

Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(OH)D₃ та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією



О. І. Нішкумай, К. П. Лазарева, Г. В. Мостбауер,
П. О. Лазарєв, Ю. В. Руденко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — провести порівняльний аналіз показників ремоделювання кісткової тканини, ліпідного і кальцій-фосфорного обміну та рівня 25(OH)D₃ у жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ) та без такої.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 44 пацієнок з АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня (середній вік пацієнок — (69,1 ± 0,7) року, середня тривалість постменопаузального періоду — (18,4 ± 0,9) року) та 30 практично здорових жінок (середній вік — (69,3 ± 1,2) року, середня тривалість постменопаузального періоду — (19,4 ± 1,2) року). Усім пацієнткам проведено загальноклінічне та лабораторне обстеження з визначенням рівня ліпідів у крові, 25(OH)D₃, паратгормону, пропептидпроколагену I типу (P1NP), β-термінальних тепопептидів колагену I типу (β-СТх), іонізованого кальцію та фосфору в сироватці крові, добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографію, апланацийну тонометрію.

Результати та обговорення. У пацієнок основної групи порівняно з контрольною групою встановлено наявність гіперхолестеринемії (загальний холестерин — відповідно (6,3 ± 0,2) і (4,6 ± 0,1) ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької густини — (3,8 ± 0,2) і (2,1 ± 1,2) ммоль/л, тригліцериди — (1,8 ± 0,1) і (1,0 ± 0,1) ммоль/л, усі $p < 0,001$), недостатність і дефіцит 25(OH)D₃ ((23,8 ± 1,1) і (28,2 ± 2,1) нг/мл, $p < 0,05$), вторинний гіперпаратиреоз (паратгормон — (64,6 ± 3,9) і (39,6 ± 1,1) нг/мл, $p < 0,001$), прискорену резорбцію кісткової тканини (β-СТх — (0,57 ± 0,03) та (0,45 ± 0,03) нг/мл, $p < 0,01$). Прямо пропорційна кореляція між рівнем загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької густини та P1NP ($r = +0,417$ і $r = +0,481$, усі $p < 0,01$) свідчить про асоціацію гіперхолестеринемії з активністю ремоделювання кісткової тканини у пацієнок похилого віку з неускладненою АГ.

Висновки. У жінок похилого віку з контрольною АГ на відміну від здорових жінок відповідного віку підвищена жорсткість судин за даними апланацийної тонометрії асоціюється зі зниженням рівня 25(OH)D₃, вторинним гіперпаратиреозом та підвищенням вмісту маркерів резорбції кісткової тканини.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеопороз, жорсткість артерій, гіперхолестеринемія, маркери ремоделювання кісткової тканини.

У кістковій тканині (КТ) постійно відбувається оновлення (ремоделювання за участі остеокластів та остеобластів), що забезпечує її міцність. На першому етапі ремоделювання КТ спостерігається її резорбція: остеокласти, гігантські клітини,

котрі мають спільного попередника з моноцитами, прикріплюються до утвореної мікротріщини в кістці, після цього білковий матрикс руйнується під дією протеолітичних ферментів із вивільненням солей кальцію та інших складових мінерального компонента КТ. Через сигнальні системи відбувається активація остеобластів, котрі походять з мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку та забезпечують синтез матриксу нової КТ із наступною її мінералізацією за участі вітаміну D₃ та «періодом спокою» [10].

Ремоделювання КТ — циклічний безперервний процес у різних відділах скелета, за нормального

Стаття надійшла до редакції 13 серпня 2018 р.

Нішкумай Ольга Іванівна, д. мед. н.,
доцент кафедри внутрішньої медицини №2
E-mail: nishkumay@ukr.net

© О. І. Нішкумай, К. П. Лазарева, Г. В. Мостбауер, П. О. Лазарєв,
Ю. В. Руденко, 2018

перебігу якого кількість кістки, яка формується, дорівнює кількості зруйнованої. Дисбаланс етапів ремоделювання, зокрема збільшення активності резорбції чи зменшення швидкості формування нової КТ, спричиняє зменшення мінеральної щільності КТ, тобто остеопенію та остеопороз [10].

Маркери формування КТ (продукти деградації проколагену I типу або ферменти, які синтезують безпосередньо остеобласти) визначають у сироватці крові [10]. Найчастіше з них використовують загальну лужну фосфатазу, остеокальцин та пропептид проколагену I типу (P1NP, P1CP) [10].

Більша частина органічного кісткового матриксу складається з колагену I типу, фрагменти якого, утворені під час резорбції, потрапляють у кровоносне русло і виводяться нирками. Для оцінки активності остеокластів визначають загальний рівень гідроксипроліну, піридиноліну і дезоксипіридиноліну в сечі, телопептидів колагену I типу (β -CTX, β -CrossLaps, α/β -CTX, NTx) [10]. Останні є специфічними лише для резорбції кісткової тканини і в незміненому вигляді виділяються нирками, тому їх досліджують як у сироватці крові, так і в сечі [10].

Для оцінки метаболізму КТ вивчають обмін $25(\text{OH})\text{D}_3$, дефіцит або недостатність якого спричиняють гіпокальціємію та вторинний гіперпаратиреоз, що призводить до резорбції КТ, вивільнення кальцію з кісткового депо, а згодом — до зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [10, 19].

За даними сучасних досліджень, у жінок у період постменопаузи кількість і активність остеобластів може збільшуватися, переважно у відповідь на підвищену резорбцію, а вміст маркерів МЩКТ корелює із рівнем показників ліпідного обміну [30]. Отже, можна припустити наявність взаємозв'язку між розвитком остеопорозу (ОП) та атеросклеротичного ураження судин.

Актуальною є розробка нових підходів до лікування коморбідних станів. Сучасні протоколи зазвичай спрямовані на надання допомоги при одній нозології, що зумовлює необхідність проведення досліджень ведення хворих з одночасним прогресуванням декількох соматичних захворювань.

Поширеність як артеріальної гіпертензії (АГ), так і ОП, щорічно зростає. Обидва захворювання асоціюються з розвитком та прогресуванням атеросклерозу [35]. АГ, на яку в Україні страждає понад 30 % дорослого населення, є чинником ризику розвитку багатьох серцево-судинних та інших ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту, серцевої і ниркової недостатності) та смерті [20]. Лікування ускладнень ОП, зокрема переломів, потребує значних медико-соціальних витрат. Не з'ясовано наявність зв'язку між зниженням МЩКТ та зростанням жорсткості аорти у пацієнток похилого віку з АГ. Не визначено підходи до комплексного лікування цієї когорти пацієнтів, оскільки даних щодо перебігу ремоделювання КТ недостатньо.

Мета роботи — провести порівняльний аналіз показників ремоделювання кісткової тканини, ліпідного і кальцій-фосфорного обміну та рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ у жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією та без такої.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця і відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Критерії залучення: жіноча стать, вік ≥ 65 і < 80 років, неускладнена артеріальна гіпертензія (АГ), синусовий ритм, офісний артеріальний тиск (АТ) $< 140/90$ мм рт. ст. для пацієнток з АГ на тлі антигіпертензивного лікування.

Критерії вилучення: серцева недостатність вище II функціонального класу за NYHA, фракція викиду < 55 %, швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв, цукровий діабет, гострий коронарний синдром, інсульт/транзиторна ішемічна атака, терапія глюкокортикостероїдами, гормонозамісна терапія і попередня терапія остеопорозу, порушення ритму серця (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизм шлуночкової або надшлуночкової тахікардії в анамнезі, стійка синусова тахікардія, порушення атріовентрикулярної провідності або синусова брадикардія, або синдром слабкості синусового вузла), клінічно значуща супутня патологія (ревматоїдний артрит тощо).

Обстежено 44 жінки (середній вік пацієнток — $69,1 \pm 0,7$) року, середня тривалість постменопаузального періоду — $18,4 \pm 0,9$ року), у яких виявлено есенціальну АГ II стадії, 2-го ступеня (основна група) та 30 практично здорових жінок контрольної групи (середній вік — $69,3 \pm 1,2$) року, середня тривалість постменопаузального періоду — $19,4 \pm 1,2$ року).

Клінічна характеристика хворих основної групи: тривалість АГ — $17,0 \pm 0,9$ року, верифікований за даними коронарографії атеросклероз (сумарний кальцієвий індекс за Агатстоном — 282 ± 14 , що інтерпретується як вірогідно гемодинамічно незначущі стенози) зі стабільною стенокардією напруження не вище II ФК у 10 (22,7 %) пацієнток, стентування коронарних артерій — у 2 (4,5 %). За даними ехокардіографії, фракція викиду становила $60,1 \pm 0,7$ %.

Дисліпідемію оцінювали за вмістом тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої густини (ХС ЛПВГ), холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ). Розраховували індекс атерогенності (ІА). Ліпіди досліджували на автоаналізаторі Corona (LKB, Швеція) з використанням ферментативних

наборів Boehringer Mannheim (Німеччина). Концентрацію ХС ЛПНГ обраховували за формулою W. T. Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНГ} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВГ} + \text{ТГ}/2,22).$$

Концентрацію ХС ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) визначали за співвідношенням ТГ/2,22. Тип гіперліпопротеїнемії встановлювали за класифікацією D. S. Fredrickson.

За результатами біохімічного аналізу крові в основній групі рівень ЗХС становив у середньому $(6,3 \pm 0,2)$ ммоль/л, ХС ЛПНГ – $(3,9 \pm 0,2)$ ммоль/л, ТГ – $(1,8 \pm 0,1)$ ммоль/л.

Усі пацієнти з АГ отримували адекватну антигіпертензивну терапію: блокатори кальцієвих каналів – 44 (100%), тiazидний діуретик – 44 (100%), β -адреноблокатори – 24 (54,5%), статини – 38 (86,4%), ацетилсаліцилову кислоту – 24 (54,5%). Терапію і дози не міняли понад 2 тиж. Пацієнткам з недостатністю та дефіцитом рівня $25(\text{OH})\text{D}_3$ призначали вітамін D у добовій дозі 3000–4000 МО.

Дослідження проведено у відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Із маркерів формування кісткової тканини визначали рівень пропептиду проколагену I типу (P1NP) методом електрохемілюмінесценції ECLIA з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Стан резорбції оцінювали за вмістом β -ізомерів C-термінального телопептиду колагену I типу (β -СТх) у сироватці крові, який, як і рівень $25(\text{OH})\text{D}_3$ та паратгормону визначали електрохемілюмінесцентним методом на аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест-системами cobas, вміст іонізованого кальцію та фосфору

в сироватці крові – гексокіназним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Integra 400/800 (Roche, Німеччина).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми IBM SPSS Statistics 22. Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна похибка середнього арифметичного значення. Використовували критерії Стьюдента та Спірмена. Статистично значущими вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Установлено, що вміст кальцію у фактичному раціоні харчування (за даними анкетування) обстежених основної групи становив у середньому (245 ± 21) мг/добу, осіб контрольної групи – (268 ± 23) мг/добу. Порушення МЩКТ виявлено у 33 (75%) пацієнток основної групи (у 25 (56,8%) – остеопенію, у 8 (18,2%) – остеопороз) та в 11 (36,7) осіб – контрольної (у 7 (23,3%) – остеопенію, у 4 (13,3%) – остеопороз).

Зафіксовано статистично значуще збільшення рівня ЗХС і атерогенного ХС ЛПНГ у пацієнток основної групи (табл. 1).

Рівень маркерів формування КТ, іонізованого кальцію та фосфору не відрізнявся у групах. Відзначено статистично значущо вищий вміст паратгормону у пацієнток основної групи, ймовірно, внаслідок недостатності вітаміну D_3 , більш виражений у пацієнток з неускладненою АГ.

Привертає увагу збільшення активності резорбції КТ у жінок основної групи, про що свідчило статистично значуще збільшення рівня β -СТх.

Т а б л и ц я 1

Вміст маркерів ремоделювання кісткової тканини, показників ліпідного і кальцій-фосфорного обміну та $25(\text{OH})\text{D}_3$

Показник	Контрольна група (n = 30)	Основна група (n = 44)
Вік, роки	$69,30 \pm 1,21$	$69,10 \pm 0,73$
Тривалість постменопаузального періоду, роки	$19,40 \pm 1,18$	$18,40 \pm 0,85$
Тривалість АГ, роки	–	$17,00 \pm 0,86$
Індекс маси тіла, кг/м ²	$27,60 \pm 1,11$	$28,80 \pm 0,56$
Загальний холестерин, ммоль/л	$4,6 \pm 1,3$	$6,3 \pm 0,2^*$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	$2,1 \pm 1,2$	$3,8 \pm 0,2^*$
ХС ЛПВГ, ммоль/л	$1,50 \pm 0,04$	$1,40 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,00 \pm 0,12$	$1,80 \pm 0,11^{**}$
P1NP, нг/мл	$58,32 \pm 3,24$	$55,12 \pm 4,45$
$25(\text{OH})\text{D}_3$ (загальний), нг/мл	$28,18 \pm 2,12$	$23,76 \pm 1,10^{***}$
β -СТх, нг/мл	$0,45 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,03^*$
Інтактний паратгормон, нг/мл	$39,6 \pm 1,1$	$64,6 \pm 3,9^{**}$
Кальцій, ммоль/л	$1,30 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,02$
Фосфор, ммоль/л	$1,10 \pm 0,02$	$1,17 \pm 0,02$

Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$.

Т а б л и ц я 2
Кореляційний аналіз показників ліпідного обміну,
маркерів резорбції та рівня 25(ОН)D₃ в основній групі

	Загальний холестерин	ХС ЛПНГ
25(ОН)D ₃	0,238	0,206
P1NP	0,417*	0,481*
β-СТх	0,320**	0,268
Паратгормон	0,006	0,075

* p < 0,01; ** p < 0,05.

Кореляційний аналіз (табл. 2) виявив наявність прямо пропорційного кореляційного зв'язку між рівнями ЗХС, атерогенного ХС ЛПНГ та маркера формування КТ у пацієнтів основної групи. Кореляцій у контрольній групі не встановлено.

Отримані результати вказують на наявність гіперхолестеринемії, більш виражену недостатність 25(ОН)D₃, вторинний гіперпаратиреоз, прискорену резорбцію КТ у пацієток основної групи. Кореляція між рівнями ЗХС, ХС ЛПНГ та P1NP свідчить про вірогідність впливу гіперхолестеринемії на активність ремоделювання КТ у пацієток похилого віку з неускладненою АГ.

Вплив гіперхолестеринемії на стан МЩКТ є дискусійним питанням. Деякі науковці висловлюють припущення щодо здатності окисненого ХС ЛПНГ пригнічувати диференціацію остеобластів — МСЗТЗ–Е1 [23–26, 31]. Також існують гіпотези щодо залучення в цей процес гена ферменту параксонази-1, який кодує антиоксидантні властивості ХС ЛПВГ [33, 34].

Результати проведеного нами раніше експериментального дослідження показали, що у щурів, які тривалий час отримували гіперхолестеринову дієту, розвивалися порушення третьої фази (росту кристалів) та другої фази (утворення ядер кристалізації, які супроводжувалися зниженням механічної пружності довгих кісток і підвищенням їх крихкості за збільшенням модуля пружності, межі пружності при зниженні показників питомої стріли прогину, а також мінімальної роботи руйнування кісток) мінералізації органічного матриксу [6].

Провідну роль у порушенні мінералізації КТ відіграє порушення обміну вітаміну D. Відомо, що дефіцит цього вітаміну є важливим чинником ризику розвитку не лише метаболічних захворювань КТ, а і АГ, ожиріння, цукрового діабету, а його додатковий прийом може значно знижувати частоту серцево-судинних подій [17, 22]. Ключовою ланкою цих процесів, можливо, є порушення утворення активного метаболіту вітаміну D, оскільки органами-мішенями при АГ та цукровому діабеті є нирки,

а при їх ураженні зменшується синтез 1α-гідроксилази — ферменту, за допомогою якого 25-гідроксихолекальциферол (25(ОН)D₃, кальцидіол) у нирках перетворюється на активну форму вітаміну D₃ — 1,25-дигідроксихолекальциферол (1,25(ОН)2D₃, кальцитріол-D-гормон) [30]. Через гіповітаміноз D-гормону розвивається гіпокальціємія, яка призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, збільшуючи темпи резорбції КТ, і остеопорозу та посилює вихід кальцію з депо, збільшує його абсорбцію в кишечнику і надходження в судини, посилюючи їх атерокальциноз [3, 10].

Ми також отримали дані щодо недостатності 25(ОН)D₃ і вторинного гіперпаратиреозу в пацієток з неускладненою АГ, що може пояснити збільшення у них рівня маркера резорбції КТ. На нашу думку, це свідчить про доцільність вибору для корекції порушень мінеральної щільності КТ у пацієток основної групи препаратів групи бісфосфонатів на тлі попередньої корекції вітаміну D-дефіцитного стану.

За даними літератури, бісфосфонати — це стабільні аналоги пірофосфату, споріднені до апатиту кісток. Їх здатність до сповільнення резорбції кістки дала підставу запропонувати ці препарати для клінічного застосування [7, 11, 21, 32]. Вони впливають на остеокласти шляхом пригнічення активності АТФ, порушення цитоскелета і гофрованої мембрани. Амінобісфосфонати можуть також пригнічувати мевалонівий шлях модифікації ізопренілювання зв'язувального білка [15, 36]. Це дало змогу зробити припущення, яке не отримало достовірних доказів, щодо здатності статинів впливати на структурно-функціональний стан кісткової тканини. Деякі дослідники дійшли висновку щодо позитивного ефекту бісфосфонатів на процес судинної кальцифікації у хворих з атеросклеротичними змінами в аорті [16].

Грунтуючись на отриманих нами попередніх результатах дослідження щодо підвищення жорсткості судин у пацієток похилого віку з неускладненою АГ [1, 2], прийом препаратів групи бісфосфонатів після корекції рівня вітаміну D може бути патогенетично обґрунтованим, що потребує подальшого дослідження.

Висновки

У жінок похилого віку з контрольованою артеріальною гіпертензією на відміну від здорових жінок відповідного віку підвищена жорсткість судин за даними апланатійної тонометрії асоціюється зі зниженням рівня 25(ОН)D₃ та вторинним гіперпаратиреозом, а також з підвищенням вмісту маркерів резорбції кісткової тканини.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. Н.; збір та обробка матеріалу — О. Н., К. Л., Г. М., П. Л., Ю. Р.; статистичне опрацювання даних, написання тексту — О. Н., К. Л.

Література

- Амосова К. М., Поворознюк В. В., Нішкумай О. І. та ін. Зв'язок показників пульсової хвилі та рівня 25 (ОН) вітаміну D3 у пацієнтів літнього віку з неускладненою артеріальною гіпертензією // *Серце і судини*. — 2017. — № 4. — С. 91–97.
- Амосова К. М., Поворознюк В. В., Нішкумай О. І. та ін. Зв'язок показників пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією // *Серце і судини*. — 2018. — № 2. — С. 15–22. DOI: <http://doi.org/10.3978/HV2018215>
- Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. В. В. Поворознюка, П. Плутовські. — К.: Видавець Заславський О. Ю., 2014. — 262 с.
- Коваленко В. М. Стрес і хвороби системи кровообігу / За ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К., 2015. — 354 с.
- Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Настанова і клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»». http://mtd.dec.gov.ua/mtd/dodatki/384_2012/384_2012_kn_ag.pdf.
- Нішкумай О. І. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв'язок? // *Серце і судини*. — 2016. — № 1. — С. 107–112.
- Поворознюк В. В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза // *Здоров'я України*. — 2007. — № 5 (162). — С. 57–58.
- Поворознюк В. В. Влияние Бивалоса на МПКТ и вертебральный болевой синдром у женщин в постменопаузальном периоде // *ОстеОбзорение*. — 2008. — Т. 3, № 9. — С. 5–7.
- Поворознюк В. В. Возрастные аспекты структурно-функционального состояния костной ткани населения Украины // *Остеопороз и остеопатии*. — 2000. — № 1. — С. 15–22.
- Поворознюк В. В., Григорьева Н. В., Нішкумай О. І. и др. Остеопороз в практике врача-интерниста. — К., 2014. — 198 с.
- Представительство компании «Хоффманн-Ля Рош Лтд.» в Украине. Бонвива — максимальная защита от переломов // *Мистецтво лікування*. — 2006. — № 12. — С. 24–25.
- Проваторов С. И., Арефьева Т. И., Кухтина Н. Б. и др. Маркеры воспаления — моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и С-реактивный белок — в крови пациентов с нестабильной стенокардией и стабильной стенокардией напряжения // *Тер. архив*. — 2006. — № 6. — С. 66–69.
- Рыженков В. Е., Чистякова А. М., Фролова Ю. В. и др. Оценка некоторых моделей экспериментальной дислипидемии при изучении веществ гиполлипидемического действия // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. — 1994. — № 4. — С. 33–36.
- Современные представления о менеджменте менопаузы: материалы научного симпозиума с международным участием «Анжелік — витончене задоволення життям» (20 октября 2005 г., Киев). — К., 2005. — 5 с.
- Торошцова Н. В., Никитинская О. А., Боневоленская Л. И. и др. Новый бисфосфонат Бонвива для лечения постменопаузального остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2006. — № 2. — С. 42–45.
- Caffarelli C., Montagnani A., Nuti A. R. et al. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: up-date and systematic review of clinical studies // *Clin. Interv. Aging*. — 2017. — Vol 12. — P. 1819–1828. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S138002>
- Camargo C. A. Vitamin D and cardiovascular disease // *JACC*. — 2011. — Vol. 58 (14). — P. 1442–1444. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.037
- Chakko S., Mulingtapang R. F., Huikuri H. V. et al. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 1993. — Vol. 126. — P. 1364–1372.
- Deryabina E., Bashmakova N. Longitudinal study of the changes of weight and the development of menopausal metabolic syndrome after bilateral ovariectomy // *Maturitas*. — 2009. — Vol. 63, suppl. 1. — P. S56.
- Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults // ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA — 2017. — HYP.00000000000000065
- Kanis J. A., Burlet N., Cooper C. et al. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases // *TIRE-A-PART*. — 2008. — Vol. 19. — P. 399–428.
- Liang D. K., Bai X. J., Wu B. et al. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 99. — P. 469–477. Epub 2013 Nov 18.
- Luegmayr E., Glantschnig H., Wesolowski G. A. et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins // *Cell. Death. and Differentiation*. — 2004. — Vol. 11. — P. 108–118. DOI:10.1038/sj.cdd.4401399
- Parhami F., Garfinkel A., Demer L. L. Role of lipids in osteoporosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 2346–2348.
- Parhami F., Jackson S. M., Tintut Y. et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells // *J. Bone Miner. Res.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2067–2078.
- Parhami F., Mody N., Gharavi N. et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells // *J. Bone Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17 (11). — P. 1997–2003.
- Parhami F., Morrow A. D., Balucan J. et al. Lipid oxidation products have opposite effect on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 20 (11). — P. 2346–2348.
- Pennisi P., Signorelli S. S., Riccobene S. et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels // *Osteoporosis Int.* — 2004. — Vol. 15. — P. 389–395. DOI:10.1007/s00198-003-1550-9
- Schoppet M., Sattler A. et al. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*. — 2003. — Vol. 88. — P. 1024–1028.
- Seo S. K. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women // *Obstet. Gynecol. Sci.* — 2015. — Vol. 58 (2). — P. 144–149.
- Tintut Y., Morony S., Demer L. L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24 (2). — P. 6–10.
- Watts N. B., Harris S. T. Effect of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women postmenopausal osteoporosis // *JAMA*. — 2007. — Vol. 282. — P. 1344–1352.
- Wilson A. M., Ryan M. C., Boyle A. J. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 106 (3). — P. 291–297.
- Yamada Y., Ando F., Niino N. et al. Association of polymorphism of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese // *J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 48. — P. 469–475.
- Ye Z., Lu H., Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8 (40). — P. 68916–68927.
- Yureneva S., Smetnik V., Kuznetsov S., Bilak N. Use of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Maturitas*. — 2009. — Vol. 63, suppl. 1. — P. S96.

Маркеры костного ремоделирования, уровень 25(OH)D₃ и показатели липидного обмена у женщин пожилого возраста с неосложненной артериальной гипертензией

О. І. Нішкумай, Е. П. Лазарева, Г. В. Мостбауер, П. А. Лазарев, Ю. В. Руденко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — провести сравнительный анализ показателей костного ремоделирования, липидного и кальций-фосфорного обмена и уровня 25(OH)D₃ у женщин пожилого возраста с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) и без таковой.

Материалы и методы. В исследование включили 44 пациентки с АГ I–II стадии, 1–2-й степени (средний возраст — (69,1 ± 0,7) года, средняя продолжительность постменопаузального периода — (18,4 ± 0,9) года) и 30 практически здоровых женщин (средний возраст — (69,3 ± 1,2) года, средняя продолжительность постменопаузального периода — (19,4 ± 1,2) года). Всем пациенткам провели общеклиническое и лабораторное обследование с определением уровня липидов в крови, 25(OH)D₃, паратгормона, пропептидпроколлагена I типа (P1NP), β-терминальных телопептидов коллагена I типа (β-СТх), ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию и апplanationную тонометрию.

Результаты и обсуждение. У пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой выявили гиперхолестеринемию (общий холестерин — соответственно (6,3 ± 0,2) и (4,6 ± 0,1) ммоль/л, липопротеины низкой плотности — (3,8 ± 0,8) и (2,1 ± 1,2) ммоль/л, триглицериды — (1,8 ± 0,1) и (1,0 ± 0,1) ммоль/л, все $p < 0,001$), недостаточность и дефицит 25(OH)D₃ ((23,76 ± 1,1) и (28,2 ± 2,1) нг/мл, $p < 0,05$), вторичный гиперпаратиреоз (паратгормон — (64,6 ± 3,9) и (39,6 ± 1,1) нг/мл, $p < 0,001$), ускоренную резорбцию костной ткани (β-СТх — (0,57 ± 0,03) и (0,45 ± 0,03) нг/мл, $p < 0,01$). Прямо пропорциональная корреляция между уровнем общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и P1NP ($r = +0,417$ и $r = +0,481$, все $p < 0,01$) свидетельствует об ассоциации гиперхолестеринемии с активностью ремоделирования костной ткани у пациенток пожилого возраста с неосложненной АГ.

Выводы. У пожилых женщин с контролируемой неосложненной АГ в отличие от здоровых женщин соответствующего возраста повышение жесткости сосудов по данным апplanationной тонометрии ассоциируется со снижением уровня 25(OH)D₃, вторичным гиперпаратиреозом и повышением содержания маркеров резорбции костной ткани.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеопороз, жесткость артерий, гиперхолестеринемия, маркеры ремоделирования костной ткани.

Markers of bone remodeling, 25(OH)D₃ level and lipid metabolism parameters in elderly women with uncomplicated arterial hypertension

О. І. Nishkumai, K. P. Lazarieva, G. V. Mostbauer, P. O. Lazarev, Yu. V. Rudenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The aim — the work is to make a comparative analysis of the parameters of bone remodeling, lipid and calcium-phosphorus exchange and 25(OH)D₃ level in elderly women with uncomplicated arterial hypertension (AH) and without it.

Materials and methods. The study included 44 patients with stage I – II AH, of 1 – 2nd degree (mean age — 69.1 ± 0.7 years, average duration of the postmenopausal period — 18.4 ± 0.9 years) and 30 practically healthy women (mean age — 69.3 ± 1.2 years, the average duration of the postmenopausal period was 19.4 ± 1.2 years). All patients underwent general clinical and laboratory examination with determination of lipid level in blood, 25(OH)D₃, parathyroid hormone, propeptidprocollagen of type I (P1NP), β-terminal telopeptides of collagen type I (β-STx), ionized calcium and phosphorus in serum, daily monitoring of arterial pressure, echocardiography and applanation tonometry.

Results and discussion. In patients of the main group, compared with the control group, hypercholesterolemia was revealed (total cholesterol — 6.3 ± 0.2 and 4.6 ± 0.1 mmol/l, low density lipoproteins — 3.8 ± 0.8 and 2.1 ± 1.2 mmol/l, triglycerides — 1.8 ± 0.1 and 1.0 ± 0.1 mmol/l, all $p < 0.001$), insufficiency and deficiency 25(OH)D₃ (23.76 ± 1.1 and 28.2 ± 2.1 ng/ml, $p < 0.05$), secondary hyperparathyroidism (parathyroid hormone — 64.6 ± 3.9 and 39.6 ± 1.1 ng/ml, $p < 0.001$), accelerated resorption of bone tissue (β-STx — 0.57 ± 0.03 and 0.45 ± 0.03 ng/ml, $p < 0.01$). A direct proportional correlation between the level of total cholesterol, low density lipoproteins and P1NP ($r = +0.417$ and $r = +0.481$, all $p < 0.01$) indicates a link between hypercholesterolemia and bone remodeling activity in elderly patients with uncomplicated hypertension.

Conclusions. In elderly women with controlled uncomplicated hypertension, in contrast to healthy women of the corresponding age, an increase in vascular stiffness according to applanation tonometry is associated with a decrease in the level of 25(OH)D₃, secondary hyperparathyroidism and an increase in the content of markers of bone resorption.

Key words: arterial hypertension, osteoporosis, arterial stiffness, hypercholesterolemia, markers of bone tissue remodeling.