утворенням атеросклеротичних бляшок в коронарних артеріях [7, 12]. Але існує чимало робіт, де подібний зв'язок виявити не вдалося [13].

Одним з нових наукових напрямків є дослідження рівня біомаркерів кісткового ремоделювання, які не тільки регулюють процес мінералізації кісткової тканини, але і відіграють значну роль в прогресуванні атеросклеротичного процесу, розвитку ендотеліальної дисфункції, сприяють виникненню осередків ектопічної кальцифікації, серцево-судинному ремоделюванню. До них відносяться остеопротегерин, остеокальцин та гомоцистеїн [8–10]. Однак, на даний момент не існує даних щодо взаємозв'язку зазначених маркерів зі структурно-функціональним станом серця та судин, мінеральною щільністю кісткової тканини у хворих на ІХС жінок в постменопаузальному періоді, що спонукає проведення всебічних клінічних досліджень у цьому напрямку.

3. Мета роботи

Дослідити особливості серцево-судинного ремоделювання у взаємозв'язку зі змінами маркерів метаболізму кісткової тканини у жінок з ішемічною хворобою серця, асоційованою з постменопаузальним остеопорозом.

4. Матеріали і методи дослідження

До поперекового аналітичного дослідження були включені 78 жінок з діагнозом ІХС: стенокардія напруги II–III функціонального класу ФК (середній вік $64,59 \pm 1,02$ років, середня тривалість постменопаузального періоду $15,65 \pm 3,50$ років). Дослідження проведено на базі кардіологічного відділення та діагностичного центру «Здоров'я» навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького державного медичного університету» (директор – професор Кривенко В. І.).

Критерії включення в дослідження: наявність верифікованої (задокументованої) стабільної стенокардії напруги II–III ФК; тривалість постменопаузального періоду у жінок більше 5 років. Критерії виключення: хворі з деякою ендокринною патологією (гіпогонадизм, цукровий діабет, гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз, акромегалія, гіперпролактинемія, гіперкортицизм) і захворюваннями, що індукують розвиток вторинного остеопорозу, хворі з тяжкою хронічною соматичною патологією, а також інші захворюваннями серцево-судинної системи, крім стабільних форм ішемічної хвороби серця.

Для оцінки ступеня порушення мінеральної щільності кісткової тканини використовували метод ультразвукової остеоденситометрії на апараті «Omnisense 7000» з використанням датчиків для фаланги пальця, променевої і великогомілкової кістки. Діагностика остеопорозу здійснювалася відповідно до критеріїв WHO. Ступінь порушення МЩКТ оцінювалася за T-критерієм (величина стандартних відхилень – SD від середніх значень «пікової кісткової маси»): зниження МЩКТ до – 1 SD розцінювалося як норма, від –1 до –2,5 – остеопенія, більш –2,5 – остеопороз. Даний метод обраний у зв'язку з його зручністю та простотою для скринінгової діагностики порушень МЩКТ.

В залежності від ступеня порушень МЩКТ хворі були розподілені на 3 групи: 1 група (порівняння) – 19 жінок з ІХС і нормальними показниками МЩКТ (середній вік 63,05±2,15 років, ІМТ 33,60±1,68 кг/м²); 2 група – 27 жінок, хворих на ІХС з остеопенією (середній вік 65,22±1,51 років, ІМТ 33,48±1,22 кг/м²); 3 група – 32 жінки з ІХС з остеопорозом (середній вік 70,00±1,71 років, ІМТ 29,14±0,78 кг/м²). Групи були співставлені за віком, індексом маси тіла, та характером супутніх захворювань. Контрольну групу склали 12 умовно здорових жінок, співставлених за віком (середній вік 53,29±2,29 років, ІМТ 33,02±1,57 кг/м²). Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле: $I = m/h^2$, де m – маса тіла в кілограмах, h – зріст в метрах; одиниці виміру – кг/м².

Всім пацієнтам проводили комплексне обстеження, що включало: клінічну оцінку – збір скарг та анамнезу, фізикальне дослідження, Сіетлівській опитувальник якості життя у пацієнтів зі стабільною стенокардією для оцінки об'єктивних і суб'єктивних проявів ІХС; алгоритм FRAX для оцінки 10-річного ризику розвитку остеопорозних переломів; біохімічне дослідження з визначенням рівнів фібриногену, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої та низької щільності за допомогою набору реактивів BIOLATEST компанії PLIVA-Lachema ферментним методом, рівень ліпопротеїдів низької щільності розраховували за формулою Friedewald.

Усім хворим проводили дослідження рівня остеокальцину (набір реактивів фірми Bender MedSystems GmbH, Австрія), остеопротегерину (набір реактивів фірми Immudiagnostic systems limited, Англія), гомоцистеїну (набір реактивів фірми Axis-Shield Diagnostics Ltd., Англія) за допомогою імуноферментного методу на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (директор – професор Абрамов А. В.).

Двовимірну ехокардіоскопію і імпульсно-хвильову доплерографію проводили за допомогою ультразвукового сканера «Esaote MyLab 50 Xvision», датчик PA230E за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій ASE/EAE (2011 р.). Кількісна та якісна характеристика стану комплексу інтіма-медіа (КІМ) сонних артерій оцінювалася за

допомогою ультразвукової візуалізації в В-режимі. Збільшення товщини комплексу інтіма/медіа (ТІМ) більше 0,9 мм розглядалося в якості маркера атеросклеротичного ураження судин.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000.

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики за допомогою програми «Statistica 6.0» (Stat Soft Inc, США), IBM SPSS Statistics (Version 22) за загальноприйнятою методикою. Характер розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі описова статистика наведена у вигляді $M \pm m$ (де M – середнє, m – помилка середнього), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і межквартильного розмаху, $Me (Q_{25} - Q_{75})$. Для порівняння груп хворих з нормальним розподілом даних використовували t-критерій Стьюдента, при ненормальному – критерій Манна-Уїтні. Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 . Для визначення характеру і сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Пірсона або Спірмана в залежності від характеру розподілу даних. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Нами була проведена УЗД – денситометрія у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС та виявлено зниження показників, що характеризують МЩКТ та підвищення ризику розвитку остеопорозних переломів. Особливо виражені зміни спостерігались в групі жінок з ІХС та остеопорозом (табл. 1).

Дані таблиці відображають результати проведення ультразвукової остеоденситометрії з використанням датчиків для фаланги пальця, променевої і великогомілкової кістки у жінок, хворих на ІХС, що увійшли у дослідження. Також наведені дані про можливий 10-річний ризик розвитку остеопорозних переломів у обстежених осіб, обчислений за допомогою алгоритму FRAX.

При дослідженні процесів кісткового ремоделювання у хворих на ІХС та їх порівнянні зі здоровими особами нами було виявлено достовірне підвищення рівня кісткових біомаркерів у групах жінок, хворих на ІХС та порушенням МЩКТ. Рівні біомаркерів кісткового ремоделювання представлено в табл. 2.

Результати, вказані в табл. 2, відображають рівні остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну в сироватках крові, отриманих в групах жінок, хворих на ІХС з різним станом МЩКТ та у жінок контрольної групи.

Таблиця 1

Показники денситометрії у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, в залежності від ступеня порушень МЩКТ, М±m

Показник, одиниці виміру	ІХС (n =19)	ІХС+остеопенія (n=27)	ІХС+остеопороз (n=32)
Т-критерій phalanx, SD	-0,19±0,17	-1,32±0,18***	-2,20±0,19***
Т-критерій radius, SD	-0,38±0,29	-1,69±0,16***	-3,10±0,22***
Т-критерій tibia, SD	0,15±0,18	-0,67±0,22**	-1,50±0,32***
Z-критерій phalanx, SD	1,46±0,24	0,35±0,20***	-0,18±0,20***
Z-критерій radius, SD	1,25±0,39	-0,09±0,17**	-1,22±0,26***
Z-критерій tibia, SD	1,85±0,34	0,86±0,23**	0,10±0,33***
Ризик переломів phalanx, %	4,25±0,59	9,06±1,00***	21,12±1,89***
Ризик переломів radius, %	7,36±0,9	12,47±0,89**	26,79±2,36**
Ризик переломів tibia, %	10,8±0,69	12,00±0,79	17,35±1,62**

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідність відмінностей у порівнянні з хворими на ІХС без порушень МЩКТ

Таблиця 2

Рівень біомаркерів кісткового ремоделювання у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, в залежності від ступеня порушень МЩКТ, Ме (25;75)

Показник, одиниці виміру	Контроль-на група (n=11)	ІХС (n=19)	ІХС+остеопенія (n=27)	ІХС+остеопороз (n=32)
Остеокальцин, нг/мл	14,24 (12,54; 17,12)	15,66 (12,75; 18,04)	16,55 (9,95; 25,51) #*	17,02 (14,30; 30,26) #**
ОстеопроTEGERИН, пг/мл	216,85 (170,58; 231,35)	221,69 (213,40; 232,74)	227,9 (196,82; 241,02) #	231,01 (204,42; 247,24) #
Гомоцистеїн, моль/мл	11,08 (9,23; 14,97)	11,18 (10,03; 12,83)	12,01 (10,26; 14,48)	14,38 (13,53; 20,09) #**

Примітка: # – p<0,05 – вірогідність відмінностей у порівнянні зі здоровими особами; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – вірогідність відмінностей у порівнянні з хворими на ІХС без порушень МЩКТ

Дослідження ТІМ сонних артерій у групах жінок, хворих на ІХС виявило збільшення товщини комплексу інтима-медіа, особливо виражене в групі з поєднанням ІХС та остеопорозу.

Результати дослідження товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій (ЗСА) у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, в залежності від ступеня порушень МЩКТ наведені на рис. 1.

При проведенні Ехо-КС у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС з порушенням МЩКТ було виявлене збільшення частоти розвитку діастолічної дисфункції ЛШ.

Частоту розвитку діастолічної дисфункції ЛШ за даними Ехо-КС у жінок з ІХС в залежності від наявності порушень МЩКТ наведена на рис. 2.

З метою вивчення особливостей серцево-судинного ремоделювання у хворих на ІХС також була визначена наявність або відсутність кальцинозу клапанів серця та великих судин, що дозволяє говорити

про збільшення частоти розвитку ектопічної кальцифікації у хворих на ІХС з порушеннями МЩКТ.

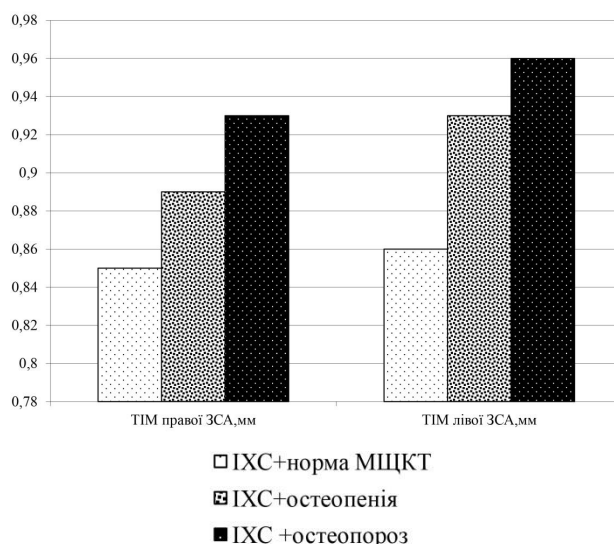


Рис. 1. Товщина комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій (ЗСА) у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, в залежності від ступеня порушень МЩКТ

Частота розвитку кальцинозу клапанів і великих судин за даними Ехо-КС у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, в залежності від наявності порушень МЩКТ наведено на рис. 3.

З метою більш детального аналізу процесів кальцифікації серця та судин у хворих на ІХС жінки, включені у дослідження, були додатково розподілені на підгрупи в залежності від ступеня виразності кальцинозу, що дозволило виявити збільшення доли пацієнток, що мають кальциноз 2 і більше клапанів у групі хворих з ІХС та остеопорозом.

Ступінь виразності кальцинозу клапанів і великих судин за даними ЕхоКС у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, в залежності від наявності порушень МЩКТ наведено на рис. 4.

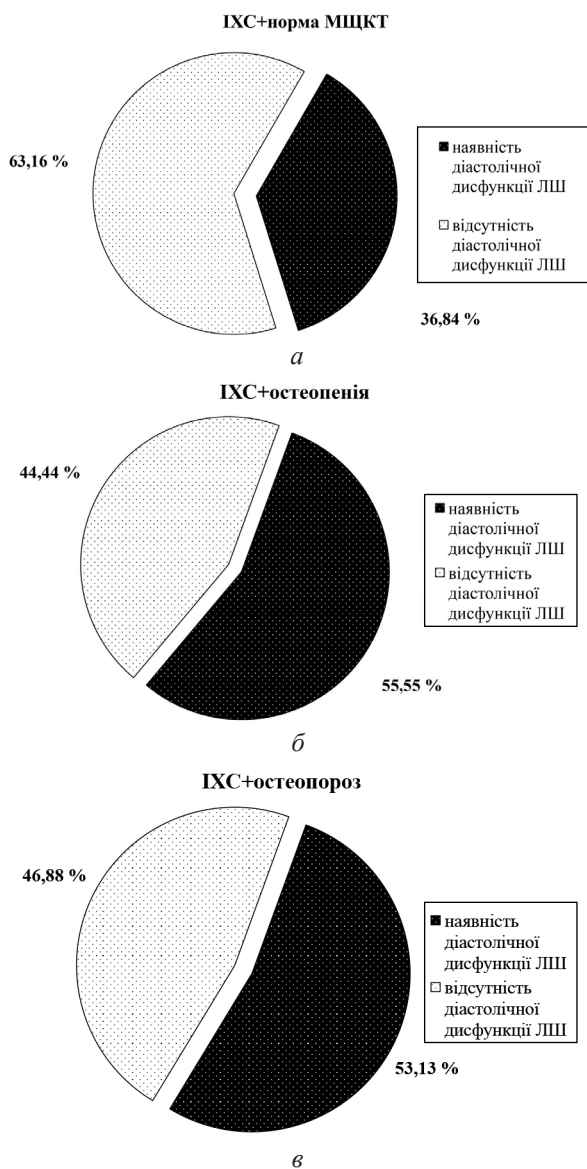


Рис. 2. Частота розвитку діастолічної дисфункції ЛШ у жінок, хворих на ІХС в залежності від ступеня порушення МЦКТ за даними ЕхоКС: а – група жінок з ІХС та нормальними показниками МЦКТ; б – група жінок з ІХС та остеопенією; в – група жінок з ІХС та остеопорозом

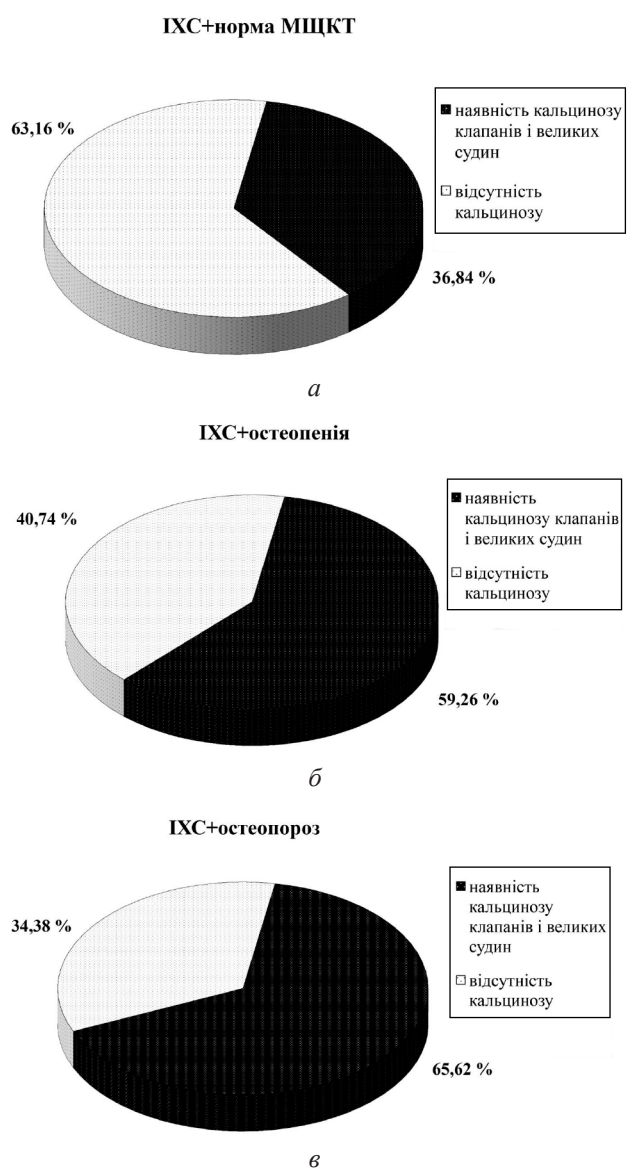


Рис. 3. Частота кальцинозу клапанів серця і великих судин у хворих на ІХС в залежності від ступеня порушення МЦКТ за даними ЕхоКС: а – група жінок з ІХС та нормальними показниками МЦКТ; б – група жінок з ІХС та остеопенією; в – група жінок з ІХС та остеопорозом

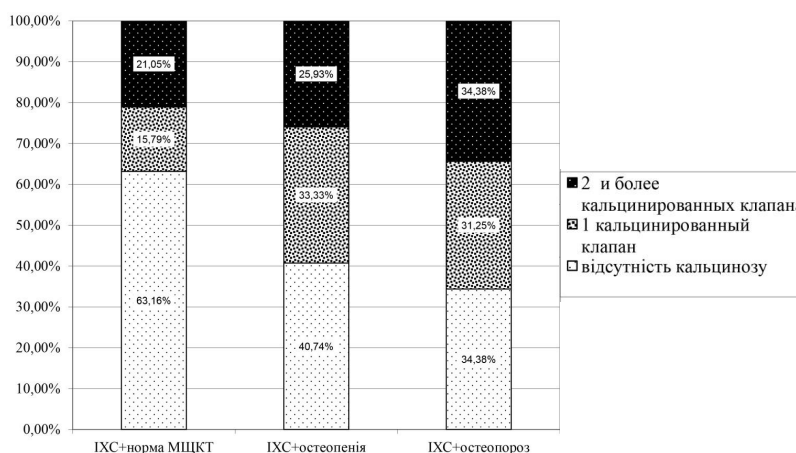


Рис. 4. Ступінь виразності кальцинозу клапанів серця та великих судин у хворих на ІХС в залежності від ступеня порушення МЦКТ

Таким чином, було досліджено стан мінеральної щільності кісткової тканини, рівень біомаркерів кісткового ремоделювання, товщина комплексу інтима-медія сонних артерій, частота розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка, частота розвитку та ступінь виразності кальцинозу клапанів серця і великих судин у жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС.

6. Обговорення результатів дослідження

Як видно з табл. 1, значення Т-критерію достовірно зменшується в залежності від ступеня вираженості порушень МЩКТ у жінок з ІХС в постменопаузальному періоді (середні значення при визначенні Т-критерію фаланги, променевої, великогомілкової кістки склали відповідно $-1,32 \pm 0,18$ SD, $-1,69 \pm 0,16$ SD, $-0,67 \pm 0,22$ SD у групі жінок з ІХС та остеопенією, $-2,20 \pm 0,19$ SD, $-3,10 \pm 0,22$ SD, $-1,50 \pm 0,32$ SD у групі жінок з ІХС та остеопорозом проти $-0,19 \pm 0,17$ SD, $-0,38 \pm 0,29$ SD, $+0,15 \pm 0,18$ SD у групі жінок з ІХС і нормальними показниками МЩКТ, $p < 0,001$), а 10-річний ризик розвитку остеопорозних переломів збільшується паралельно зі ступенем зниження щільності кісткової тканини: у 2,1, 1,7, 1,1 рази у групі жінок з ІХС та остеопенією, у 5, 3,6, 1,6 разів у групі жінок з ІХС та остеопорозом у порівнянні з хворими на ІХС і нормальними показниками МЩКТ для фаланги пальця, променевої та великогомілкової кістки відповідно ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими нами даними, у жінок з ішемічною хворобою серця паралельно зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини спостерігалось підвищення рівня біомаркера кісткового ремоделювання – остеокальцину: на 16,2 % та на 5,68 % у групі жінок з ІХС та остеопенією, на 19,52 % та на 8,68 % у групі жінок з ІХС та остеопорозом у порівнянні зі здоровими особами та з хворими на ІХС і нормальними показниками МЩКТ відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2), що за даними літератури свідчить про порушення його включення у нормальну структуру кісткової тканини, компенсаторну активацію остеобластів на тлі зниження МЩКТ та участь вказаного біомаркера у процесі ектопічної кальцифікації серця та судин [3, 9]. Рівень остеопротегерину також підвищувався у порівнянні зі здоровими особами: на 5,10 % у групі жінок з ІХС та остеопенією, на 6,53 % у групі жінок з ІХС та остеопорозом ($p < 0,05$). Цей біомаркер мав тенденцію до збільшення у жінок з ІХС та остеопорозом порівняно з жінками з ІХС та нормальними показниками МЩКТ. Отримані результати можна пояснити активацією клітин ендотелію під впливом зростання рівня прозапальних цитокінів, а також його компенсаторним підвищенням для виконання протективної ролі при розвитку кальцифікації судин [7, 8]. Спостерігалось зростання рівня гомоцистеїну, який є класичним маркером ендотеліальної дисфункції та незалежним чинником ризику як атеросклеротичного ураження судин у хворих на ІХС, так і зниження МЩКТ [10]: на 8,39 % у групі жінок з ІХС та остеопенією, на 29,78 %

у групі жінок з ІХС та остеопорозом у порівнянні зі здоровими особами, на 28,62 % у групі жінок з ІХС та остеопорозом у порівнянні з хворими на ІХС та нормальними показниками МЩКТ ($p < 0,05$). Відмічено тенденцію до його збільшення у групі хворих на ІХС та остеопенію при порівнянні з групою хворих на ІХС з нормальними показниками МЩКТ.

За даними Ехо-КС за основними параметрами кардіогемодинаміки групи істотно не розрізнялися, проте виявлено збільшення кількості жінок з потовщенням КІМ у жінок в групах з порушеннями МЩКТ: 66,67 % у жінок з ІХС та ОП ($\chi^2 = 0,090$, $p < 0,05$), 44,44 % – з ІХС та остеопенією ($\chi^2 = 0,090$, $p < 0,05$), проти 25 % в групі жінок з нормальними показниками МЩКТ. Середнє значення ТІМ правої ЗСА склало $0,93 \pm 0,03$ мм в групі з ІХС та ОП, $0,89 \pm 0,03$ мм в групі з ІХС та остеопенією, $0,85 \pm 0,04$ мм в групі з нормальними показниками МЩКТ ($p < 0,05$). Для лівої ЗСА середнє значення ТІМ склало відповідно $0,96 \pm 0,04$ мм, $0,93 \pm 0,03$ мм, $0,86 \pm 0,03$ мм ($p < 0,05$).

Як видно з рис. 2, у міру прогресування порушень МЩКТ частіше відзначався розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1–2 типу: у 53,13 % у жінок з ІХС та остеопорозом ($\chi^2 = 1,27$, $p < 0,05$), 55,55 % у жінок з ІХС та остеопенією, ($\chi^2 = 1,56$, $p < 0,05$), проти 36,84 % у пацієнтів з нормальними показниками кісткового обміну, що може бути пов'язано зі збільшенням жорсткості міокарда через гіперпродукцію цитокінів, ростових факторів, простаноїдів, оксиду азоту, ендотеліальну дисфункцію [7, 14].

Як показано на рис. 3, у групі з порушеннями МЩКТ достовірно переважала кількість хворих, що мають кальциноз клапанів серця і великих судин: 59,26 % у групі з остеопенією ($\chi^2 = 2,24$, $p < 0,05$); 65,62 % в групі з остеопорозом ($\chi^2 = 3,99$, $p < 0,05$), проти 36,84 % у групі з нормальними показниками МЩКТ. По мірі прогресування порушень МЩКТ спостерігалось збільшення кількості хворих ІХС, які мали кальциноз двох і більше клапанів: 25,93 % у групі з остеопенією ($\chi^2 = 0,75$, $p < 0,05$), 34,38 % в групі з остеопорозом ($\chi^2 = 2,42$, $p < 0,05$), проти 21,05 % в групі з нормальними показниками МЩКТ.

Згідно з науковими даними, між процесами остеогенеза, розвитком судинного кальциноза і прогресуванням ендотеліальної дисфункції існує тісний взаємозв'язок [5–7, 10, 11]. Деякі автори відносять зниження мінеральної щільності кісткової тканини до предикторів розвитку ССЗ, особливо уражень коронарних артерій [7, 11]. Ця думка також підтверджується проведеним нами кореляційним аналізом, який виявив наявність прямого взаємозв'язку між рівнем остеопротегерину та рівнем остеокальцину ($r = +0,46$; $p < 0,05$), зворотнього взаємозв'язку між рівнем остеопротегерину та Z-критерієм променевої кістки ($r = -0,42$; $p < 0,05$), Z-критерієм великогомілкової кістки ($r = -0,42$; $p < 0,05$), прямого взаємозв'язку між рівнем остеокальцину та рівнем гомоцистеїну ($r = +0,69$; $p < 0,01$), що підтверджує загальні патогенетичні основи розвитку порушень МЩКТ, зростання рівней біомаркерів

кісткового ремоделювання і прогресування ендотеліальної дисфункції у жінок в постменопаузальному періоді, які страждають на ІХС.

Виявлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем остеопротегерину та товщиною аорти ($r=-0,44$; $p<0,05$), ТМШП ($r=+0,50$; $p<0,05$), товщиною ЗСЛШ ($r=+0,58$; $p<0,01$), ТІМ ($r=-0,54$; $p<0,05$); рівнем остеокальцину та ІVRT ($r=-0,53$; $p<0,05$); рівнем гомоцистеїну та розмірами лівого передсердя ($r=+0,76$; $p<0,01$), масою міокарда ($r=+0,72$; $p<0,01$), ІVRT ($r=+0,68$; $p<0,05$), DT ($r=+0,87$; $p<0,01$). Отримані дані підтверджують участь кісткових біомаркерів не тільки в регуляції мінералізації кісткової тканини, але і в розвитку ремоделювання серця і великих судин.

7. Висновки

1. У жінок в постменопаузальному періоді, хворих на ІХС, у міру прогресування порушень МЩКТ спостерігається збільшення рівня біомаркерів кісткового ремоделювання (остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну), товщини комплексу інтима-медіа, частоти розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка, зростання кількості хворих з наявним кальцинозом клапанів серця і великих судин.

2. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем остеопротегерину, остеокальцину, гомоцистеїну та показниками МЩКТ, структурно-функціональними параметрами міокарда та судинної стінки свідчать про спільну участь зазначених біомаркерів в процесі біомінералізації кісткової тканини та розвитку серцево-судинного ремоделювання.

Література

1. Скрипникова, И. А. Общие патогенетические механизмы атеросклероза и остеопороза: эластичность артериальной стенки и минеральная плотность кости в зависимости от некоторых параметров репликативного клеточного старения [Текст] / И. А. Скрипникова, Н. А. Алиханова, Э. С. Абилова // Кардиоваскулярная патология и терапия. – 2014. – № 5. – С. 83–93. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-83-93

2. Трибрат, Т. А. Досвід організації профілактики хронічних захворювань системи кровообігу в Україні [Текст] / Т. А. Трибрат, С. В. Шуть, Л. В. Іщенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, Вип. 3. – С. 353–357.

3. Гависова, А. А. Остеопороз: современный взгляд на проблему [Текст] / А. А. Гависова, М. А. Твердилова, О. В. Якушевская // Рус. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 21. – С. 1110–1116.

4. Верткин, А. Л. Остеопороз как компонент сердечно-сосудистого континуума [Электронный ресурс] / А. Л. Верткин, А. В. Наумов, Е. И. Горулева и др. // Лечащий врач. – 2012. – № 02. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435341/>

5. Луцай, М. И. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска [Текст] /

М. И. Луцай, И. П. Голикова // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 99–112.

6. Karwowski, W. The mechanism of vascular calcification: a systematic review [Text] / W. Karwowski, B. Naumnik, M. Szczepański, M. Myśliwiec // Medical Science Monitor. – 2012. – Vol. 18, Issue 1. – P. RA1–RA11. doi: 10.12659/msm.882181

7. Карпова, И. С. Взаимосвязь кальциноза артерий и клапанного аппарата сердца и остеопороза [Текст] / И. С. Карпова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 1. – С. 98–103.

8. Сагаловски, С. Патофизиологическое единство развития остеопороза и атеросклероза сосудов [Текст] / С. Сагаловски, Т. Рихтер // Междунар. мед. журн. – 2012. – № 4. – С. 71–78.

9. Панкратова, Ю. В. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты [Текст] / Ю. В. Панкратова, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 2. – С. 11–18.

10. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) [Текст] / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619–624.

11. Егшатын, Л. В. Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек [Текст] / Л. В. Егшатын, Л. Я. Рожинская, Н. С. Кузнецов // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 40–46.

12. Барабаш, О. Л. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца [Текст] / О. Л. Барбараш, Н. Б. Лебедева, А. Н. Коков и др. // Атеросклероз. – 2015. – № 2. – С. 5–13.

13. Малюта, Е. Б. Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца [Текст] / Е. Б. Малюта, Т. А. Раскина, О. Л. Барбараш и др. // Современная ревматология. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 18–22. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-18-22

14. Карпова, И. С. Взаимосвязь минеральной плотности костей, липидного обмена и эндотелиальной функции у женщин с ИБС и постменопаузальным остеопорозом [Электронный ресурс] / И. С. Карпова, Н. А. Манак, О. В. Кошлятая и др. // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 4 (08). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34605>

References

1. Skripnikova, I. A., Alihanova, N. A., Abirova, E. S. (2014). Obshie patogeneticheskie mekhanizmy ateroskleroza i osteoporoz: elastichnost' arterial'noj stenki i mineral'naya plotnost' kosti v zavisimosti ot nekotoryh parametrov replikativnogo kletochnogo stareniya [General pathogenetic mechanisms of atherosclerosis and osteoporosis: artherial wall elasticity and bone mineral density depending on some parameters of replicative cell aging]. Cardiovascular therapy and prevention, 5, 83–93. doi: 10.15829/1728-8800-2014-5-83-93

2. Trybrat, T. A., Shut, S. V., Ischenko, L. V. (2014). Dosvid organizatsii profilaktiki khronitchnykh zakhvoruvann' systemy krovoobigu v Ukraini [The experience of prevention of chronic diseases of blood circulation in Ukraine]. Vistnyk problem biologii i medicyny, 1 (3), 353–357.

3. Gavisova, A. A., Tverdikova, M. A., Yakushevskaya, O. V. (2012). Osteoporoz: sovremennyy vzglyad na problemu [Osteoporoz: a modern view on a problem]. Rus. med. zhurn., 20 (21), 1110–1116.
4. Vertkin, A. L., Naumov, A. V., Goruleva, E. I. et al. (2012). Osteoporoz kak komponent serdechno-sosudistogo kontinuumu [Osteoporosis as component of a cardiovascular continuum]. Lechashchiy vrach, 02. Available at: <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435341>
5. Lutai, M. I., Golikova, I. P. (2015). Kaltsinoz venechnykh arterij, aorty, klapanov serdtsa i ishemicheskaya bolezn' serdtsa: patofiziologiya, vzaimosvyaz', prognoz, stratifikatsiya riska. Chast' 3. Vzaimosvyaz' kaltsifikatsiy venechnykh arteriy s kaltsinozom drugih lokalizatsiy (aorta, klapany serdtsa), osteoporozom. Vozmozhnosti prognoza i stratifikatsii riska [Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 3. The relationship of calcification of the coronary arteries with calcification at other sites (the aorta, heart valves), osteoporosis. The possibilities of prognosis and risk stratification]. Ukrainskiy kardiologichniy zhurn., 2, 99–112.
6. Karwowski, W., Naumnik, B., Szczepański, M., Mysliwiec, M. (2012). The mechanism of vascular calcification – a systematic review. Medical Science Monitor, 18 (1), RA1–RA11. doi: 10.12659/msm.882181
7. Karpova, I. S. (2012). Vzaimosvyaz' kal'tsinoza arterij i klapannogo apparata serdtsa i osteoporoza [Vzaimosvyaz of a kaltsinoz of arteries and the valvate device of heart and Osteoporosis]. Kardiologiya v Belarusi, 1, 98–103.
8. Sagalovski, S., Richter, T. (2012). Patofiziologicheskoe edinstvo razvitiya osteoporoza i ateroskleroza sosudov [Pathophysiological unity of development of osteoporosis and atherosclerosis of vessels]. Mezhdunar. med. zhurn., 4, 71–78.
9. Pankratova, U. V., Pigarova, E. A., Dzeranova, L. K. (2013). Vitamin K-zavisimye belki: osteokalcin, matriksniy Gla-belok i ih vnekostnye efekty [Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein, and their non-bone effects]. Ozhireniye i metabolism, 2, 11–18.
10. Skvortsov, U. I., Korolkova, A. S. (2011). Gomotsistein kak faktor riska razvitiya IBS (obzor) [Homocystein as a risk factor of CHD development (review)]. Saratov nauch.-med. zhurn., 7 (3), 619–624.
11. Egshatyan, L. V., Rozhinskaya, L. Ya., Kuznetsov, N. S. (2011). Sosudistaya kal'tsifikatsiya i vozmozhnosti ee korektsii u patsientov s terminal'noy stadiy khronicheskoy boleznii pochek [A vascular kaltsifikation and possibilities of its correction at patients with a terminal stage of a chronic illness Kidneys]. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya, 2, 40–46.
12. Barabash, O. L., Lebedeva, N. B., Kokov, A. N. et al. (2015). Svyaz' biokhimicheskikh markerov metabolizma kostnoj tkani, osteopenicheskogo sindroma i koronarnogo ateroskleroza u muzhchin so stabil'noj ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Relationship between the biological markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with the stable coronary artery disease]. Atherosclerosis, 2, 5–13.
13. Malyuta, E. B., Raskina, T. A., Barbarash, O. L. et al. (2014). Vzaimosvyaz' osteopenicheskogo sindroma i porazheniya koronarnykh arterij u muzhchin s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Relationship between the osteopenic syndrome and coronary artery disease in male patients with ischemic heart disease] Modern Rheumatology Journal, 8 (1), 18–22. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-18-22
14. Karpova, I. S., Manak, N. A., Koshlataya et al. (2012). Vzaimosvyaz' mineral'noy plotnosti kostey, lipidnogo obmena i endotelial'noy funktsii u zhenshchin s IBS i postmenopauzal'nym osteoporozom [Interrelation of mineral density of bones, a lipidic exchange and endotelialny function at women with IBS and post-menopausal osteoporosis]. Bol'. Sustavy. Pozvonochnik, 4 (08). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34605>

Дата надходження рукопису 18.05.2016

Михайловська Наталія Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

Стецюк Ірина Олегівна, кафедра загальної практики – сімейної медицини, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
E-mail: iryna_zsmu@mail.ru

Зеленіна Оксана Олексіївна, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

Нікітюк Ольга Вячеславівна, лікар-кардіолог вищої категорії, завідувач кардіологічного відділення, Науково-навчальний медичний центр «Університетська клініка Запорізького державного медичного університету», вул. Академіка Амосова, 83, м. Запоріжжя, Україна, 69063