

Получена: 17 июня 2018 / Принята: 28 августа 2018 / Опубликовано online: 30 августа 2018

УДК 616.12-005.4-056.257-06:616.71-007.233/.234-078

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕ КАК ПРЕДИСПОЗИЦИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Екатерина В. Иванова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8843-5820>

Людмила М. Пасиешвили¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

¹ Кафедра общей практики – семейной медицины и внутренних болезней,
Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина

Резюме

Актуальность. В настоящее время признано, что кальцификация артериальной ткани представляет собой не просто пассивный процесс осаждения фосфата кальция или адсорбции его на конечной стадии атеросклероза сосудов, но и высокоорганизованный процесс, который регулируется механизмами, аналогичными при минерализации кости.

Цель: оптимизация диагностики структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением, а также установление возможной взаимосвязи указанных параметров с показателями липидного обмена.

Материалы и методы: Когортное проспективное исследование, проведенное с 2016 по 2017 год на базе КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №11» г. Харькова. Было обследовано 98 пациентов с ИБС, которые были разделены на 4 группы в зависимости от индекса массы тела. В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Состояние обмена костной ткани оценивали по содержанию костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и тартрат-резистентной костной фосфатазы (ТРКФ) сыворотки крови; содержанию общего оксипролина в суточной моче. Активность ферментов изучалась кинетическим методом; уровень оксипролина - при окислении хлорамина Б. Показатели липидного спектра оценивали спектрофотометрическим методом с использованием стандартных тест-систем. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета «Statistica 10.0» и Excel 2010. Для количественной оценки признаков результаты были представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом [Q25%; Q75%] с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые изменения сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционная связь рассчитывалась с помощью ранговых корреляций Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования: уровень КЩФ, как маркера ремоделирования костной ткани, статистически значимо повышался у пациентов с ИБС и ожирением I-II степени, при этом данные показатели выходили за пределы референтных значений. Показатель ТРКФ статистически значимо отличался во всех группах пациентов. В тоже время у лиц с ИБС и избыточной массой тела уровень ТРКФ был ниже по сравнению с контролем и в 2 раза ниже, чем у пациентов с ожирением I-II степени. Общий оксипролин мочи также статистически значимо повышался во всех группах пациентов, однако он был наименьшим у лиц с ИБС и избыточной массой тела и статистически значимо отличался от групп больных с ожирением I-II степени.

Выводы: Таким образом, уровни маркеров резорбции и синтеза костной ткани были наивысшими у пациентов с высокими степенями ожирения и наименьшими у лиц с ИБС и избыточной массой тела.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, индекс массы тела, метаболизм костной ткани, липидный профиль.

Summary

OVERWEIGHT AND OBESITY AS A PREDISPOSITION FOR OSTEOPENIC CONDITION DEVELOPMENT IN A PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE**Yekaterina V. Ivanova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8843-5820>**Lyudmila M. Pasiyeshvili**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>¹ Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Relevance. Calcification of arterial tissue is not just a passive process of calcium phosphate precipitation or adsorption in the terminal stage of arteriosclerosis, but also a highly organized process that is regulated by mechanisms analogous to bone mineralization.

Aim: to optimize the diagnosis of the structural and functional state of bone tissue in patients with coronary artery disease and obesity, and to determine the possible interrelation between these specified parameters and lipid metabolism indicators.

Materials and methods: A cohort prospective study conducted from 2016 to 2017 on the basis of the Ukrainian State Clinical Hospital "Kharkov City Clinical Hospital No. 11" in Kharkov. 98 patients with CAD who were divided into 4 groups depending on the body mass index were examined. The control group included 20 practically healthy people of the same sex and age. The state of bone tissue exchange was assessed by the content of bone alkaline phosphatase (BAP) and tartrate-resistant bone phosphatase (TRBP) of blood serum; the content of total hydroxyproline was assessed in daily urine. The enzyme activity was studied by the kinetic method; the level of hydroxyproline - during oxidation of chloramine B. The parameters of the lipid spectrum were evaluated spectrophotometrically using standard test systems. Statistical analysis was carried out using the software package "Statistica 10.0" and Excel 2010. The results were presented as a median (Me) with interquartile interval [Q25%; Q75%] taking into account the absence of a normal distribution. The quantitative and ordinal changes were compared using the Mann-Whitney test. The correlation relation was calculated with the help of rank correlations of Spearman. The significance level of p was taken equal to or less than 0.05 ($p < 0.05$) in all statistical analysis procedures

Results of the study: the level of BAP, as a marker of bone remodeling, was statistically significantly increased in patients with CAD and obesity I-II, with these values exceeding the limits of reference values. The TRBP index was statistically significantly different in all patient groups. At the same time, in patients with IHD and overweight, the level of TRBP was lower compared to the control group and in 2 times lower than in patients with obesity I-II. The total hydroxyproline in urine also statistically significantly increased in all patient groups. However, it was the smallest in individuals with CAD and overweight and statistically significantly different from groups of patients with obesity I-II.

Conclusions: Thus, the levels of bone resorption and bone synthesis markers were the highest in patients with obesity I-II and the lowest in patients with coronary artery disease and overweight.

Keywords: coronary artery disease, body mass index, bone tissue metabolism, lipid metabolism.

Түйіндеме

ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ОСТЕОПЕНИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙДЫҢ ДАМУЫ ҮШІН ПРЕДИСПОЗИЦИЯ РЕТІНДЕ ДЕНЕНІҢ АРТЫҚ САЛМАҒЫ МЕН СЕМІЗДІГІ

Екатерина В. Иванова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8843-5820>

Людмила М. Пасиешвили ¹, <https://orcid.org/0000-0001-7527-782X>

¹ Жалпы практика кафедрасы – отбасылық медицина және ішкі аурулар,
Харьков ұлттық медициналық университеті,
Харьков қ., Украина

Өзектілігі. Қазіргі уақытта кальций фосфатын тұндыру немесе тамырлардың атеросклерозы оның соңғы кезеңіндегі адсорбциясы қарапайым енжар процесс қана емес, сонымен қатар сүйектің минерализациясы кезіндегі ұқсас механизмдермен реттелетін жоғары ұйымдастырылған процесс.

Мақсаты: жүректің ишемиялық ауруымен және семіздікпен пациенттердегі сүйек тіндерінің құрылымдық - қызметтік жағдайы диагностикасын оңтайландыру, сол сияқты липидті алмасу көрсеткіштерімен көрсетілген параметрлерді мүмкіндігінше өзара байланыстыруды тұрақтандыру

Материалдары мен әдістері: 2016 жылдан 2017 жылға дейін «№11 Харьков қалалық клиникалық аурухана» КУОЗ базасында өткізілген когортты проспективті зерттеу. ЖИА –мен 98 пациент тексерілді, олар дене салмағының индексіне байланысты 4 топқа бөлінген болатын. Бақылау тобында ұқсас жыныс пен жастағы дені сау 20 тұлға. Сүйек тіндерінің алмасуы жағдайын сүйек сілті фосфатазасының және қан сарысуы тартрат-резистентті сүйек фосфатазасының құрамы; тәуліктік несептегі жалпы оксипролиннің құрамы бойынша бағаланды. Ферменттер белсенділігі кинетикалық әдіспен зерделенді; оксипролин деңгейі - Б хлороминнің қышқылдануы кезінде. Липидті спектр көрсеткіштерін қарапайым тест-жүйелерді пайдаланумен спектрофотометриялық әдіспен бағалады. Статистикалық талдау «Statistica 10.0» және Excel 2010 бағдарламалық пакет көмегімен өткізді. Белгілерді сандық бағалау үшін квартильді интервалмен [Q25%; Q75%] медиана (Me) түрінде қалыпты бөлудің жоқтығын ескерумен нәтижелер ұсынылды. Сандық және реттік өзгерістерді Манна-Уитни критерилері көмегімен салыстырды. Корреляциялық байланыс Спирмен рангтік корреляциясы көмегімен есептелді. Статистикалық таолдаудың барлық процедураларында р маңыздылық деңгейі тең немесе аз 0,05 ($p < 0,05$) қабылданды.

Зерттеу нәтижелері: КЩФ деңгейі, сүйек тіні ремодельдеу маркері ретінде, ЖИА және I-II деңгейдегі семіздікпен пациенттерде статистикалық маңызды көтерілді, сонымен бірге осы көрсеткіштер референтті мәндер шегінен шықты. ТРКФ көрсеткіші пациенттердің барлық топтарында статистикалық маңызды ерекшеленді. Сондай-ақ ЖИА және семіздікпен тұлғалардағы ТРФК деңгейі бақылаумен салыстырғанда I-II деңгейдегі семіздікпен пациенттерге қарағанда 2 ретке төмен болды. Сондай-ақ несептің жалпы оксипролин пациенттердің барлық топтарында статистикалық маңызды көтерілді, бірақ ол ЖИА және артық салмақпен тұлғаларда төмен болды және I-II деңгейдегі семіздікпен пациенттерге қарағанда статистикалық маңызды ерекшеленді.

Қорытындылар: Сонымен, резорбция маркерлері мен сүйек тіні синтезі деңгейі ЖИА және артық салмақпен тұлғаларда төменірек және семіздіктің жоғары деңгейімен пациенттерде жоғарырақ болды.

Кілт сөздер: жүректің ишемиялық ауруы, дене салмағының индексі, сүйек тіндерінің метаболизмі, липидтік профиль.

Библиографическая ссылка:

Иванова Е.В., Пасиешвили Л.М. Избыточная масса тела и ожирение как предрасположение для развития остеопенических состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца // Наука и Здоровье. 2018. 4 (Т.20). С. 50-60.

Ivanova Ye.V., Pasiyeshvili L.M. Overweight and obesity as a predisposition for osteopenic condition development in a patient with coronary artery disease. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 4, pp. 50-60.

Иванова Е.В., Пасиешвили Л.М. Избыточная масса тела и ожирение как предрасположение для развития остеопенических состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 4 (Т.20). Б. 50-60.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз являются важными причинами заболеваемости и смертности у людей старших возрастных групп. Ранее считалось, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и остеопороза (ОП) является результатом лишь возрастного проявления нозологий, то есть, время их возникновения приходится на пожилой или старческий возраст пациентов. Однако все большее число клинических и эпидемиологических исследований объясняет связь этих патологий общими патофизиологическими и генетическими факторами риска [7,9,10, 12,14,]. Возможная связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и ОП побуждает к поиску не только доказательств возможной ассоциации, но и выявления общего патогенетического пути развития данных нозологий.

Атеросклеротическое кальцинирование и минерализация кости имеют ряд общих черт. В настоящее время признано, что кальцификация артериальной ткани представляет собой не просто пассивный процесс осаждения фосфата кальция или адсорбции его на конечной стадии атеросклероза сосудов, но и высокоорганизованный процесс, который регулируется механизмами, аналогичными при минерализации кости [11,22]. Минерально-клеточный комплекс, наблюдаемый в кальциевых отложениях атеросклеротических бляшек, имеет очень похожий химический состав с кристаллами гидроксиапатита, образующими неорганическую костную матрицу [8,17]. Предполагается, что кальцинируемые везикулы, выделенные из аорты, пораженной атеросклерозом, могут участвовать в минеральном осаждении. Они

подобны «внеклеточным матричным везикулам», которые секретируются из хондроцитов и остеобластов и участвуют в начальной минерализации кости. Показано, что сосудистая кальцификация регулируется факторами, которые, как известно, в основном участвуют в процессе остеогенеза [21].

В качестве чувствительного маркера ускоренного метаболизма костной ткани рассматривают костную щелочную фосфатазу (КЩФ) - тетрамерный гликопротеин клеточной поверхности остеобластов. Специфичность и особенности метаболизма приближают КЩФ к идеальным маркерам активности остеобластов [4]. Воспаление и окислительный стресс индуцируют увеличение КЩФ в клетках гладкой мускулатуры *in vitro*, приводя к усилению минерализации сосудов.

В разрушении внеклеточного матрикса принимает участие тартратрезистентная кислая фосфатаза (ТРКФ) - фермент, секретируемый остеокластами в процессе резорбции костной ткани; он выделяется в сыворотку крови пропорционально ее интенсивности [3]. Поскольку элиминация изоферментов костной фосфатазы (КФ) проходит через печень, этот фермент является важным маркером резорбции костной ткани. Активность ТРКФ в сыворотке крови не зависит от функционального состояния печени и почек и отражает интенсивность костной резорбции за последние 24 часа. Ранее изоферменты ТРКФ рассматривались как маркеры резорбции костной ткани у пациентов с ревматоидным артритом, хронической почечной недостаточностью и костным мета-стазированием. Однако недавно проведенное исследование показало, что определение уровней ТРКФ может быть использовано для прогнозирования степени коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС [20].

Одной из основных аминокислот коллагена является оксипролин (производное пролина), что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. Около 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируется с мочой. Только 1% оксипролина мочи находится в свободном состоянии, остальные 99% являются компонентами пептидов. При нарушениях синтеза коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллах коллагена, что приводит к увеличению содержания белковосвязанного коллагена. Поэтому у больных с нарушенным метаболизмом соединительной ткани увеличивается экскреция оксипролина с мочой, содержание его белковосвязанной фракции и уменьшается содержание свободной. При этом выраженность биохимических изменений коррелирует с тяжестью патологического процесса [6].

Проведенные исследования показали, что повышение показателей липидного спектра имеет общую тенденцию - индуцировать размягчение артериальной стенки вследствие денатурации коллагена и эластина, которые являются структурными компонентами артериальной стенки и, как известно, играют доминирующую роль в управлении механическими свойствами сосудов крови. Исследования, проведенные на животных (кролики), установили достоверное повышение оксипролина у особей с атеросклеротическим поражением сосудов в сравнении со здоровыми животными [18].

Не менее важной проблемой современного общества является ожирение, занимающее лидирующие позиции среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и остеоартроза [15]. Связь между ожирением и остеопорозом активно изучалась с эпидемиологических, клинических и фундаментальных позиций, что дало возможность установить общие патофизиологические связи:

- как ожирение, так и остеопороз, находятся под влиянием генетических и экологических факторов или взаимодействия между ними;

- старение связано с этими заболеваниями, высокой частотой потери костной массы и ожирением костного мозга;

- ремоделирование кости и ожирение регулируются посредством сложного взаимодействия адипокинов и гормонов; адипоциты и остеобласты происходят от общего предшественника.

Высказанное предположение о том, что ожирение оказывает защитное действие на костную ткань, поддерживается не всеми исследователями [23]. В работах, где стадия ожирения определялась по индексу массы тела (ИМТ), его наличие рассматривается в качестве защитного фактора по сохранению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и предупреждения переломов. В случаях, когда ожирение представляют как процент жировой ткани и распределения жира, оно становится фактором риска остеопороза. В частности, имеются данные, свидетельствующие о том, что женщины с предожирением ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$) «защищены» от остеопороза. В тоже время при индексе массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ плотность костной ткани снижается [16].

Проведенные исследования показали, что различные степени ожирения могут по-разному влиять на состояние костной ткани: распределение исследуемых в соответствии с уровнем ИМТ изменяло структуру МПКТ. У пациентов с избыточным весом (индекс массы тела $26-29 \text{ кг/м}^2$) изменений в состоянии скелета не наблюдалось, в то время, как у людей с ожирением высокой степени (индекс массы тела более 30 кг/м^2), наблюдалось начальное изменение уровня минеральной плотности костной ткани с увеличением числа лиц, имеющих более низкую плотность костной ткани, чем можно было бы ожидать с учетом их возраста и массы тела [13,19]. Перекрестные механизмы метаболизма соединительной (костная ткань, стенки сосудов) и жировой ткани, вероятно, представляют собой систему гомеостатической обратной связи, в которой вещества, секретируемые тканями, представляют собой ось «жировая ткань-эндотелий сосудов- костная ткань».

Неоднозначность представленных мнений позволяет продолжить изучение маркеров метаболизма соединительной ткани и липидного обмена у пациентов с ИБС, избыточным весом и ожирением разной степени тяжести.

Целью нашего исследования была оптимизация диагностики структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с ИБС и ожирением, а также установление возможной взаимосвязи указанных параметров с показателями липидного профиля.

Методы. Когортное проспективное исследование проводилось на базе КУОЗ «Харьковская городская клиническая больница №11» г. Харьков, Украина, которая была клинической базой кафедры пропедевтики внутренней медицины №1, основ биохимии и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета по договору с кафедрой общей практики - семейной медицины и внутренних болезней Харьковского национального медицинского университета, в отделе лабораторной диагностики и иммунологии, лаборатории морфологии соединительной ткани ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков, Украина с 2016 года по 2017 год.

Дизайн исследования: обследовано 98 пациентов с ИБС, которые в зависимости от ИМТ были разделены на четыре группы. Первая группа – лица с ИБС и нормальной массой тела ($n = 19$), 2-ая - ИБС с избыточной массой тела ($n = 24$), 3-я - ИБС и ожирением I степени ($n = 31$), 4-ая - ИБС на фоне ожирения 2 степени ($n = 24$). Средний возраст по группам составлял $51,8 \pm 1,94$ года; $52,4 \pm 1,44$ года; $52,2 \pm 1,54$ года; $53,1 \pm 1,23$ года соответственно; средняя продолжительность анамнеза по ИБС - $4,9 \pm 1,2$ года, $4,6 \pm 1,3$ года $5,2 \pm 1,25$ года, $4,7 \pm 1,2$ года соответственно. Распределение по гендерному признаку соответствовало следующему: во всех группах преобладали женщины - 54,8%; 52,9%; 51,2%; 53,6% соответственно.

ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: масса (кг) / рост (m^2). Средний ИМТ по группам соответствовал $23,84 \pm 1,16$ кг / m^2 , $28,08 \pm 0,95$ кг / m^2 , $32,14 \pm 1,16$ кг / m^2 , $37,22 \pm 1,17$ кг / m^2 .

В группу контроля вошли 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста. На протяжении исследования не было случаев выбывания или замены участников. Диагноз «ИБС» верифицировали с использованием критериев унифицированного клинического

протокола Всемирной организации здоровья о сердечно-сосудистых заболеваниях, унифицированного клинического протокола МОЗ Украины №152, составленного на основании рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца от 2013г. [2,5] Верификация диагноза «ожирение» осуществлялась на основе унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Ожирение» [1].

Исследование показателей костного обмена в крови и моче проводилось на базе отдела лабораторной диагностики и иммунологии ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени проф. Н.И. Ситенко» НАМН Украины, Харьков.

Состояние обмена костной ткани оценивали по содержанию костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и тартратрезистентной костной фосфатазы (ТРКФ) сыворотки крови; содержанию общего оксипролина (ОП) в суточной моче. Активность ферментов изучалась кинетическим методом; уровень оксипролина - при окислении хлорамина Б. Показатели липидного обмена оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой (ХС ЛПОНП) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) - спектрофотометрическим методом с использованием стандартных тест-систем. Индекс атерогенности (ИА) оценивали по формуле: $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Критериями исключения из исследования было наличие острого коронарного синдрома, хронической сердечной недостаточности IV функционального класса (по NYHA), сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых и хронических воспалительных процессов, диффузных заболеваний соединительной ткани, онкологических заболеваний.

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета «Statistica 10.0» и Excel 2010. Для количественной оценки признаков результаты были представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом [Q25%; Q75%] с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и

порядковые изменения сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционная связь рассчитывалась с помощью ранговых корреляций Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Исследование выполнено в контексте научно-исследовательской работы кафедры общей практики - семейной медицины и внутренних болезней ХНМУ «Клинико-генетические, биохимические и иммунные характеристики заболеваний внутренних органов у больных с дегенеративными и дисметаболическими артропатиями и пути их медикаментозной коррекции», № гос. регистрации: 0116U004987.

Перед проведением исследования от каждого пациента было получено информированное согласие. К работе не привлекались субъекты, которые не были

способны к сознательному согласию о своем участии в исследовании.

В исследовании не использовались экспериментальные устройства и не испытывались медицинские средства.

Тема исследования была рассмотрена и утверждена на заседании комиссии по этике и биоэтике Харьковского национального медицинского университета от 12.02.2016г, протокол № 1.

Проведенное исследование соответствовало морально-этическим нормам и принципам Хельсинской декларации, Конвенции Совета Европы и соответствующих законов Украины относительно соблюдения прав человека.

Результаты.

При сравнительном анализе показателей костного обмена были установлены некоторые статистически значимые закономерности (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели метаболизма костной ткани у пациентов с ИБС в зависимости от индекса массы тела.

Показатели	контроль, n=20	1 группа, n=19	2 группа, n=24	3 группа, n=31	4 группа, n=24
КЩФ ед/л	195 (155;249)	190 (170;220)	204 (174;236,5)	256* [^] (210;343)	310* [^] (231,5;338,0)
ТРКФ ед/л	1,55 (0,91;2,0)	1,9* [^] (1,5;2,0)	1,05 (0,82;1,45)	2,02* [^] (1,95;2,21)	2,05* [^] (1,8;2,2)
Оксипролин, мг/сут	34 (11;44)	70* [^] (63;85)	63,5* (55;68)	88* [^] (70,0;102)	113* [^] (108;121)

Примечания: $p < 0,05$ * - по отношению к группе контроля;

$p < 0,05$ [^] - по отношению ко 2 группе (больные ИБС и избыточной массой тела).

Так, уровень КЩФ, как маркера ремоделирования костной ткани, статистически значимо повышался у пациентов с ИБС и ожирением I-II степени, при этом данные показатели выходили за пределы референтных значений.

Показатель ТРКФ, который рассматривают в качестве маркера резорбтивных процессов костной ткани, статистически значимо отличался во всех группах пациентов. В тоже время у лиц с ИБС и избыточной массой тела уровень ТРКФ был по сравнению с контролем в 2 раза ниже, чем у пациентов с ожирением I – II степени.

Общий оксипролин мочи, как маркер резорбции костной ткани, также статистически значимо повышался во всех группах пациентов. Однако он был наименьшим у лиц

с ИБС и избыточной массой тела и статистически значимо отличался от групп больных с ожирением I-II степени.

Таким образом, уровни маркеров резорбции и синтеза костной ткани были наивысшими у пациентов с высокими степенями ожирения и наименьшими у лиц с ИБС и избыточной массой тела.

Сравнительный анализ показателей липидного обмена выявил достоверное повышение всех атерогенных классов по сравнению с контролем (табл.2).

Статистически значимая разница показателей ОХС при межгрупповом анализе была обнаружена только у больных ИБС с нормальной массой тела по сравнению с I степенью ожирения.

Содержание ТГ и ХС ЛПНП было достоверно выше в группах пациентов с нормальным и избыточным весом, тогда как у больных с ожирением I и II ст. эти показатели были высокими, но не отличались между собой.

Таблица 2..

Показатели липидного спектра крови у пациентов с ИБС с учетом ИМТ.

Показатели	контроль, n=20	1 группа, n=19	2 группа, n=24	3 группа, n=31	4 группа, n=24
ЗХС, ммоль/л	4,63 (4,25;4,79)	5,64* [^] (4,97;6,0)	6,62* (5,15;6,11)	6,0* (5,8;6,24)	5,8* (5,7;6,15)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73 (2,4;4,2,95)	4,24* [^] (3,69;4,61)	4,18 * [^] (3,79;4,74)	4,4* (4,2;4,7)	4,25 * (4,1;4,46)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,38 (0,36;0,41)	0,6 (0,55;0,64)	0,6 (0,56;0,67)	0,74* (0,66;0,86)	0,78 * (0,69;0,95)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,23;1,55)	0,81* (0,77;0,92)	0,81* (0,72;0,92)	0,8* (0,76;0,88)	0,79* (0,78;0,86)
ТГ, ммоль/л	0,82 (0,78;0,9)	1,32* [^] (1,22;1,41)	1,32* [^] (1,25;1,48)	1,64* (1,47;1,9)	1,72* (1,5;2,09)
КА	2,29 (1,91;2,65)	5,63* [^] (5,13;6,6)	6,3 * (5,24;6,69)	6,45* (5,97;7,0)	6,3* (5,9; 6,6)

Примечания: $p < 0,05$ * - по отношению к группе контроля;
 $p < 0,05$ ^ - по отношению к 3 группе (больные ИБС и ожирения I степени).

Эти данные совпадают с ранее полученными результатами, в которых показано, что характерными потенциально атерогенными показателями липидного профиля крови является не столько повышение содержания ОХС, сколько повышенный уровень ТГ и пониженный - ХС ЛПВП [18].

Анализ корреляционных связей показателей липидного и костного обмена позволил установить статистически значимую зависимость между наиболее атерогенными фракциями липидного обмена и маркерами ремоделирования костной ткани: оксипролином и ОХС ($r=0,44$), оксипролином и ХС ЛПОНП ($r=0,6$), оксипролином и ТГ ($r=0,63$), а также с показателями ТРКФ ($r= 0,54$) и КЩФ ($r = 0,48$), $p < 0,05$. Положительная корреляционная зависимость установлена между содержанием КЩФ, ХС ЛПОНП ($r= 0,42$) и ТГ ($r= 0,45$), $p < 0,05$. Показатели ТРКФ статистически значимо коррелировали с уровнем оксипролина ($r= 0,54$), ХС ЛПОНП($r= 0,34$) и ТГ ($r= 0,36$), $p < 0,05$.

Обсуждение результатов. Таким образом, изменение индекса массы тела у пациентов с ИБС приводит к нарушению метаболических процессов в костной ткани с преобладанием резорбтивных процессов в кости. Преобладание процессов резорбции над синтезом костной ткани является предиктором формирования

osteopenических состояний у таких пациентов. По-видимому, данное обстоятельство можно объяснить взаимосвязью между жировой и соединительной тканью, как на уровне метаболических нарушений, так и регуляторных путей, которые имеют место, как при ожирении, так и при остеопорозе. Приведенные ранее результаты о том, что жировая ткань оказывает защитный эффект на метаболизм кости, не нашли однозначного подтверждения в нашем исследовании в группах пациентов с 1-2 степенью ожирения, тогда как данные, полученные в группе пациентов с избыточной массой тела иллюстрируют значительное замедление процессов резорбции у пациентов с ИБС. Такие результаты позволяют предположить зависимость плотности костной ткани не от степени ожирения, а от типа ожирения, количества преобладания жировой ткани и типа жировой ткани, что подтверждено ранее проведенными исследованиями [16,17,23] и является перспективой для продолжения нашей работы.

Выводы.

Течение ИБС у пациентов с различными вариантами массы тела сопровождается изменениями показателей костного метаболизма.

При сочетанном течении ИБС и ожирения 1-2 степеней отмечается наиболее достовер-

ное повышение уровней костной щелочной фосфатазы и тартратрезистентной костной фосфатазы, что указывает на активные метаболические процессы в костной ткани.

У пациентов с ИБС при повышении массы тела регистрируется повышение выделения оксипролина с мочой, специфической аминокислоты коллагена, что подтверждает преобладание процессов резорбции костной ткани у таких пациентов. Морфологической основой атеросклеротических изменений в сосудистой стенке при ИБС является увеличение потенциально атерогенных классов липопротеидов, изменения в которых коррелируют с показателями костного метаболизма. Данное обстоятельство может быть результатом взаимодействия метаболических составляющих при обеих нозологических формах.

Нормальные значения показателей резорбции костной ткани у пациентов с предожирением, предположительно, могут свидетельствовать о защитном механизме жировой ткани, однако полученные данные требуют дальнейшего изучения.

Сочетанное течение ИБС и ожирения на протяжении более 3-5 лет является основанием к проведению скрининга риска развития остеопенических состояний.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Вклад авторов:

Иванова Е.В. - корреспондирующий автор, разработка концепции исследования, составление манускрипта.

Пасиешвили Л.М. – научное руководство, корректировка выводов.

Результаты данного исследования публикуются впервые.

Данное исследование является инициативным.

Финансирование сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. ВОЗ. Центр СМИ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень №311. 2015. [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> дата обращения: 20.06.2018

2. ВОЗ. Центр СМИ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень №317, 2015 [электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>. дата обращения: 18.06.2018

3. Бойчук С. И., Дедков А. Г., Ковальчук П.А. Тартратрезистентная кислая фосфатаза как маркер костной резорбции у больных с метастазированием рака в кости // Опухоли кожи, мягких тканей, костей [Национальный институт рака]. Киев. 2012. 8(4). С.21-23

4. Раскина Т.А., Летаева М.В. Результаты исследования биохимических маркеров костного метаболизма у мужчин с ревматоидным артритом // Современная ревматология. 2013. №4. С.18-22

5. Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи: стабильная ишемическая болезнь сердца / Приказ МОЗ Украины от 02.03.2016, №152-61с.

6. Чурилина А.В., Москалюк О.Н. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей // Здоровье ребенка. 2006. №1. С.72-76.

7. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities // OsteoporosInt, 2009. Feb. 20(2):197–207

8. Bostrom K., Watson K. E., Hom S., Wortham C., Herman I.M., Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J Clin Invest. 1993; 91: 1800–1809

9. Brandi M. L., Becherini L., Gennari L., Racchi M., Bianchetti A., Nacmias B., Sorbi S., Mecocci P., Senin U., Govoni S. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease // BiochemBiophys Res Commun. 1999. Nov 19;265(2):335–8.

10. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E., Bowden D.W., Carr J.J., Hightower R.C., Xu J., Hruska K.A., Freedman B.I. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes // J Bone Miner Res. 2011. Jul;26(7):1554–60.

11. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem // Calcif Tissue Int. 1994. Mar; 54(3):224-30.

12. Freedman B.I., Bowden D.W., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Lehtinen A.B., Rudock M.E., Lenchik L., Hruska K.A., Register T.C., Carr J.J. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse

relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study // *J Bone Miner Res.* 2009. Oct;24(10): 1719–27

13. Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Catalan V., Fruhbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss // *Obes Surg.* 2008;18:1134–1143.

14. McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? // *Endocrine*, 2004. Feb;23(1):1–10

15. Mohamed A., Abdelhalim K., Siddiqi N.J., Alhomida A.S., Mohammed S. Al-Ayed The changes in various hydroxyproline fractions in aortic tissue of rabbits are closely related to the progression of atherosclerosis // *Lipids in Health and Disease* 2010, 9: 26.

16. Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone // *Bone*. 2002; 31: 547–555

17. Schmid K., McSharry W.O., Pameijer C.H., Binette J.P. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta // *Atherosclerosis*. 1980;37:199–210

18. Siddiqi N. J., Alhomida A. S. Effect of mercuric chloride on various hydroxyproline fractions in rat serum // *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005. 271:159-165

19. Silvia Migliaccio, Emanuela A Greco, Rachele Fornari, Lorenzo M. Doninils obesity in women protective against osteoporosis? // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 273–282

20. Taichirou Morisawa, Akihiro Nakagomi, Keiichi Kohashi, Yoshiki Kusama Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017 Oct 1; 24(10): 1058-1068

21. Hsu H.T., Camacho N.P. Isolation of calcifiable vesicles from human atherosclerotic aorta // *Atherosclerosis*. 1999;143: 353–362

22. Vattikuti R., Towler D.A. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004. May; 286(5): P:686-96

23. Zhao L.J., Jiang H., Papasian C.J. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis // *J Bone Miner Res.* 2008.23:17–29

References:

1. VOZ. Tsentr SMI. Ozhirenie I izbytochnyi ves. *Informatsionnyi byulleten'* [WHO. media center. Obesity and excess weight. Information bulletin] №311. 2015. [Electronic resource]. [Access mode]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Data obrashheniya: 20.06.2018. [in Russian]

2. VOZ. Tsentr SMI. Serdechno- sosudistye zabolevaniya. *Informatsionnyi byulleten'* [WHO. Media Center. Cardiovascular diseases] №317, 2015. [Electronic resource] [Access mode]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> udata obrashheniya:18.06.2018. [in Russian]

3. Boichuk S.I., Dedkov A.G., Koval'chuk P.A. Tartraterezistentnaya kislaya fosfotaza kak marker kostnoy rezorbtzii u bol'nykh s metastazirovaniem raka v kosti [Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption in patients with metastases of cancer in the bone]. *Opukholi kozhi, myagkikh tkanei, kostei. Natsional'nyi institut raka* [Tumors of the skin, soft tissues, bones Journal, National Cancer Institute] Kiev. 2012. 8(4):21-23 [in Ukrainian]

4. Raskina T.A., Letaeva M.V. Rezul'taty issledovaniya biokhimicheskikh markerov kostnogo metabolizma u muzhchin s revmatoidnym artritom [Results of an investigation of the biochemical markers of bone metabolism in males with rheumatoid arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya.* [Modern Rheumatology Journal] 2013.№4: 18-22 [in Russian]

5. *Unifitsirovanniy klinicheskii protocol pervichnoi vtorichnoi (spetsializirovannoi) meditsinskoj pomoshchi: Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa* [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care: stable ischemic heart disease]. Prikaz MZ Ukrainy ot 02.03.2016 № 152.- 61 p. [in Ukrainian]

6. Churilina A.V., Moskalyuk O.N. Narushenie metabolizma soedinitel'noi tkani pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh u detei [Infringement of the metabolism of connective tissue in some pathological conditions in children]. *Zdorov'e rebenka* [Child health Journal]. 2006. №1:72-76 [in Russian]

7. Anagnostis P., Karagiannis A., Kakafika A.I., Tziomalos K., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities. *Osteoporos Int*, 2009. Feb;20(2):197–207

8. Bostrom K., Watson K.E., Horn S., Wortham C., Herman I.M. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800–1809
9. Brandi M.L., Becherini L., Gennari L., Racchi M., Bianchetti A., Nacmias B., Sorbi S., Mecocci P., Senin U., Govoni S. Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999. Nov 19;265(2):335–8.
10. Divers J., Register T.C., Langefeld C.D., Wagenknecht L.E., Bowden D. W., Carr J.J., Hightower R.C., Xu J., Hruska K.A., Freedman B.I. Relationships between calcified atherosclerotic plaque and bone mineral density in African Americans with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2011. Jul; 26(7): 1554–60.
11. Doherty T.M., Detrano R.C. Coronary arterial calcification as an active process: a new perspective on an old problem. *Calcif Tissue Int.* 1994. Mar; 54(3): 224–30.
12. Freedman B.I., Bowden D.W., Ziegler J.T., Langefeld C.D., Lehtinen A.B., Rudock M.E., Lenchik L., Hruska K.A., Register T.C., Carr J.J. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) gene polymorphisms are associated with inverse relationships between vascular calcification and BMD: the Diabetes Heart Study. *J Bone Miner Res.* 2009. Oct; 24(10): 1719–27.
13. Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Catalan V., Fruhbeck G. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg.* 2008;18:1134–1143.
14. McFarlane S. I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boded arteries, is there a link? *Endocrine*, 2004. Feb;23(1):1–10
15. Mohamed A., Abdelhalim K., Siddiqi N.J., Alhomida A.S., Mohammed S. Al-Ayed The changes in various hydroxyproline fractions in aortic tissue of rabbits are closely related to the progression of atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease.* 2010, 9:26
16. Reid I.R. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone.* 2002;31:547–555
17. Schmid K., McSharry W.O., Pameijer C. H., Binette J.P. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1980;37:199–210.
18. Siddiqi N.J., Alhomida A.S. Effect of mercuric chloride on various hydroxyproline fractions in rat serum. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005. 271:159-165.
19. Silvia Migliaccio, Emanuela A Greco, Rachele Fomari, Lorenzo M Doninils obesity in women protective against osteoporosis? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011. 4: 273–282.
20. Taichirou Morisawa, Akihiro Nakagomi, Keiichi Kohashi, Yoshiki Kusama Serum Tartrate-resistant Acid Phosphatase-5b Levels are Associated with the Severity and Extent of Coronary Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017 Oct 1; 24(10): 1058-1068
21. Hsu H.T., Camacho N.P. Isolation of calcifiable vesicles from human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis.* 1999.143:353–362.
22. Vattikuti R., Towler D.A. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004. May; 286(5) P:686-96.
23. Zhao L.J., Jiang H., Papasian C.J. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:17–29.

Контактная информация:

Иванова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, 61146 г. Харьков, ул. Героев Труда д.32, кв.65.

e-mail: dr.kivanova@gmail.com

Телефон: +380956575103