



НІШКУМАЙ О.І.  
ДУ «Луганський державний медичний університет»

## ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ, РІВНЯ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ В ЖІНОК З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В ПОСТМЕНОПАУЗІ

**Резюме.** Епідеміологічні докази взаємозв'язку розвитку остеопорозу та серцево-судинних захворювань в менопаузі активно дискутуються. Метою дослідження було визначення змін структурно-функціонального стану кісткової системи, рівня остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця в постменопаузі.

Проведено обстеження 148 пацієнок у постменопаузі, їх розподілено на групи залежно від наявності ішемічної хвороби та остеопорозу (середній вік  $63,5 \pm 5,9$  року, тривалість постменопаузи в середньому —  $6,10 \pm 0,65$  року). Усім було проведено денситометричне обстеження, визначення маркерів резорбції та формування кісток, остеопротегерину. Результати показали, що в пацієнок у постменопаузі з ішемічною хворобою серця при поєднанні з остеопорозом було визначено більш значне зниження показників Т-індексу, рівнів остеокальцину та остеопротегерину.

**Ключові слова:** менопауза, остеопороз, ішемічна хвороба серця, остеопротегерин.

### Актуальність

Хворобам як серцево-судинної, так і кісткової систем, особливо в жінок у постменопаузальному періоді, сьогодні приділяється значна увага дослідників та практичних лікарів [1, 4]. За даними епідеміологічних досліджень останніх років встановлено, що в жінок у період постменопаузи суттєво зростає захворюваність на ішемічну хворобу серця (ІХС) та збільшується частота розвитку інфарктів міокарда [2], а також кількість випадків переломів кісток унаслідок остеопорозу [3]. Останнім часом проблема остеопорозу набула гостроти в результаті двох взаємопов'язаних негативних демографічних процесів: значного збільшення в загальній популяції людей літнього віку, а також зростання кількості жінок, які перебувають у періоді постменопаузи [9]. Результати досліджень останніх років указують на наявність спільних патогенетичних механізмів, які обумовлюють розвиток у період постменопаузи атеросклерозу та системного остеопорозу (СОП). Ці механізми проявляються, зокрема, у наявності кореляції між вираженістю остеопорозу та ступенем кальцифікації аорти [6]. Проте ці загальні механізми патогенезу атеросклерозу та СОП вивчено ще недостатньо. Так, у сучасній науковій літературі практично відсутні дані щодо зв'язку між показниками ліпідного обміну, тривалістю постменопаузи та змінами мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у таких хворих. За результатами досліджень останніх років встановлено, що дефіцит естрогенів призводить до

збільшення активності остеокластів, виділення лізосомальних ферментів, синтезу остеокластстимулюючих факторів, у тому числі й інтерлейкінів (ІЛ) (ІЛ-1, -3, -6, -11) [5], тому тісно пов'язаний із порушеннями мінерального обміну в кістковій тканині й розвитком остеопорозу [8]. Дослідження останніх років [12] показали, що товщина інтими-медії (ТІМ) корелює з МЩКТ і є предиктором розвитку інфаркту міокарда та мозкового інсульту, але можливість зв'язку між структурно-функціональним станом кісткової тканини й порушеннями ліпідного обміну практично не вивчалася. Існують дані, що матричні білки, які знайдено в кістках, а також у медії (остеопонтин, остеонектин, остеопротегерин (ОПГ), можуть впливати не лише на резорбцію кісток, а й на розвиток та подальше прогресування атеросклерозу [13]. Остеопротегерин декретується ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин. Дефіцит ОПГ призводить до остеопорозу й кальцифікації ниркових артерій та аорти. Роль ОПГ при атеросклерозі залишається вивченою не до кінця. Існують гіпотези, що зміни рівня ОПГ можуть провокувати судинні захворювання [10]. Оскільки ОПГ продукується клітинами серцево-судинної системи (коронарні судини, гладком'язові та ендотеліальні клітини), вважається, що він може надавати захис-

© Нішкунмай О.І., 2013

© «Біль. Суглоби. Хребет», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

ні властивості судинам. Порушення продукції ОПГ може бути асоційовано із захворюваннями клітин. В одному з досліджень [11] було визначено, що рівень ОПГ залежить від статі (у жінок він вищий) та естрогенної насиченості. Остеопороз та кальцифікація артерій часто збігаються за характером прояву, що вказує на дисбаланс у перерозподілі кальцію із переважним спрямуванням в судинну стінку. Обидва процеси модулюються системою RANK (система активації рецептора ліганду клітинного фактора каппа-В (receptor activation of nuclear factor — каппа-В, RANK) та ОПГ [7]. Проте патогенетичне значення ОПГ у розвитку ІХС у жінок у постменопаузальному періоді з'ясовано не до кінця.

**Метою** роботи було визначення змін структурно-функціонального стану кісткової системи, рівня остеопротегерину у жінок з ішемічною хворобою серця в постменопаузі.

### Матеріали та методи

Для визначення характеру змін структурно-функціонального стану кісткової системи та рівня остеопротегерину були відібрані 148 пацієнок у постменопаузі, їх розподілено на групи: I група — 40 жінок з ІХС (стабільна стенокардія напруження II функціонального класу) без СОП (середній вік  $52,40 \pm 1,37$  року) із тривалістю постменопаузи в середньому  $6,10 \pm 0,65$  року; II група — 38 жінок із СОП без ІХС (середній вік  $52,50 \pm 1,39$  року) із тривалістю постменопаузи в середньому  $6,11 \pm 0,67$  року; III група — 65 жінок з ІХС у поєднанні з СОП (середній вік  $52,30 \pm 1,39$  року) із тривалістю постменопаузи в середньому  $6,12 \pm 0,67$  року; до контрольної групи для визначення референтної норми ввійшли 5 жінок у постменопаузі без ІХС та СОП (середній вік  $52,60 \pm 1,36$  року) із тривалістю постменопаузи в середньому  $6,12 \pm 0,65$  року. Верифікацію ІХС здійснювали згідно з Наказом МОЗ України № 436 (2006) і рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007, 2009). Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили на апараті Achilles+ фірми Lunar (США). Нормальний стан кісткової тканини встановлювали при значенні Т-показника (відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорової людини) до  $-1,0$  SD, остеопенію — від  $-1,0$  до  $-2,5$  SD, остеопороз — при  $< -2,5$  SD. Стан кісткового гомеостазу — маркер резорбції (С-термінальний теполептид (СТП)) — визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору Serum CrossLaps ELISA фірми Nordic bioscience (Данія). Уміст маркерів формування кісток (остеокальцин, ОК) вивчався ІФА за допомогою набору Osteocalcin ELISA фірми Nordic bioscience (Данія). Рівень ОПГ визначався гетерогенним методом (опосередкований ферментом імуносорбційний аналіз) за допомогою набору Human Osteoprotegerin Instant ELISA виробництва Bender Medsystems (Австрія). Статистичну обробку отриманих результатів дослідження про-

ведено на базі обчислювального центру Східноукраїнського національного університету ім. В. Даля за допомогою однієї багатфакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel 6.1 professional та Statistica. З метою оцінки різниці в порівнюваних групах із певним ступенем вірогідності використовували критерій  $\chi^2$  та t-критерій Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

Аналіз структурно-функціонального стану кісткової тканини дозволив виявити (табл. 1), що рівень СТП не мав вірогідної різниці в III групі ( $0,43 \pm 0,05$  нг/мл) порівняно з II ( $0,45 \pm 0,02$  нг/мл;  $p > 0,05$ ) та був у 1,5 раза вищим порівняно з показником I групи ( $0,28 \pm 0,03$  нг/мл) та у 2,3 раза — із показником контрольної групи ( $0,19 \pm 0,04$  нг/мл;  $p < 0,05$ ).

Рівень ОК був найбільшим у контрольній групі ( $37,29 \pm 1,36$  нг/мл) та у II групі ( $22,22 \pm 1,17$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ), а в III групі був меншим в 1,4 раза ( $8,03 \pm 0,38$  нг/мл) порівняно з показником I групи ( $11,52 \pm 0,43$  нг/мл), у 4,6 раза — із показником контрольної групи, у 2,7 раза — із показником II групи ( $p < 0,05$ ), що свідчило про зниження процесів формування кісток у пацієнок з ІХС у поєднанні з СОП.

У пацієнок III групи відзначено вірогідне зменшення Т-показника ( $-2,13 \pm 0,28$  SD;  $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною ( $-0,10 \pm 0,11$  SD;  $p < 0,05$ ) та I групою ( $-1,02 \pm 0,16$  SD). Відзначено тенденцію до зниження показника в жінок II групи ( $-1,87 \pm 0,26$  SD) порівняно з III ( $p > 0,05$ ). Таким чином, найбільш виражені зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини та маркерів формування кісток було виявлено в пацієнок III групи при ІХС, поєднаною з СОП.

Враховуючи значну роль системи RANK у патогенезі розвитку атеросклерозу та остеопорозу, нами проаналізовані зміни рівня ОПГ у жінок у періоді постменопаузи залежно від наявності ІХС та СОП.

При дослідженні динаміки рівня ОПГ у пацієнок виявлено, що найменшим він був у пацієнок із поєднаною патологією і становив у середньому  $13,67 \pm 2,96$  нг/мл (при нормі  $128,02 \pm 6,99$  нг/мл;  $p < 0,01$ ), тобто кратність зменшення була 9,4 раза (табл. 2).

У групах обстежених з окремим перебігом ІХС та СОП уміст ОПГ також зменшувався, однак більш повільно. Так, у пацієнок з ІХС рівень ОПГ був  $22,22 \pm 4,14$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а при СОП —  $46,75 \pm 7,08$  нг/мл, що було в 5,8 та 2,8 раза менше за норму.

Порівняння вмісту ОПГ у пацієнок I та III груп показало, що при поєднаному перебігу соматичної патології його рівень був вірогідно нижчим, ніж при окремому перебігу стенокардії напруження в жінок у постменопаузі.

Проведений кореляційний аналіз показав, що рівень ОПГ у жінок III групи мав значну позитивну кореляцію з ОК

**Таблиця 1. Показники структурно-функціонального стану кісткової тканини залежно від наявності ішемічної хвороби серця та системного остеопорозу**

Показники	Контрольна група, n = 5	I група (ІХС), n = 40	II група (СОП), n = 38	III група (ІХС + СОП), n = 65
Т-показник, SD	$-0,10 \pm 0,11$	$-1,12 \pm 0,16^{\#}$	$-1,87 \pm 0,26^{*,\#}$	$-2,13 \pm 0,28^{*,\#}$
СТП, нг/мл	$0,19 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,03^{**}$	$0,45 \pm 0,02^{*,\#}$	$0,43 \pm 0,05^{*,\#}$
ОК, нг/мл	$37,29 \pm 1,36$	$11,52 \pm 0,43^{\#}$	$22,22 \pm 1,17^{*,***,\#}$	$8,03 \pm 0,38^{*,**,\#}$

**Примітки:** \* — вірогідна різниця порівняно з показниками I групи,  $p < 0,05$ ; \*\* — вірогідна різниця порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$ ; \*\*\* — вірогідна різниця порівняно з показниками III групи,  $p < 0,05$ ; # — вірогідна різниця порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Рівень остеопротегерину у жінок залежно від наявності ішемічної хвороби серця та системного остеопорозу (M ± m)

Показник	Норма	Групи обстежених		
		I група (ІХС), n = 40	II група (СОП), n = 38	III група (ІХС + СОП), n = 65
ОПГ, пг/мл	128,02 ± 6,99	22,22 ± 4,14*	46,75 ± 7,08*, **, ***	13,67 ± 2,96*, **

Примітки: \* — вірогідна різниця порівняно з показниками з нормою,  $p < 0,05$ ; \*\* — вірогідна різниця порівняно з показниками II групи,  $p < 0,05$ ; \*\*\* — вірогідна різниця порівняно з показниками III групи,  $p < 0,05$ .

( $r = +0,93$ ;  $p < 0,001$ ) та помірну — з Т-показником ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. Аналіз змін структурно-функціонального стану кісткової тканини та маркерів кісткового метаболізму показав найбільш виражені зміни в жінок у постменопаузі при ішемічній хворобі серця, поєднаній із системним остеопорозом.

2. У жінок з ішемічною хворобою серця (стабільною стенокардією напруження II функціонального класу), поєд-

наною з остеопорозом, відзначається пригнічення процесів формування кісток.

3. Установлено вірогідне зниження рівня остеопротегерину при розвитку ішемічної хвороби серця в постменопаузальних жінок, особливо при поєднанні з системним остеопорозом.

4. Корекцію виявлених змін структурно-функціонального стану кісткової системи в жінок у постменопаузі з ішемічною хворобою серця, поєднаною з системним остеопорозом, необхідно проводити з урахуванням типу ремоделювання кісток (можливістю впливу на активацію остеобластів та рівень остеопротегерину).

## Список літератури

1. Амосова Е.Н. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Основные положения рекомендаций Европейского кардиологического общества, 2006. Ч. II / Е.Н. Амосова, Л.А. Ткаченко // Серце і судини. — 2007. — № 2. — С. 17-38.

2. Дзяк Г.В. Причины и факторы первичной инвалидизации лиц, перенесших острый инфаркт миокарда / Г.В. Дзяк, Е.В. Охромий // Запорож. мед. журн. — 2007. — № 5. — С. 46-49.

3. Поворознюк В.В. Заболевания костно-мышечной системы и возраст / В.В. Поворознюк // Consilium medicum. — 2010. — № 1(23). — С. 18-22.

4. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді: метод. рекомендації / В.М. Коваленко, В.В. Поворознюк [та ін.]. — Український центр наукової інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2010. — 50 с.

5. Чуклин С.Н. Интерлейкины / С.Н. Чуклин, А.А. Перяслов. — Львов: Лига-Пресс, 2005. — 481 с.

6. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures / E. Schoultz, K. Afrai // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2010. — Vol. 89(9). — P. 4246-4253.

7. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies / D. Hamerman // QJM. — 2005. — Vol. 98, № 7. — P. 467-484.

8. Ivanisevic M. Effects of therapy on estro-progestagene on lipid profile and hormone status of women with premature ovarian failure // M. Ivanisevic, S. Vujovic, D. Sljivancanin // Maturitas. — 2009. — Vol. 63, Suppl. 1. — P. S58.

9. Kanis J.A. Development and use of FRAX / J.A. Kanis // Osteoporos Int. — 2008. — Vol. 19. — P. 1395-1408.

10. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / N. Bucay, I. Sarosi, C.R. Dunstan [et al.] // Genes. Dev. — 1998. — Vol. 12. — P. 1260-1268.

11. Schoppet M. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease / M. Schoppet, A. Sattler // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2003. — Vol. 88, № 3. — P. 1024-1028.

12. Tremollieres F. BMD in prediction of other conditions / F. Tremollieres, C. Ribot // Maturitas. — 2010. — Vol. 63, Suppl. 1. — P. S13.

13. Vega D. Clinical review the role of receptor activation of nuclear factor-kappa B (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications / D. Vega, N.M. Maalouf, K. Sakhae // J. Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 92(12). — P. 4514-4521.

Отримано 20.08.13 ■

Нішкунмай О.І.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Nishkumay O.I.

State Institution «Lugansk State Medical University», Lugansk, Ukraine

## Изменения структурно-функционального состояния костной ткани, уровня остеопротегерина у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе

**Резюме.** Эпидемиологические доказательства взаимосвязи развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний в менопаузе активно дискутируются. Целью исследования было определение изменений структурно-функционального состояния костной системы, уровня остеопротегерина у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе.

Проведено обследование 148 пациенток в постменопаузе, их распределили на группы в зависимости от наличия ишемической болезни и остеопороза (средний возраст  $63,5 \pm 5,9$  года, продолжительность постменопаузы в среднем —  $6,10 \pm 0,65$  года). Всем было проведено денситометрическое обследование, определение маркеров резорбции и формирования костей, остеопротегерина. Результаты показали, что у пациенток в постменопаузе с ишемической болезнью сердца при наличии остеопороза было определено более значительное снижение показателей Т-индекса, уровней остеокальцина и остеопротегерина.

**Ключевые слова:** менопауза, остеопороз, ишемическая болезнь сердца, остеопротегерин.

## Changes in the Structural and Functional State of Bone Tissue, the Level of Osteoprotegerin in Women with Ischemic Heart Disease in Postmenopause

**Summary.** Epidemiological evidence of the correlation in development of osteoporosis and cardiovascular diseases in menopause are actively discussed. The objective of the study was to determine the changes in the structural and functional state of the skeletal system, the level of osteoprotegerin in women with ischemic heart disease in postmenopause.

The study involved 148 postmenopausal women, they were divided into groups depending on the presence of ischemic heart disease and osteoporosis (mean age  $63.5 \pm 5.9$  years, duration of postmenopause on average —  $6.10 \pm 0.65$  years). Everyone underwent densitometric examination, identification of markers of resorption and bone formation, osteoprotegerin. The results showed that in postmenopausal women with ischemic heart disease in the presence of osteoporosis more significant decrease in T-scores, levels of osteocalcin and osteoprotegerin was defined.

**Key words:** menopause, osteoporosis, ischemic heart disease, osteoprotegerin.