

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Петелина Т.И., Авдеева К.С., Быкова С.Г., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Горбатенко Е.А.,
Зуева Е.В., Леонович С.В., Лысцова Н.Л.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА КАК ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ДЕСТРУКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
Томск, Россия

В последнее время все чаще стали обращать внимание на общность иммуно-воспалительного сосудистого ответа и гормонального профиля в патогенетических механизмах изменения эластических свойств артерий и явлений деструктивных костных изменений, что на субклиническом уровне имеет большое значение для профилактики развития социально-значимых заболеваний. Обследовано 104 пациентки (средний возраст 57,45 лет.), которые были разделены на три группы. В 1 группу вошли 39 здоровых женщин, во 2 группу – 30 пациенток с АГ и остеопенией и в 3 группу – 35 женщин с АГ и остеопорозом. Проводился анализ маркеров иммунного воспалительного ответа, параметров гормонального и минерально-витаминного статуса на фоне исследования параметров суточного мониторирования артериального давления, жесткости сосудистой стенки и денситометрии с целью уточнения предикторов сердечно-сосудистых и дегенеративных костных изменений у женщин в постменопаузе.

Зарегистрировано достоверное превышение концентрации вч-СРБ, уровня гомоцистеина, ИЛ-8, паратиреоидного гормона, на фоне достоверного снижения уровня эстрогенов, прогестерона, тестостерона, с наличием стойкой тенденции к повышению уровня общего холестерина, атерогенных фракций липидов, миелопероксидазы, эндотелина-1 и снижению показателей кальция, при достоверно минимальном значении витамина Д в 3-й группе пациенток. Методом логистической регрессии для группы АГ с остеопенией и остеопорозом были рассчитаны риски развития и прогрессирования костных деструктивных изменений. Так, для пациенток с АГ и остеопенией достоверно значимым параметром, ассоциированным с риском развития остеопороза явился показатель скорости пульсовой волны, повышение уровня которого более 12,05 м/с ассоциируется с повышением риска развития остеопороза в 3,8 раз. В усугублении степени имеющейся деструкции костной ткани играют наиболее активное участие повышенные уровни – ИЛ 6 и 8, ФНО-α, вч-СРБ, паратгормона и сниженные уровни прогестерона и ИЛ10. Своевременное специализированное разнонаправленное исследование биохимических и инструментальных параметров (в частности, скорости пульсовой волны и денситометрии) может стать базой для разработки персонализированной тактики профилактики и терапии женщин, с целью предотвращения социально опасных сердечно-сосудистых и костных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертония; постменопауза; остеопороз; маркеры иммунной воспалительной реакции; гормональный и минерально – витаминный статус.

Для цитирования: Петелина Т.И., Авдеева К.С., Быкова С.Г., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Горбатенко Е.А., Зуева Е.В., Леонович С.В., Лысцова Н.Л. Неспецифические параметры иммунного воспалительного ответа как звено в патогенезе ремоделирования сосудистой стенки и деструкции костной ткани у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (7): 417-423. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-417-423>

Petelina T.I., Avdeeva K.S., Bykova S.G., Musikhina N.A., Gapon L.I., Gorbatenko E.A., Zueva E.V., Leonovich S.V., Lystsova N.L.

NON-SPECIFIC PARAMETERS OF IMMUNE RESPONSE AS A LINK IN THE PATHOGENESIS OF REMODELING OF THE VASCULAR WALL AND DESTRUCTION OF BONE TISSUE IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN POSTMENAPUS

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center RAS, Tomsk, Russia

Recently, they increasingly began to pay attention to the role of a nonspecific immune-inflammatory vascular response as a link in general pathogenetic mechanisms with a change in the elastic properties of arteries and phenomena of destructive bone changes, which at the subclinical level is of great importance for the prevention of the development of socially significant diseases. A total of 104 patients were examined (mean age 57.45 years), which were divided into three groups. The first group included 39 healthy women, the second group included 30 patients with hypertension and osteopenia, and the third group included 35 women with hypertension and osteoporosis. The analysis of markers of the immune inflammatory response, endothelial dysfunction, hormonal and mineral-vitamin status parameters was conducted against the background of the study of parameters of daily monitoring of arterial pressure, study of parameters of vascular wall stiffness and densitometry to clarify the predictors of cardiovascular and degenerative bone changes in postmenopausal women. A significant increase in the concentration of HF-CRP, the level of homocysteinine, IL-8, parathyroid hormone, against the background of a significant decrease in the level of estrogen, progesterone, testosterone, with a persistent tendency to increase in total cholesterol, atherogenic lipid fractions, myeloperoxidase, endothelin-1 and decrease was recorded calcitonin, total and ionized calcium, with a significantly minimal value of vitamin D in the 3rd group of patients. The risks of development and progression of bone destructive changes were calculated using the logistic regression method for the group of AH with osteopenia and osteoporosis. Thus, for patients with hypertension and osteopenia, a significantly significant parameter associated with the risk of developing osteoporosis was an indicator of the velocity of the pulse wave, an increase in the level of which exceeds 12.05 m/s is associated with an increased risk of developing osteoporosis by 3.8 times. Increased levels of pro-inflammatory parameters, IL-6 and 8, TNF-α, HB-SRB, parathyroid hormone and reduced levels of

Для корреспонденции: Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед.наук, вед. науч. сотр.отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; e-mail: petelina@infarkta.net

progesterone and IL10, took the most active part in aggravating the degree of available bone tissue destruction. Timely specialized multidirectional study of biochemical and instrumental parameters (in particular, the study of the speed of the pulse wave and densitometry) can be the basis for the development of personalized prevention and treatment tactics for women in order to prevent socially dangerous cardiovascular and bone complications

Key words: *arterial hypertension; postmenopause; osteoporosis; markers of immune inflammatory response; hormonal and mineral – vitamin status.*

For citation: *Petelina T.I., Avdeeva K.S., Bykova S.G., Musikhina N.A., Gapon L.I., Gorbatenko E.A., Zueva E.V., Leonovich S.V., Lystsova N.L. Nonspecific parameters of the immune inflammatory response as a link in the pathogenesis of remodeling of the vascular wall and destruction of bone tissue in women with arterial hypertension in postmenopausal women. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (7): 417-423 (in Russ.)
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-417-423>*

For correspondence: *Petelina Tatiana Ivanovna, MD, Leading Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology; e-mail: petelina@infarkta.net*

Information about the authors:

*Petelina T.I., [http:// orcid. org/ 0000-0001-6251-4179](http://orcid.org/0000-0001-6251-4179)
Avdeeva K.S., [http:// orcid. org/ 0000-0002-2134-4107](http://orcid.org/0000-0002-2134-4107)
Musikhina N.A., [http:// orcid. org/ 0000-0001-9607-7245](http://orcid.org/0000-0001-9607-7245)
Gapon L.I., [http:// orcid. org/ 0000-0002-3620-0659](http://orcid.org/0000-0002-3620-0659)
Gorbatenko E.A., [http:// orcid. org/ 0000-0003-0858-2933](http://orcid.org/0000-0003-0858-2933)
Zueva E.V., [http:// orcid. org/ 0000-0002-8716-7019](http://orcid.org/0000-0002-8716-7019)
Lystsova N.L., [http:// orcid. org/ 0000-0002-3401-6794](http://orcid.org/0000-0002-3401-6794)*

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 28.05.2019
Accepted 04.06.2019

В настоящее время атеросклероз (АС) и остеопороз (ОП) относят к хроническим неинфекционным эпидемиям XXI века. Заболевания носят возраст-зависимый характер, но ассоциативность их обусловлена не только увеличением продолжительности жизни, но и наличием этиопатогенетических связей. Атеросклероз и остеопороз имеют ряд общих черт и, прежде всего, бессимптомное течение в дебюте и высокий риск отсроченных осложнений, для атеросклероза это инфаркт и инсульт, для остеопороза – низкотравматичные переломы, которые составляет 30-40% [1].

С позиции современной медицины представляется крайне важным выявление определенных взаимосвязей и общих патогенетических механизмов между различными заболеваниями с целью выработки комплексного и индивидуального подхода к лечению и профилактике заболеваний. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие подтверждают, что у бессимптомно дебутирующих атеросклероза и ОП есть общие звенья патогенеза, приводящие к развитию манифестных осложнений. Была показана связь между развитием атеросклероза и снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), независимо от возраста пациентов и повышения риска заболеваемости и смертности от последствий АС у больных с ОП. [2]

Различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизм сосудистых заболеваний. Для того, чтобы оценить взаимосвязь между ОП и ССЗ, обусловленными АС, чаще всего используют суррогатные маркеры этих заболеваний – параметры жесткости сосудистой стенки или сосудистая кальцификация и МПК. Оказалось, что сосудистая и костная ткань имеют ряд общих свойств, а сосудистый кальцификат состоит из тех же элементов, что и костная ткань: соли кальция, коллаген I типа, фосфаты, костный морфогенетический белок и др. Высказывалось мнение, что низкая МПК может непосредственно выступать в роли факторов риска АС коронарных артерий [3].

Наиболее явно связь между АС и ОП прослеживается у женщин в постменопаузе. В условиях дефицита эстрогенов снижается способность эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота, поддерживающий эластичность артерий и оказывающий стимулирующее действие на остеобласты, что одновременно приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям костного метаболизма [2, 3].

Наряду с дефицитом половых стероидов, большое значение придается отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани [4,5]. Среди нарушений, приводящих как к остеопорозу, так и ССЗ, следует отнести повышение активности симпатической вегетативной нервной системы, что вместе с дисфункцией эндотелия вызывает нарушение в системе микроциркуляции. Важнейшим механизмом снижения МПКТ считается ухудшение перфузии костной ткани, связанное с нарушением в системе микроциркуляции. Состояние микроциркуляции, определяя величину периферического сосудистого сопротивления, за счет синдрома «обкрадывания» в большой степени влияет на состояние перфузии внутренних органов, в том числе костной ткани [6].

Роль ангиотензина II в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы хорошо изучена. Помимо сосудосуживающего эффекта, он обладает существенной провоспалительной активностью в сосудистой стенке (стимулирование продукции реактивных окисленных частиц, воспалительных цитокинов, молекул адгезии) и способствует формированию и прогрессированию атеросклероза. Рецепторы к ангиотензину II выявлены в культуре клеток костной ткани (osteoblasts и osteoclasts). Ангиотензин II способствует выработке RANKL osteoblastами, что приводит к дополнительной активации osteoclastов и усилению резорбции кости, а также ингибированию её минерализацию [7, 8].

Результаты клинических исследований по взаимосвязи между МПКТ и наличием артериальной гипертензии (АГ) и уровнем АД оказались неоднозначными. Некоторые из них выявили отрицательную взаимосвязь между уровнем АД и плотностью кости, другие не выявили взаимосвязи между артериальным давлением и МПКТ [9,10]. Опубликованы также данные, где показано, что жесткость артерий выше у женщин с умеренным сердечно-сосудистым риском и постменопаузальным остеопорозом и тесно взаимосвязана с МПКТ и маркерами костного обмена. Показано, что снижение МПКТ шейки бедра является независимой детерминантой повышения жесткости артерий. Полученные данные позволили предположить, что наличие нарушений минерального обмена костной ткани может быть дополнительным фактором риска поражения сосудистой стенки, который необходимо учитывать при определении общего сердечно-сосудистого риска пациента [11-14].

При устойчивом старении населения в XXI веке данные по ассоциации процессов сердечно-сосудистого ремоделирования и деструкции костной ткани в постменопаузальном периоде сохраняют свой интерес. В последнее время все чаще стали обращать внимание на роль неспецифического иммуно-воспалительной сосудистой ответа как звена общих патогенетических механизмов атеросклеротического поражения сосудистого русла с изменением эластических свойств артерий и явлений дегенеративных костных изменений, что на субклиническом уровне имеет большое значение в проведении комплексных мероприятий по профилактике развития осложнений этих коморбидных состояний в целом.

Цель исследования: изучить роль маркеров неспецифического иммунного воспаления в качестве предикторов сердечно-сосудистых и дегенеративных костных изменений у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией и остеопорозом.

Материал и методы. Обследовано 104 пациентки (средний возраст $57,45 \pm 6,16$ года), которые были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 39 здоровых женщин, во 2-ю группу – 30 пациенток с АГ и остеопенией и в 3 группу – 35 женщин с АГ и остеопорозом.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов исследования в научных целях.

Критериями исключения явились: наличие острого нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, ишемической болезни сердца, СД 2 типа, хронической сердечной недостаточности (ХСН) функционального класса (ФК) III-IV (по NYHA), онкологических и психических заболеваний.

Диагностика АГ проводилась в соответствии с действующими рекомендациями ЕОГ и РКО. Объем диагностических мероприятий включал: клиническое обследование, лабораторные и инструментальные методы оценки состояния сердечно-сосудистой и костной системы.

Исследование параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) проводилось всем обследованным по стандартной схеме, с использованием осциллометрического метода, на оборудовании фирмы ВРЛАВ ООО «Петр Телегин» (РФ), с изучением стандартных параметров.

Исследование эластических свойств сосудистой стенки проводили методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония), с оценкой показателей: PWV-R PWV-L – скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа справа или слева и ABI-R, ABI-L – лодыжечно-плечевой индекс, как показатель периферического сосудистого кровотока и скрининговый параметр наличия атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Остеоденситометрия, выполнялась на спиральном компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion, исследовались содержание кальция СА-НА и стандартное отклонение пика T-Score (нормативные значения: от 2,0 до -1,0 значения нормы, от -1,0 до -2,5 остеопения, от -2,5 и ниже остеопороз).

Из методов УЗИ проводили ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА), учитывали параметры толщины интима-медиа (КИМ) сонной артерии, состояние сосудистой стенки, наличие атеросклеротических бляшек. Толщина КИМ определялась на расстоянии 2 см от бифуркации общей сонной артерии на задней стенке (норма – менее 0,8 мм, верхняя граница нормы – 0,9 мм, утолщение – более 0,9 мм). За атеросклеротическую бляшку принималось локальное утолщение стенки артерий, превышающее 50% и более толщину прилегающего неизменного КИМ, выступающего в просвет сосуда и отличающегося по своей структуре от неизменной стенки артерий и (или) утолщение КИМ более 1,3 мм [13].

Натощак производился забор венозной крови в одноразовые пробирки системы Vacuette (Япония), кровь центрифугировали 15 мин при 2500 оборотах на центрифуге Sigma (Германия). Сыворотку крови пациентов алиquotировали для дальнейшего замораживания (при -70°C).

На биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) исследовали параметры липидного обмена. Определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом; ЛПВП, ЛПНП – прямым энзиматическим колориметрическим методом; методом иммунотурбидиметрии были получены концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо-В), липопротеинов а (Лп (а)) с помощью аналитических наборов и контрольных материалов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия).

В качестве биохимических маркеров воспаления определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) – иммунотурбидиметрическим методом аналитическим набором «С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания); интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли – α (ФНО- α) – «сэндвич» и гомоцистеин (НУС) – конкурентными методами (твердофазного хемилуминисцентного иммуноферментного анализа) аналитическими наборами: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , homocystein, соответственно. Уровень половых гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон), паратиреоидный гормон исследовали конкурентным, твердофазным, хемилуминисцентным ИФА методом, на реактивах фирмы Siemens Diagnostics, миелопероксидазу исследовали методом сэндвич ИФА на реактивах фирмы eBioscience.

Углеводный обмен оценивали по содержанию глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c). Концентра-

цию глюкозы крови определяли гексокиназным методом на биохимическом анализаторе «Cobas Integra 400 plus». Гликированный гемоглобин определяли хроматографическим методом с помощью анализатора Bio-Rad D10(США).

Расчетным путем был вычислен коэффициент атерогенности (КА) = Апо В/Апо А-І.

Показателей функциональной активности эндотелия в сыворотке крови: уровень нитритов определяли на биохимическом анализаторе Humalyzer 2000 Human (Германия) и эндотелина-1-21 – на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе «Dynatech» (Германия).

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовались непарный критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни, с поправкой Бонферони. Непрерывные переменные, представленные в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартная отклонение) вне зависимости от использованного критерия. Для выявления связи между переменными использовали коэффициент линейной корреляции Спирмена и Пирсона, метод логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. Характеристика клинико-анамнестических данных обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Из представленных в табл.1 данных видно, что по возрасту пациентки 2-й и 3-й группы достоверно отличались от 1-й группы ($p < 0,005$; $p < 0,0002$, соответственно). Достоверной разницы по факту курения и ИМТ во всех группах, стажу гипертонии в группах с АГ не зарегистрировано. Процент наследственности по АГ между группами с наличием АГ не различался, но был существенно ниже в контрольной группе здоровых пациенток. По степени гипертонии зарегистрирован мак-

симальный процент пациенток с 1 степенью АГ во 2-й группе и максимальный процент пациенток с 3 степенью АД в 3-ей группе. Кроме того, пациентки в группе с АГ и остеопорозом имели достоверно более длительный стаж постменопаузы по сравнению со 2-й группой пациенток с АГ ($p < 0,01$).

По данным СМАД достоверная разница параметров была зарегистрирована, только по уровню суточного значения систолического артериального давления (САД 24) и диастолического АД 24 (ДАД 24) между здоровыми в 1-ой группе и пациентками во 2-ой группе, а также по уровню вариабельности САД 24 и ночного ДАД между пациентками во 2-й и 3-й группах ($p < 0,01$). Отсутствие других достоверных изменений в параметрах СМАД можно объяснить достаточной приверженностью пациенток с АГ к проводимой антигипертензивной терапии.

Характеристика структурно-функциональных параметров сосудистой стенки и костной ткани в группах обследуемых пациентов представлена в табл. 2.

По представленным в табл. 2 результатам видно, что скорость пульсовой волны (PWV-R/L) достоверно выше в группах пациенток с АГ по сравнению с контрольной группой пациенток. Максимальный уровень параметра зарегистрирован в 3-й группе, который статистически достоверно превышает показатели во 1-й и 2-й группе пациенток, согласуясь с данными других исследователей, зарегистрировавших повышение жесткости сосудистой стенки у женщин в постменопаузе [2,3].

Показатель КИМ ОСА d/s максимальное значение имеет во 2-й группе пациентов с АГ, достоверно превышая значения в 1-й и 3-й группах. Показатели T-Score и СА критерий закономерно достоверно снижены в 3-й группе пациентов с АГ и остеопорозом по сравнению с 1-й и 2-й группами.

При проведении корреляционного анализа представленных в табл. 2 параметров зарегистрированы взаимосвязи средней силы во 2-й группе – PWV-R с КИМ ОСА d ($r = 0,415$, $p < 0,06$); в 3-й группе СА критерия с PWV-R ($r = 0,871$, $p < 0,06$) и КИМ ОСаd ($r = -0,673$, $p < 0,002$).

Таблица 1

Характеристика клинико-анамнестических данных в группах обследуемых пациентов

Показатели	1 группа Здоровые пациентки (n=39)	P между 1 и 2	2 группа Пациентки с АГ и остеопорозом (n=30)	P между 2 и 3	3 группа Пациентки с АГ и остеопорозом (n=35)	P между 1 и 3
Возраст (лет)	42,92 \pm 13,41	0,005	58,91 \pm 8,28		62,68 \pm 7,16	0,0002
Курят	да – 0%		да – 4,5%		да – 8,8%	
Не курят	нет – 100%		нет – 95,5%		нет – 91,2%	
Стаж АГ (лет)	-		10,33 \pm 8,89		11,87 \pm 9,78	
Степень АГ:						
1	-		37,9 %		14,3%	0,0001
2	-		37,9%		48,6%	
3	-		24,1%		37,1%	
ИМТ (кг/м ²)	25,08 \pm 3,38		26,14 \pm 2,48		25,48 \pm 2,61	
ОТ (см)	71,01 \pm 6,08	0,016	83,83 \pm 8,31		81,65 \pm 12,38	
ОБ (см)	93,01 \pm 1,41		96,22 \pm 7,28		97,51 \pm 9,93	
Наследственность по АГ	42,9%		68,2%		82,4%	
Отягощена						0,029
Не отягощена	57,1%		31,8%		17,6%	
Стаж постменопаузы (лет)	0,13 \pm 0,40	0,0001	7,27 \pm 5,69	0,013	11,87 \pm 9,78	0,01

Примечание. n- количество пациентов, % - количество пациентов в процентах, p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферони ($p < 0,017$).

Таблица 2

Характеристика структурно-функциональных параметров сосудистой стенки и костной ткани в группах обследуемых пациентов (M±SD)

Показатели	Здоровые пациентки	P	Пациентки с АГ и остеопенией	P	Пациентки с АГ и остеопорозом	P
	(n=39)	1 и 2		2 и 3		1 и 3
PWV-R, м/с	11,29±0,844	0,0003	12,99±1,52	0,013	14,82±2,81	0,0001
PWV-L, м/с	9,6±0,77	0,006	13,32±1,44	0,043	15,09±2,97	0,005
КИМ ОСА d, мм	0,68±0,14	0,057	1,17±1,78		0,89±0,16	0,012
КИМ ОСА s, мм	0,66±0,11	0,041	1,23±1,79	0,039	0,87±0,15	0,004
T Score	-0,40±0,22		-1,47±0,93	0,001	-3,082±0,64	0,001
СА критерий	-		110,56±16,27	0,001	60,37±26,79	

Примечание. p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферони (p<0,017).

Таблица 3

Характеристика биохимических показателей в обследуемых группах пациентов (M±SD)

Показатели	Здоровые пациентки	P	Пациентки с АГ и остеопенией	P	Пациентки с АГ и остеопорозом	P
	(n=39)	1 и 2		2 и 3		1 и 3
<i>Липидный спектр:</i>						
ОХС (ммоль/л)	5,09±1,01		5,54±1,15		5,57±1,18	
ЛПВП (ммоль/л)	1,59±0,39		1,54±0,4		1,73±0,52	
ЛПНП (ммоль/л)	2,83±0,76	0,055	3,32±1,05		3,25±1,17	
ТГ (ммоль/л)	1,21±0,75		1,44±0,85		1,18±0,43	
Апо-А (мг/дл)	187,26±35,7		177,13±27,64		178,7±29,0	
Апо-В(мг/дл)	116,02±139,8		105,75±29,78		105,97±29,42	
Апо-А1/Апо- В (мг/дл)	0,53±0,14		0,6±0,19		0,61±0,16	0,036
Миелопероксидаза (мг/дл)	8,99±9,34	0,054	12,12±9,18		15,02±24,25	0,031
<i>Маркеры воспаления:</i>						
вч-СРБ (мг/л)	2,21±2,8	0,05	2,98±3,0		3,91±2,9	0,001
Фно- α (пг/мл)	4,47±0,06		4,78±1,35		5,04±1,26	
Гомоцистеин (мкмоль/л)	10,88±2,28		12,42±5,47		13,21±5,21	0,068
Ил-1в (пг/мл)	2,49±0,46		2,54±0,53		2,67±1,04	
Ил-6 (пг/мл)	1,65±0,41		2,05±0,80		1,92±0,67	
Ил-8 (пг/мл)	10,40±4,27		10,42±4,64	0,022	12,91±4,75	0,01
Ил-10 (пг/мл)	3,71±0,88		3,33±0,81		3,17±0,76	0,008
<i>Эндотелиальная дисфункция:</i>						
Эндотелин -1(фмоль/л)	1,62±3,97		0,99±2,17		2,1±4,6	
Нитриты (мкмоль/л)	56,21±31,13		68,36±33,63		78,25±40,23	0,016
Нитраты (мкмоль/л)	67,53±38,22		77,61±30,80		90,9±40,33	0,021
Нитриты/нитраты	34,11±30,31		29,12±22,53		31,5±26,49	
<i>Параметры гормонального, кальциевого обмена и витамин Д:</i>						
Эстроген (нмоль/л)	35,54±22,34	0	26,76±9,54		26,7±9,68	
Прогестерон (нмоль/л)	7,97±13,87	0,00012	1,22±1,86		0,88±0,73	0,0001
Тестостерон(нмоль/л)	1,05±0,9		0,87±0,53		0,83±0,52	0,003
Паратгормон (пг/мл)	27,36±16,13		33,75±24,29		40,26±21,44	0,006
Кальцитонин (пг/мл)	1,49±0,37	0,029	1,35±0,28		1,29±15,6	0,031
Витамин Д (нг/мл)	46,24±14,82	0,05	41,51±21,96		39,1±15,14	0,022
Общий кальций (ммоль/л)	2,39±0,11		2,44±0,09	0,011	2,35±0,18	
Кальций ионизированный (ммоль/л)	1,14±0,02		1,17±0,03		1,17±0,43	

Примечание. n – количество пациентов, p – достоверность различий между группами с поправкой Бонферони (p<0,017).

Общность взаимосвязи исследуемых параметров мы решили изучить через определение их взаимосвязи с биохимическими параметрами липидного профиля, воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, показателей гормонального и минерально-витаминного обмена.

Данные лабораторных биохимических показателей в обследуемых группах пациенток представлены в табл. 3.

По данным табл.3 видно, что отмечается стойкая тенденция к повышению уровня ОХС и атерогенных его фракций в группах с наличием АГ по сравнению с 1-й контрольной группой пациентов. Отмечена явная тен-

денция к нарастанию миелопероксидазы, как параметра, отражающего повышенный уровень процесса перекисного окисления в 3-й группе пациенток с АГ и ОП по сравнению с 1-й и 2-й группами.

По результатам маркеров сосудистой воспалительной реакции уровни параметров вч-СРБ, гомоцистемина, ИЛ-8 достоверно выше в 3-й группе пациенток. Тенденция к повышению уровня эндотелина -1 и достоверное превышение в 3-й группе пациенток уровня нитритов, свидетельствует о наличии выраженного процесса эндотелиальной дисфункции у пациенток АГ при наличии остеопороза. Результаты исследования параметров гормонального и минерально-витаминного обмена зарегистрировали в 3-й группе пациентов максимальный уровень паратиреоидного гормона ($p < 0,006$) и сниженный уровень эстрогенов, прогестерона, тестостерона, с тенденцией к снижению кальцитонина, общего и ионизированного кальция, при достоверно минимальном значении витамина D ($p < 0,01$). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными и отражают сте-

пень выраженности изменений параметров биохимических маркеров в разных группах пациентов [2, 3].

В работе зарегистрированы множественные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи средней силы ($r > 0,452$ $p < 0,05$) представленных структурно-функциональных и биохимических параметров: в 3-й группе были зарегистрированы отрицательные корреляции между пиком Т – Score с возрастом, PWV-L/R, суточным и ночным САД и ДАД, продолжительностью менопаузы, ИЛ6, вч-СРБ, гомоцистеином и между PWV-L с эстрадиолом; положительные корреляции между Т – Score с прогестероном и между PWV/L с ИЛ6, холестерином ХСЛПНП, вч-СРБ, ФНО- α эндотелином-1, средним дневным САД, в дневной вариабельностью САД и ДАД.

Еще в 1935 г. Allen et al. показали, что эстрогены расширяют кровеносные сосуды, улучшают кровообращение, нормализуют функциональное состояние сердца, а в 1957 г. Rorović et al утверждали, что снижение уровня эстрогенов влечет за собой понижение содержания ацетилхолина, что в свою очередь ведет к коронарному и артериальному ишемическому синдрому. Современные данные убедительно доказывают наличие взаимосвязей уровня половых гормонов не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и костными деструктивными процессами, а патогенетически ассоциированным звеном этой связи считается пролонгированный сосудистый воспалительный ответ.

Методом логистической регрессии для группы АГ с остеопенией и остеопорозом в постменопаузальном периоде были рассчитаны риски развития и прогрессирования деструктивных изменений. Так, для пациенток с АГ и остеопенией достоверно значимым параметром ассоциированным с риском развития остеопороза явился показатель PWV-R, увеличения которого на 1 ед ассоциируется с повышением риска развития остеопороза в 3,8 раз (ОШ 3,8 95%ДИ 1,81-7,97). Достоверных взаимосвязей биохимических параметров с риском развития остеопороза на данном этапе исследования в этой группе выявлено не было.

В группе АГ с остеопорозом были зарегистрированы риски прогрессирования костного деструктивного процесса при изменении уровня отдельных биохимических маркеров.

Так, риск остеопороза возрастает: при увеличении ИЛ6 на 1 пг/мл в 2,5 раз (ОШ 1,037 ДИ 1,01; 1,065, $p = 0,048$), при увеличении ФНО- α на 1 пг/мл в 2 раза (ОШ 1,99 ДИ 1,107; 0,58, $p = 0,022$), при снижении эстрогена на 1 нмоль/л на 6,5% (ОШ 0,967 ДИ 0,935; 1,00,

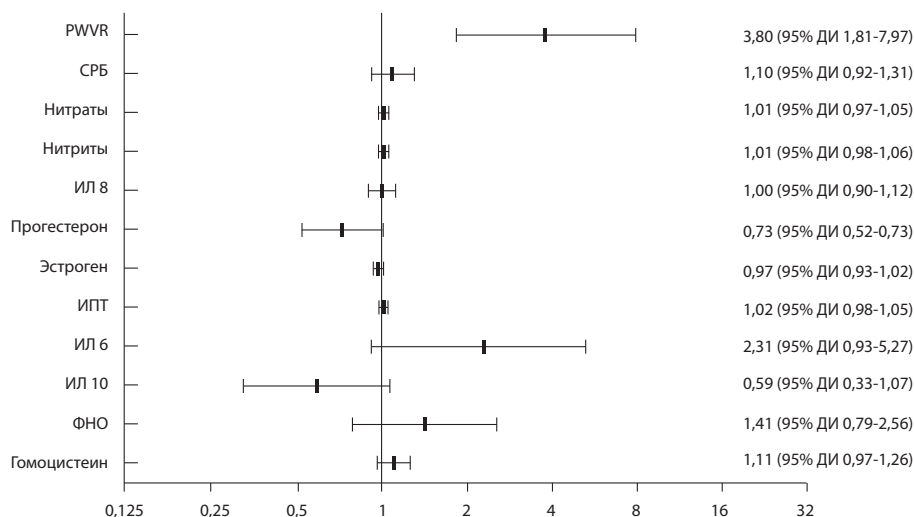


Рис. 1. Отношения шансов, максимально определяющих риск развития остеопороза у пациентов АГ с остеопенией.

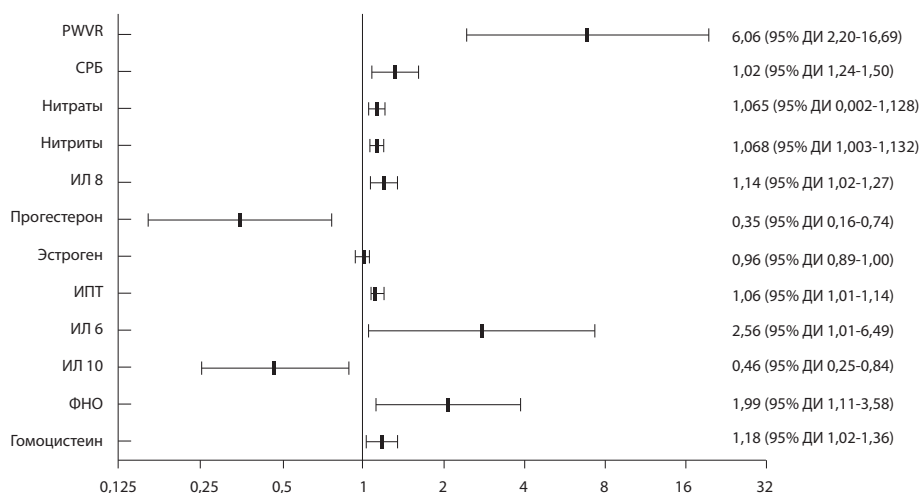


Рис. 2. Отношения шансов, максимально повышающих риск прогрессирования остеопороза у пациентов АГ, уже имеющих остеопороз.

$p=0,052$), при увеличении гомоцистеина на 1 мкмоль/л на 18% (ОШ 1,18 ДИ 1,023; 1,361, $p=0,023$), при снижении прогестерона на 1 нмоль/л на 65% (ОШ 0,348 95%ДИ 0,164;0,739, $p=0,006$), при увеличении паратгормона на 1 пг/мл на 3,7% (ОШ 1,037 95% ДИ 1,01; 1,065, $p=0,009$), при увеличении ИЛ 8 на 1 пг/мл на 13,6% (ОШ1,136 95%ДИ 1,016;1,27, $p=0,025$, при снижении ИЛ 10 на 1 пг/мл на 54% (ОШ 0,459 95%ДИ 0,252; 0,837, $p=0,011$). Из функциональных показателей – при увеличении PWV на 1 м/с риск остеопороза возрастает в 6 раз (ОШ 6,06 95%ДИ 2,203; 16,69, $p=0,00048$).

Кроме того, в ходе РОК анализа выделены точки отсечения, при достижении которых определяется повышенный риск развития остеопороза: так, при снижении уровня прогестерона менее 0,93 нмоль/л риск остеопороза возрастает в 9 раз (чувствительность 76,9%, специфичность 85,7); при увеличении паратгормона более 28,14 пг/мл риск остеопороза возрастает на 3,7 % (чувствительность 68,6%, специфичность 69, 2%); при увеличении ИЛ 8 более 10,25 пг/мл риск остеопороза возрастает на 13,6% (чувствительность 71,4%, специфичность 64,1); при снижении ИЛ 10 менее 3,465 пг/мл риск остеопороза увеличивается на 54,1% (чувствительность 66,7%, специфичность 62,9%). Из функциональных показателей – при увеличении показателя PWV-R более 12,05 м/с риск остеопороза возрастает в 6 раз (чувствительность 87,1%, специфичность 89,3).

Характеристика отношения шансов, максимально определяющих риск развития остеопороза в группах пациентов АГ с остеопенией и остеопорозом, представлены на рис. 1 и 2.

Согласно данным, представленным на рис. 1, в группе пациентов с остеопенией наиболее достоверным параметром, переопределяющим риск развития остеопороза, является величина PWV-R.

Согласно данным, представленным на рис. 2, в усугублении степени имеющейся деструкции костной ткани принимают наиболее активное участие повышенные уровни паратиреоидного гормона, воспалительных маркеров ИЛ-6 и 8, ФНО- α , вч-СРБ и сниженные уровни прогестерона и противовоспалительного ИЛ -10.

Заключение. Проведенное исследование позволило уточнить основные маркеры неспецифического иммунного воспалительного ответа и показатели гормонального статуса, которые, определяя степень нарушения эластических свойств сосудистой стенки, риск развития и прогрессирования остеопороза, могут играть роль предикторов сердечно-сосудистых и дегенеративных костных осложнений у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе. Своевременное обследование с использованием биохимических и инструментальных параметров (в частности, исследование скорости пульсовой волны и денситометрии) может стать базой для разработки персонализированной тактики терапии женщин, с целью предотвращения социально опасных сердечно-сосудистых и костных осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5–14 с.м. REFERENCES)

1. Скрипникова И. А., Абилова Э. С., Алиханова Н. А., Косматова О. В. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4): 95–102.
2. Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 2: 51-6.
3. Алиханова Н. А., Скрипникова И. А., Ткачева О. Н. и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. *Остеопороз и остеопатии*. 2015; 3:12-6.
4. Поворознюк В.В., Плудовски П., Балацкая Н.И., Муц В.Я., Климовицкий Ф.В., Резниченко Н.А., Синий О.В., Майлян Э.А., Панькив И.В. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев: Научная мысль; 2015.

REFERENCES

1. Skripnikova I.A., Abirova E.S., Alikhanova N.A., Kosmatova O.V. Vascular rigidity, calcification and osteoporosis. General pathogenetic links. *Kardiiovaskularnaya terapiya i profilaktika*. 2018;17(4): 95–102. (in Russian)
2. Alikhanova NA, Skripnikova IA, Tkacheva ON, et al. Association of vascular stiffness parameters and subclinical atherosclerosis with bone mass in postmenopausal women. *Kardiiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;2: 51-6. (in Russian)
3. Alikhanova N.A., Skripnikova I.A., Tkacheva O.N. et al. Bone mineral density and vascular wall condition depending on the status of replicable cellular aging in postmenopausal women. *Osteoporos i osteopatii*. 2015; 3: 12-6. (in Russian)
4. Povoroznyuk V.V., Pludovskiy P., Balatskaya N.I., Muts V.Ya., Klimovitskiy F.V., Reznichenko N.A. et al. Vitamin D deficiency and deficiency: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. Kiev: Nauhnay misl'; 2015.
5. Somjen D., Weisman Y., Kohen F. et al. 25-hydroxyvitamin D3 -1 α hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111:1666-71.
6. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4): 503-11.
7. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANK-OPG system and growth factors. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2013; 3(1-2): 36-43.
8. Heymann M.F., Herrison F., Dovaine J.M. et al. Role of the RANK-RANK-OPG triad in calcification of the atheromatous plaques: comparison between carotid and femoral beds. *Citokine*. 2012;58(2): 300-6.
9. Datta H.K., Ng W.F., Walker J.A. et al. The cell biology of bone metabolism. *J. Clin. Pathol*. 2008; 61(5): 577-87.
10. Tamaki J., Iki M., Hirano Y. et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 53-60.
11. Kim L.N., Jang H.M., Kim S.K. et al. Association of Arterial Stiffness and Osteoporosis in Healthy Men Undergoing Screening Medical Examination. *J. Bone Metab*. 2014;21(2): 133-41.
12. Xue-Song Li, Xui He, Yi lin-Shao et al. Bone Mineral Density Is Negatively Associated With Arterial Stiffness in Men With Hypertension. *J. Clin Hypertension*. 2016;11(18):1106-11.
13. Cecelia M., Jiang B., Bevan L. et al. Arterial stiffness relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. *JACC*. 2011;57(13):1480-6.
14. Avramovski P., Avramovska M., Lasaverski M. et al. Femoral neck and spine bone mineral density-surrogate marker of aortic calcification in postmenopausal women. *Anatol. J. Cardiol*. 2016;16(3): 202-9.

Поступила 28.05.19

Принята к печати 04.06.19