

**В.В. Поворознюк**  
**О.И. Нишкумай**  
**В.А. Строило**  
**Н.Г. Строило**

ГУ «Луганский  
 государственный  
 медицинский университет»

## D-ДЕФИЦИТ У МУЖЧИН С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

### Ключевые слова:

остеопороз, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, витамин D.

*В результате исследования выявлено, что с повышением стадии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей отмечается снижение плечелодыжечного индекса (ПЛИ), уровня кальция, витамина D, Stiffnes Index, SOS, T-индекса и повышение уровня паратиреоидного гормона, что свидетельствует о нарушении структурно-функционального состояния костной ткани и ее минерализации. Выявленные корреляционные связи между ПЛИ, уровнем общего холестерина, витамина D и данными денситометрии указывают на наличие связи атеросклероза с витамин-D дефицитом и остеопорозом у мужчин с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Учитывая снижение клиренса креатинина <65 мл/мин у участников с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей III–IV стадии, D-дефицит у данной категории может быть обусловлен наличием дефицита D-гормона, что требует коррекции с применением активных метаболитов витамина D.*

### ВВЕДЕНИЕ

Клиническая взаимосвязь атеросклероза, кальцификации сосудов и снижения плотности костной ткани становится все более очевидной [5–7]. Кальцификация аорты и коронарных артерий широко распространены у людей пожилого возраста и могут являться основой роста сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, при этом они ассоциируются с увеличением резорбции костной ткани, что приводит к повышению частоты вертебральных переломов [10]. Все более понятными становятся молекулярные механизмы, связывающие склонность артерий к кальцификации и остеопороз и являющиеся частью более широкого вопроса, связанного с экспрессией регуляторных протеинов в костном веществе и атеросклеротических бляшках [11, 13]. Существует гипотеза о возможном влиянии нарушения метаболизма витамина D на процессы кальцификации сосудов [14].

Существует три типа дефицита D-гормона: I тип обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D<sub>3</sub>, II — нарушением конвертирования 25(OH)D в кальцитриол путем гидроксилирования 1α — гидроксилазой в почках; III тип связан с уменьшением количества рецепторов к D-гормону. Нарушение 1α-гидроксилирования приводит к D-гормон-дефициту, то есть снижению биологических эффектов D-гормона (кальцитриола). Основное звено патогенеза — дефицит почечного фермента 1α-гидроксилазы, обеспечивающего конвертацию кальцидола в кальцитриол. Данный дефицит возникает как результат нарушения перфузии почек в результате воздействия различных факторов. Снижение клиренса креатинина <65 мл/мин является одним из маркеров нарушенной почечной перфузии и будет свидетельствовать о развитии D-гормон-дефицита по II типу [14].

Накопленные данные позволяют предположить взаимосвязь атеросклероза и изменения минеральной плотности костной ткани [1–4, 12]. Однако работ, посвященных изучению влияния нарушения метаболизма витамина D у пациентов с атеросклерозом сосудов, не так много. В современной литературе имеются лишь единичные сообщения о взаимосвязи остеопороза у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), не изучена роль нарушений метаболизма витамина D в патогенезе этих заболеваний. В то же время клиническая практика свидетельствует, что после реконструктивных пластических операций у больных с ОААНК нередко переломы костей нижних конечностей [8, 9].

Цель проведенного нами исследования — изучить витамин-D-статус у мужчин с ОААНК.

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 39 мужчин с ОААНК, средний возраст составил 65,5±2 года. Все пациенты были распределены на группы, 1-я — 21 пациент с ОААНК I–II стадии, 2-я — 18 пациентов с ОААНК III–IV стадии. Стадию заболевания определяли согласно классификации Фонтейна — Покровского: I стадия — асимптоматическая, II стадия — боль при нагрузке в нижних конечностях (перемежающаяся хромота), III стадия — боль в состоянии покоя, IV стадия — трофические изменения (некрозы, трофические язвы стопы и голени, гангрена пальцев стоп). Стадия облитерирующего атеросклероза была установлена согласно классификации на основании клинической картины характера болевого синдрома, наличия трофических расстройств и определения плечелодыжечного индекса (ПЛИ).

Всем пациентам определяли уровень 25(OH) витамина D, а также клиренс креатинина, кальция крови, паратиреоидного гормона (ПТГ). Исследование структурно-функционального состояния костной ткани проводили с помощью ультразвукового аппарата «Achilles+» фирмы «Lunar» (США). С помощью прибора изучали следующие параметры: скорость распространения ультразвука через кость *СРУ* (SOS — speed of sound, м/с); широкополосное ослабление ультразвука *ШОУ* (BUA — broadband ultrasound attenuation, дБ/МГц); индекс прочности кости (*ИП* — Stiffness index, %), который вычисляется на основании показателей SOS и BUA:

$$ИП = 0,5 \cdot (nШОУ + nСРУ),$$

где

$$nШОУ = \frac{ШОУ - 50}{0,75},$$

$$nСРУ = \frac{СРУ - 1380}{1,8} [9].$$

Нормальное состояние костной ткани определяли при значении Т-показателя (отклонение от референтного значения пиковой костной массы здорового человека) до  $-1,0$  SD, остеопению — от  $-1,0$  до  $-2,5$  SD, остеопороз — при  $T < -2,5$  SD.

Статистический анализ проведен при помощи программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel».

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту и продолжительности заболевания, а значения ПЛИ были достоверно ниже у пациентов 2-й группы ( $p=0,002$ ) (таблица).

Таблица

Основные биохимические, денситометрические показатели у пациентов обследованных групп в зависимости от стадии заболевания

| Показатель                             | 1-я группа (n=21) | 2-я группа (n=18) | p      |
|--|-------------------|-------------------|--------|
| Возраст, лет                           | 66,0±2            | 65,0±2            | 0,49   |
| Длительность заболевания, мес          | 24,0±2,4          | 30,0±1,8          | 0,41   |
| ПЛИ (1,0–1,2)                          | 0,8               | 0,44*             | 0,002  |
| Са сыворотки крови (2,07–2,64), моль/л | 2,26±0,01         | 2,04±0,02*        | 0,001  |
| 25(OH) витамина D (23–94), нг/мл       | 20,0±1,4          | 9,7±1*            | 0,0001 |
| Клиренс креатинина, мл/мин             | 75,3 ±2,4         | 58,6±1,1*         | 0,04   |
| ПТГ (10–65), пг/мл                     | 45,6±1,2          | 66,3±2,9*         | 0,0001 |
| Stiffnes Index                         | 89,0±2,1          | 74,0±3*           | 0,02   |
| BUA, дБ/МГц                            | 36,0±1,54         | 35,0±1,66         | 0,2    |
| SOS, м/с                               | 106,0±4,28        | 61,0±5,08*        | 0,005  |
| Т-индекс, SD                           | -0,8±0,25         | -2,0±0,29*        | 0,0001 |
| Тестостерон (8–40), нмоль/л            | 14,0±1,25         | 15,0±1,29         | 0,2    |

\*Достоверные различия показателей в сравниваемых группах,  $p < 0,05$ .

У пациентов 2-й группы также выявлено снижение уровня кальция крови ( $p=0,01$ ) и повышение уровня ПТГ крови ( $p=0,0001$ ) в сравнении с показателями 1-й группы, что указывало на развитие вторичного гиперпаратиреоза. Эти изменения, очевидно, обусловлены развитием D-гормон-дефицита у пациентов 2-й группы, что

сопровождалось и дефицитом витамина D, уровень которого в сыворотке крови был достоверно ниже ( $p=0,0001$ ). Учитывая снижение клиренса креатинина у пациентов 2-й группы дефицит витамина D, очевидно, был обусловлен возникновением дефицита D-гормона вследствие гипоперфузии почек.

Нарушения минерализации сопровождались изменениями структурно-функционального состояния костной ткани у пациентов с более выраженной клинической стадией заболевания, так, во 2-й группе отмечалось достоверное снижение показателя Stiffnes Index ( $p=0,02$ ), SOS ( $p=0,005$ ), Т-индекса ( $p=0,0001$ ), что свидетельствовало о снижении как плотности, так и эластичности костной ткани. Необходимо отметить, что данные изменения состояния костной ткани у обследуемых не были связаны с гипогонадизмом.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие положительной корреляции между Т-индексом и уровнем витамина D ( $r=0,52$ ;  $p=0,04$ ), Stiffnes Index и уровнем витамина D ( $r=0,63$ ;  $p=0,005$ ). Выявлялись положительные корреляционные связи между Т-индексом и ПЛИ ( $r=0,6$ ;  $p=0,014$ ); Stiffnes Index и ПЛИ ( $r=0,5$ ;  $p=0,014$ ). Отрицательные корреляции выявлено между уровнем общего холестерина и витамина D ( $r=-0,54$ ;  $p=0,009$ ).

Таким образом, в результате исследования выявлено, что с повышением стадии ОААНК у мужчин наряду с ухудшением структурно-функционального состояния костной ткани отмечается наличие дефицита D-гормона.

Выявленные корреляционные связи между ПЛИ, уровнем общего холестерина, витамином D и данными денситометрии указывают на наличие связи атеросклероза с остеопорозом и витамин-D- и D-гормон-дефицитом.

### ВЫВОДЫ

1. У мужчин с ОААНК отмечается снижение Stiffnes Index, Т-индекса и SOS, причем более выраженное при III–IV стадии заболевания.

2. Снижение уровня кальция в сыворотке крови, уровня витамина D, повышение ПТГ у пациентов с ОААНК приводит к нарушению минерализации костной ткани, что может усиливать болевой синдром, ухудшать качество жизни пациентов и является дополнительным фактором риска развития переломов.

3. Выявленные корреляционные связи между ПЛИ, уровнем общего холестерина, витамина D и данными денситометрии указывают на наличие связи атеросклероза с остеопорозом и витамин-D-дефицитом.

4. Учитывая снижение клиренса креатинина  $< 65$  мл/мин у участников 2-й группы D-дефицит у данной категории пациентов может быть обусловлен наличием дефицита D-гормона, что требует коррекции с применением активных метаболитов витамина D (альфакальцидол 1 мкг/сут).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ  
ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Верткин А.Л., Наумов А.В., Максименкова Е.В.** (2006) Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней. Лечащий врач, 2: 69–72.
2. **Горбась І.М., Смирнова І.П.** (2006) Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України. Укр. кардіол. журн., спец. випуск: 44–47.
3. **Корж Н.А., Поворозник В.В., Дедух Н.В., Зупанец І.А.** (ред.) (2002) Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение. Золотые страницы, Харьков, 648 с.
4. **Целуйко В.И.** (ред.) (2009) Справочник по кардиологии. Доктор-Медиа, Киев, с. 53.
5. **Adami S., Braga V.** (2004) Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men. *Calcif. Tissue Int.*, 74(2): 136–142.
6. **Bagger Y.Z., Rasmussen H.B.** (2007) Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporosis Int.*, 18: 505–512.
7. **Bagger Y.Z., Tanko L.B.** (2006) Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J. Intern. Med.*, 259(6): 598–605.
8. **Moulinier L., Leger P., Lefebvre D. et al.** (2003) Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21: 103–106.
9. **John R., Candace M.** (2007) Decreased bone mineral density is correlated with increased subclinical atherosclerosis in older, but not younger, Mexican American women and men: The San Antonio family. *Calcif. Tissue Int.*, 81: 430–441.
10. **Hamerman D.** (2005) Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM*, 98: 467–484.
11. **Hofbauer L.C., Brueck C.C.** (2007) Vascular calcification and osteoporosis- from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporosis Int.*, 18: 251–259.
12. **Isidori A.M., Giannetta E.** (2005) Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis. *J. Endocrinol. Invest.*, 28(10): 73–79.
13. **McDermott M.M., Kerwin D.R., Liu K. et al.** (2001) Prevalence and significance of unrecognised lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J. Gen. Int. Med.*, 34: 234.
14. **Fahrleitner A., Dobnig H., Oberosterer A. et al.** (2002) Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J. Gen. Int. Med.*, 17: 663–669.

D-ДЕФІЦИТ У ЧОЛОВІКІВ  
З ОБЛІТЕРУЮЧИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ  
АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК

**В.В. Поворозник, О.І. Нішкумай,  
В.А. Строїло, Н.Г. Строїло**

**Резюме.** У результаті дослідження виявлено, що з підвищенням стадії облітерую-

чого атеросклерозу артерій нижніх кінцівок відзначається зниження плечолопатково-го індексу (ПЛІ), рівня кальцію, вітаміну D, Stiffnes Index, SOS, T-індексу та підвищення рівня паратиреоїдного гормону, що свідчить про порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини та її мінералізації. Виявлені кореляційні зв'язки між ПЛІ, рівнем загального холестерину, вітаміну D та даними денситометрії свідчать про наявність зв'язку між атеросклерозом та вітамін-D дефіцитом й остеопорозом у чоловіків з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок. Враховуючи зниження кліренсу креатініну <65 мл/хв у учасників із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок III–IV стадії, D-дефіцит у цієї категорії пацієнтів може бути зумовлений наявністю дефіциту D-гормону, що потребує корекції із застосуванням активних метаболітів вітаміну D.

**Ключові слова:** остеопороз, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, вітамін D.

VITAMIN D DEFICIENT IN MALE  
WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

**V.V. Povorozniuk, O.I. Nishkumay,  
V.A. Stroilo, N.G. Stroilo**

**Summary.** As a result of the research it was stated that with the increase of peripheral arterial disease (PAD) stage the decrease of Stiffness Index, SOS, T-index, ABI, vitamin D and total serum calcium levels appears. All these factors including the increase of PTH are thought to cause impaired bone turnover and low bone mineral density. Correlations that were found between total cholesterol, stiffness index, ABI, IMT and vitamin D prove the association between osteoporosis and PAD in older men.

**Key words:** osteoporosis, peripheral arterial disease, vitamin D.

Публикация предоставлена  
ООО «ТЕВА УКРАИНА»



## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Как наладить метаболизм с помощью одной  
молекулы?

По материалам [www.cell.com](http://www.cell.com)

В ходе 2 независимых исследований, результаты которых были опубликованы в журнале «Cell», доказано, что снижение уровня или ингибирование белка NCoR (корепрессор ядерного рецептора — nuclear receptor co-repressor) значительно ускоряет процесс наращивания мышечной массы и предупреждает развитие сахарного диабета II типа.

В эксперименте на животных было показано, что в клетках мышечной ткани, не экспрессировавших NCoR, при физической нагрузке активнее использовались жиры и отмечалась большая толерантность к таковой. Так, отсутствие NCoR способствовало повышению выносливости и увеличению силы. При этом клетки жировой ткани, не экспрессирующие NCoR, ха-

рактеризовались ростом чувствительности к инсулину по мере увеличения их объемов. Кроме того, отмечалось повышение толерантности к глюкозе и снижение резистентности к инсулину, а также уменьшение выраженности симптомов воспаления.

Ученые пришли к выводу, что NCoR активирует определенные сигнальные пути, которые регулируют различные процессы общего метаболизма.

Следует отметить, что отсутствие NCoR на ранних стадиях развития организма приводит к смерти. Однако во взрослом возрасте снижение экспрессии NCoR или ингибирование этой молекулы, согласно мнению Джерольда Олефски (Jerrold Olefsky), одного из авторов работы, может улучшить показатели метаболизма и предупредить развитие некоторых заболеваний. Таким образом, перспективным является создание препаратов, способных ингибировать NCoR.