

**В.В. Коломиец**  
**Т.А. Рогачева**

Донецкий национальный  
медицинский университет  
им. Максима Горького

## ЗНАЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРОЗА В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

### Ключевые слова:

остеоартроз, эссенциальная гипертензия, дислипидемия, дисфункция эндотелия, маркеры воспаления, костная резорбция, суточный ритм артериального давления.

**Цель.** Изучить влияние дислипидемии на проявления суставного синдрома и суточный ритм артериального давления (АД) у больных остеоартрозом (ОА) в сочетании с эссенциальной гипертензией (ЭГ). **Объект и методы.** У 120 больных ОА в сочетании с ЭГ и у 60 больных ЭГ (группа сравнения) определяли липиды крови, содержание интерлейкина-1 $\beta$ , туморнекротического фактора- $\alpha$ , С-реактивного белка, альгофункциональный индекс Лекена, С-концевые телопептиды, транспорт кальция между скелетом и кровью, функцию эндотелия, суточный ритм АД. Проводили рентгеновскую денситометрию позвоночника. **Результаты.** У больных ОА в сочетании с ЭГ в большей степени ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения выражены дислипидемия, дисфункция эндотелия, повышение уровня маркеров воспаления, костная резорбция, замедление транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами и ухудшение суточного профиля АД. Между уровнями холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и степенью дисфункции эндотелия ( $r = 0,543$ ;  $p < 0,05$ ), интенсивностью транспорта кальция ( $r = -0,557$ ;  $p < 0,05$ ) и альгофункциональным индексом Лекена ( $r = +0,551$ ;  $p < 0,05$ ) установлена умеренная корреляционная связь. Нарушения транспорта кальция наиболее выражены у больных с суточным ритмом АД — night-peakers и высоким уровнем ( $> 3,80$  ммоль/л) ХС ЛПНП. **Вывод.** Дислипидемия является одним из общих патогенетических механизмов ОА и ЭГ.

### ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) и эссенциальная гипертензия (ЭГ) — социально значимые заболевания, требующие разработки и проведения эффективных лечебных и диагностических мероприятий. По данным ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско НАМН Украины», в Украине ЭГ страдают почти 44% взрослого населения, распространенность ОА составляет 3172,6 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 607,3 случаев в год. Высокая распространенность ЭГ и связанный с ней риск поражения жизненно важных органов обуславливают ее ключевое место среди причин инвалидности и смертности населения (Коваленко В.М., Корнацкий В.М. (ред.), 2008). ОА также является одной из лидирующих причин функциональной недостаточности и потери трудоспособности у взрослого населения (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2005). Однако в последние годы все чаще появляются данные о том, что пациенты с ОА имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по сравнению с общей популяцией. Так, установлено, что ОА суставов кистей ассоциировался с повышенной сердечно-сосудистой смертностью у мужчин (Zoler M.L., 2009; Мендель О.И. и соавт., 2010; Eustise C., 2010).

Практически нет лиц с ОА без сопутствующих соматических заболеваний. Обычно у пациента с ОА в возрасте старше 50 лет одновременно существуют более 5 заболеваний и ОА не является простым дополнением к иным болезням. Наиболее часто ОА сочетается с ЭГ. Результаты анализа публикаций свидетельствуют, что сочетание с ЭГ отмечается у 48–65% пациентов с ОА в популяции. ЭГ и ОА взаимно отягощают течение каждого из заболеваний и усложняют выбор оптимального лечения (Gislason G.H. et al., 2009; Zoler M.L., 2009). Оба заболевания приводят к снижению качества и продолжительности жизни. Несмотря на значительные успехи последних лет в изучении ЭГ и ОА, остаются открытыми вопросы об активации их общих патогенетических механизмов и особенностях терапии в случае их сочетанного течения. Например, установлено, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оказывающих при ОА выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект, у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе в 10 раз повышает вероятность госпитализации по поводу сердечной недостаточности и приводит к дестабилизации и прогрессированию ЭГ. Повышение риска развития сердечно-сосудистых катастроф — инфаркта миокарда, мозгового инсульта и внезап-

ной коронарной смерти — может рассматриваться как класс-специфический побочный эффект для всех НПВП. Кроме того, НПВП могут снижать эффективность антигипертензивных препаратов, особенно тех, влияние которых опосредуется через ренин-ангиотензиновую систему (блокаторов бета-адренорецепторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков, антагонистов рецепторов ангиотензина II), угнетение которой сопровождается снижением эндотелиального синтеза простагландинов и других вазодилаторов (Gislason G.H. et al., 2009; Trelle S. et al., 2011).

В третьем Национальном исследовании состояния здоровья и питания населения в США в 1988–1994 гг. при участии 77 714 лиц (из которых у 975 был ОА) у больных ОА чаще, чем в общей популяции, выявляли дислипидемию, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) — в 47% случаев против 32% и артериальную гипертензию — в 75% случаев против 38% (Rosenberg L. et al., 1995). Эти результаты неслучайны: предполагаются общие патогенетические механизмы этих двух патологий, в основе которых лежит нарушение функции эндотелия (Лупинская З.А. и соавт., 2008; Цвингер С.М., Говорин А.В., 2009). Развитию дистрофических изменений в сосудистой стенке и суставном хряще и прогрессированию ЭГ и ОА могут способствовать нарушения липидного обмена, которые становятся общим патогенетическим механизмом этих заболеваний (Masuko K. et al., 2009; Aspden R.M., Scheven B.A., 2010). Важным фактором нарушения регуляции сосудистого тонуса является эндотелиальная дисфункция, развивающаяся вследствие дефицита эндотелиального синтеза NO, обеспечивающего противовоспалительные, антиадгезивные и антипролиферативные свойства эндотелия. В условиях дислипидемии окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) снижают активность эндотелиальной NO-синтазы (NOS) и биодоступность NO (Rubbo H., Freeman B.A., 2008). Поэтому анализ факторов дисфункции эндотелия у больных с сочетанием ОА и ЭГ вполне обоснован. В ответ на повреждающее действие избыточных липидов крови эндотелий реагирует повышенным синтезом вазоконстрикторов и недостаточным синтезом вазодилаторов. Этому способствует и активация хронического иммунного воспаления. На мембране эндотелиоцитов появляются молекулы адгезии, обеспечивающие проникновение в сосудистую стенку Т-лимфоцитов и макрофагов. Воспалительные клетки крови вырабатывают интерлейкины (ИЛ)-1 и -6, стимулирующие синтез С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и ангиотензиногена в печени (Boos C.J., Lip G.Y.H., 2006; Braunwald E., 2011).

В суставной хрящевой ткани активированные СРБ макрофагоподобные синовиоциты и лейкоциты, инфильтрирующие синовиальную оболочку сустава, вырабатывают цитокины, свободные радикалы и прочее, осуществляющие резорбцию хондроцитами внеклеточного матрикса и эрозию хряща,

что повышает нагрузку на субхондральную кость, где возникают микропереломы (Goldring S.R., Goldring M.B., 2004; Bondeson J. et al., 2010). Известно, что при наличии ОА частота остеопороза (ОП) составляет 28,9% у женщин и 20% — у мужчин, остеопении — 52,9 и 38,8% соответственно (Goldring S.R., 2009). У пациентов с ОА ускоряется потеря минерального компонента кости, а снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) приводит к более выраженной деградации хрящевой ткани и прогрессированию поражений суставов (Buckland-Wright C., 2004; Dore D., Quinn S., 2010; Grynepas M.D., 2010).

У больных ЭГ выявлены нарушения обмена кальция, характеризующиеся тенденцией к дефициту внеклеточного кальция и активацией синтеза паратиреоидного гормона, ускоряющего резорбтивные процессы в костной ткани (Коломієць В.В. та співавт., 2009). Пиковая костная масса определяется скоростью костеобразования и ее резорбции, которая тесно связана с содержанием кальция во внеклеточном пространстве организма (Беневоленская Л.И., 2005).

Нарушения обмена кальция участвуют в развитии не только остеопенического синдрома, но и ЭГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Снижение МПКТ и перенесенные переломы рассматривают даже как независимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (Zoler M.L., 2009; Eustise C., 2010). Следовательно, эндотелиальная дисфункция сопровождается не только повышением артериального давления (АД), но и ухудшением внутрикостной гемодинамики в субхондральной костной ткани, что приводит к дистрофическим изменениям в суставном хряще и прогрессированию ОА.

Цель исследования — изучить значение дислипидемии в дисфункции эндотелия, в состоянии резорбции и минерализации костной ткани, суточно-профиля АД и проявлениях суставного синдрома у больных ОА в сочетании с ЭГ.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 120 больных ОА коленных суставов I–II рентгенологической стадии по Kellgren (диагноз ОА установлен на основании критериев Ассоциации ревматологов Украины) в возрасте от 52 до 75 лет, в среднем —  $64,7 \pm 1,6$  года (давность заболевания ОА составляла в среднем  $9,1 \pm 1,7$  года), в сочетании с ЭГ II стадии, давность которой составила в среднем  $10,9 \pm 1,7$  года (основная группа), и 60 больных ЭГ II стадии (1-я группа сравнения, не отличавшаяся от основной по полу, возрасту ( $49\text{--}76$  лет, в среднем —  $62,3 \pm 1,8$  года), давности ( $10,1 \pm 1,5$  года) и стадии ЭГ) определяли липидный спектр крови колориметрическим методом: общий холестерин (ОХС), холестерин (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ТГ, а также (у 38 больных основной группы и 36 больных группы сравнения) — содержание ИЛ-1 $\beta$ , туморнекротического фактора (TNF)- $\alpha$  с помощью набора «Укрмедсервис» (Донецк, Украина) и СРБ с помощью набора

«DRG International Inc.» (USA). Функцию суставов оценивали с помощью альгофункционального индекса Лекена. Степень резорбции костной ткани изучали путем количественного определения в моче С-концевых телопептидов иммуноферментным методом с помощью набора «CrossLaps™ ELISA» на спектрофотометре «Sanofi Pasteur PR2100». Оценку структурно-функционального состояния костной ткани проводили методом рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника с помощью аппарата «Lunar DPX». Остеопороз диагностировали при условии отклонения показателей МПКТ  $> -2,5$  SD от нормы; остеопению — при отклонении показателей МПКТ от  $-1$  до  $-2,5$  SD.

За 3–4 дня и во время обследования рекомендовали стандартную диету № 10 (по М.И. Певзнеру), с которой в организм поступает около 16,5 ммоль кальция в сутки. За сутки до обследования рекомендовалось исключить из диеты молочные продукты, чтобы суточное потребление кальция не превышало 10 ммоль. Концентрацию кальция в сыворотке крови и в моче определяли набором «Філісіт-Діагностика» на спектрофотометре «Specord».

Состояние костного депо кальция характеризовали опосредованно, оценивая поступление кальция из скелета в плазму крови. Метод основан на представлении о том, что уровень поступления кальция в кровь после перерыва в приеме пищи ночью обусловлен действием кальций-регулирующих гормонов на почки и скелет и зависит от функционального состояния этих органов. Определяли концентрацию кальция в сыворотке крови через 18 ч после приема пищи и в моче, собранной утром натощак за 120 мин. Исходя из представлений о том, что при нормальной канальцевой реабсорбции кальция уровень кальциемии натощак зависит преимущественно от поступления кальция в кровоток из скелета, рассчитывали алгебраическую разницу между отклонением концентрации кальция в сыворотке крови у больных от концентрации кальция у здоровых лиц и величиной поступления кальция в кровь из почек путем канальцевой реабсорбции, которая совпадает с величиной поступления кальция из внеклеточной жидкости в костную ткань. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли на аппарате «ВАТ41-2». Функцию эндотелия изучали с помощью сонографического исследования дилатации плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) на аппарате «ULTIMA PA» и измерения содержания нитритов (NOx) в плазме крови с реактивом Грисса на спектрофотометре «Specord 200 PC».

Во 2-ю группу сравнения включили 20 здоровых лиц в возрасте 43–72 лет, в среднем —  $60,1 \pm 1,9$  года.

В исследование не включали больных сахарным диабетом, сердечной недостаточностью III–IV ФК, хроническими заболеваниями почек и пищеварительной системы.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ «Microsoft Excel» и программы «Биостатистика 4.03» (США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных основной группы использованный для оценки функциональных возможностей суставов альгофункциональный индекс Лекена составлял 7,0–15 баллов, в среднем —  $9,5 \pm 0,7$  балла, свидетельствуя об умеренной тяжести суставного синдрома.

Результаты обследования больных основной группы и 1-й группы сравнения свидетельствуют о наличии у них дисфункции эндотелия. Это подтверждается недостаточной степенью ( $< 10\%$ ) эндотелийзависимой вазодилатации ПА на фоне РГ, но ее средняя величина у больных основной группы ( $+6,8 \pm 0,5\%$ ) достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше, чем у больных группы сравнения ( $+8,2 \pm 0,6\%$ ). Концентрация стабильных метаболитов NOx в плазме крови у больных основной группы ( $34,4 \pm 1,5$  мкмоль/л) достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у больных группы сравнения ( $46,2 \pm 2,3$  мкмоль/л). В норме NO метаболизируется до нитритов и нитратов. Небольшая его часть взаимодействует с супероксиданионом с образованием пероксинитрита. При такой патологии, как ОА и ЭГ, когда продукция свободных радикалов, в том числе и супероксиданиона, повышена, большая часть NO разрушается, что приводит к снижению его биодоступности и повышению степени дисфункции эндотелия. У больных ОА в сочетании с ЭГ образование эндотелием вазоконстрикторных факторов сохраняется или увеличивается в ответ на стрессорное влияние суставного синдрома с болью и ограничением функций крупных суставов, в то время как противодействие обеспечивается NO, выполняющим роль «модератора» локального и системного сосудистого тонуса. Одной из причин эндотелиальной дисфункции может быть гиперхолестеринемия. Известно, что ХС ЛПНП приводит к повышению синтеза кавеолина-1, ингибирующего синтез NO путем инактивации эндотелиальной NOS, дефицит которой приводит к образованию свободных радикалов. ЛПНП и их окисленные формы вызывают каскад патофизиологических реакций вначале на клеточном уровне, а затем на полиорганном с поражением органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых осложнений. ЛПНП способны снижать чувствительность рецепторов сосудистой стенки к действию гипотензивных средств (Yang Z., Ming X.-F., 2005).

Уровни ОХС в обеих группах колебались в одном диапазоне: 4,69–7,5 ммоль/л в основной группе и 4,5–7,6 ммоль/л — в 1-й группе сравнения, средние уровни ОХС в обеих группах (основная —  $5,97 \pm 0,24$  ммоль/л, сравнения —  $5,83 \pm 0,21$  ммоль/л) также достоверно не отличались. Однако видно, что не только среднее, но и минимальное содержание ОХС превышало рекомендованный уровень для лиц с наличием хотя бы одного фактора риска (ЭГ) —  $< 3,0$  ммоль/л. В обеих группах наблюдалось повышение уровня ХС ЛПНП, составлявшего в среднем  $3,78 \pm 0,07$  ммоль/л в основной группе и  $3,53 \pm 0,10$  ммоль/л — в 1-й группе сравнения, то есть у больных ЭГ в сочетании с ОА он был выше ( $p < 0,05$ ). Уровень ХС ЛПВП в основ-

ной группе ( $1,09 \pm 0,06$  ммоль/л) ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения ( $1,31 \pm 0,08$  ммоль/л). Коэффициент атерогенности у больных основной группы ( $4,43 \pm 0,19$ ) значительно превышал ( $p < 0,05$ ) средний показатель у больных группы сравнения ( $3,63 \pm 0,23$ ), который также выходил за верхний предел максимальной нормальной величины — 3,5.

Избыток липидов крови вызывает повреждение эндотелия, отвечающего синтезом вазоконстрикторов, и активацию ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем (Ребров А.П., Харитонов И.А., 2007). Между уровнями ХС ЛПНП и величинами прироста диаметра ПА на фоне РГ установлена корреляционная связь умеренной тесноты ( $r = 0,543$ ;  $p < 0,05$ ). Ангиотензин II является основным антагонистом NO, не только угнетая его синтез, но и превращая уже синтезированный NO в токсический пероксинитрит, разрушающий эндотелиоциты и окисляющий ЛПНП, которые становятся вредными для организма. Ангиотензин II также повышает экспрессию на эндотелиоцитах рецепторов к ЛПНП и поглощение ЛПНП эндотелиоцитами (Yang Z., Ming X.-F., 2005).

Эти процессы активируют хроническое иммунное воспаление и способствуют развитию и прогрессированию целого ряда системных патологий (ЭГ, атеросклероза, ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда, мозговых инсультов). Под влиянием окисленных ЛПНП усиливается адгезия лейкоцитов к эндотелию, индуцируется синтез ИЛ-1 моноцитами, экспрессия большого числа ростовых факторов, цитокинов, TNF- $\alpha$  (Tedgui A., Mallat Z., 2006).

Уровень ИЛ-1 $\beta$  у больных основной группы ( $26,7 \pm 0,4$  пг/мл) заметно превышал ( $p < 0,05$ ) уровень у участников группы сравнения ( $20,2 \pm 0,3$  пг/мл) и здоровых лиц ( $12,1 \pm 0,1$  пг/мл). Содержание сывороточного TNF- $\alpha$  у больных основной группы составило  $16,5 \pm 0,2$  пг/мл, в 2 раза ( $p < 0,05$ ) превышало его содержание у здоровых ( $8,1 \pm 0,1$  пг/мл) и в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) — у больных группы сравнения ( $12,9 \pm 0,1$  пг/мл). Эти данные свидетельствуют о системном воспалении, ярко выраженном у больных с сочетанием ОА и ЭГ. Доказано, что низкоинтенсивное системное воспаление играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ЭГ, и повышает риск сосудистых осложнений, который коррелирует с содержанием сывороточного СРБ. Результаты 8-летнего исследования (The Black Woman's Health Study) показали, что выживаемость при сочетании ХС ЛПНП  $< 3,4$  ммоль/л и СРБ  $> 2$  мг/л было худшим, чем даже в случаях более высокого ХС ЛПНП и нормального уровня СРБ (Rosenberg L. et al., 1995). Поэтому уровень СРБ рассматривается как маркер повышенного сосудистого риска. У больных основной группы СРБ  $2,64 \pm 0,05$  пг/мл достоверно превышал уровень у больных группы сравнения ( $2,27 \pm 0,04$  пг/мл). Окисленные ЛПНП и провоспалительные цитокины повышают проницаемость эндотелия, приводят к пролиферации мышечных клеток в стенке сосудов, утолщающей комплекс ин-

тима-медиа в 2–3 раза, повышающей жесткость артерий, и способствует развитию резистентной к лечению ЭГ (Ferroni P., Basili S., 2006).

При СМАД в двух обследованных группах достоверной разницы между среднесуточными показателями АД не наблюдалось. Больных каждой из двух групп распределили по степени ночного снижения АД, неадекватность которого ассоциируется с наиболее высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Суточные профили АД типа «non-dipper» и «night-peaker» отмечались у  $\frac{2}{3}$  больных ЭГ с ОА и несколько меньше, чем у половины больных ЭГ. У обследованных вариабельность систолического АД (ВСАД) была повышена ( $> 15$  мм рт. ст.) в 40% случаев у больных основной группы и в 20% случаев — у больных группы сравнения. Средняя величина ВСАД у больных ОА в сочетании с ЭГ ( $15,6 \pm 0,8$  мм рт. ст.) заметно выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных ЭГ ( $12,3 \pm 0,5$  мм рт. ст.). Величина ВСАД у лиц основной группы превышает максимально допустимый уровень, составляющий 15 мм рт. ст. Очевидно, что в течение дня уровни АД значительно изменяются под влиянием различных внутренних и внешних стрессовых воздействий, к которым можно отнести и суставную боль при движении. Суставная боль путем адренергической стимуляции повышает симпатическую активность. Между альгофункциональным суставным индексом Лекена и выраженностью нарушения суточного профиля АД установлена умеренно выраженная корреляционная связь ( $r = +0,487$ ;  $p < 0,05$ ).

Именно снижение уровня активного NO обуславливает влияние окисленных ЛПНП на эндотелий, а повышение синтеза пероксинитрита способствует также разрушению суставного хряща, поскольку в суставной хрящевой ткани имеют место аналогичные процессы: активированные СРБ макрофагоподобные синовиоциты и лейкоциты, инфильтрирующие синовиальную оболочку сустава, вырабатывают ИЛ-1, TNF- $\alpha$ , свободные радикалы, что вызывает резорбцию хондроцитами внеклеточного матрикса (Masuko K. et al., 2009). Матриксные металлопротеиназы и агрекиназы разрушают коллаген II типа и агрекан, происходит замещение их коллагеном I, III и X типа и декорином. На этом этапе ОА клинически манифестирует. Суставной хрящ медленно эрозируется, что значительно повышает нагрузку на субхондральную кость и приводит к образованию большого количества микропереломов в субхондральной кости. Компенсаторно развивается склероз субхондральной кости, повышается жесткость костной ткани, что, в свою очередь, способствует дальнейшему разрушению хрящевой ткани. Блокада ИЛ-1 эффективно предотвращает деструкцию суставного хряща. Блокада TNF- $\alpha$  приводит только к уменьшению воспаления в тканях сустава. Доказано, что применение статинов эффективно нормализует работу эндотелиальной NOS, что оказывает непрямой противовоспалительный эффект как в сосудистой стенке, так и в суставном хряще и субхондральной кости.

В Роттердамском исследовании показано уменьшение рентгенологических изменений в коленных суставах при ОА под влиянием статинов. Однако при этом клинико-функциональные проявления суставного синдрома не оценивались (Hofman A. et al., 2009). Предполагается непосредственное разрушающее воздействие нарушений липидного обмена на суставной хрящ (Clockaerts S. et al., 2010). Между уровнями ХС ЛПНП и альгофункциональным индексом Лекена у обследованных больных основной группы выявлена прямая корреляционная связь ( $r=+0,551$ ;  $p<0,05$ ).

ОА также характеризуется дисбалансом между анаболическими и катаболическими процессами в хряще и субхондральной кости, в результате чего ускоряется потеря минерального компонента кости. Об ускорении резорбции костной ткани свидетельствует выявленная у больных основной группы более высокая ( $p<0,05$ ) концентрация маркеров костной резорбции С-концевых телопептидов ( $252,5\pm 16,1$  мкг/ммоль креатинина), чем у больных группы сравнения ( $189\pm 14,8$  мкг/ммоль креатинина). Между уровнем ХС ЛПНП и показателями концентрации С-пептидов в моче выявлена умеренная корреляционная связь ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ). Результатом ускоренной резорбции костной ткани является ее деминерализация.

У больных ОА в сочетании с ЭГ основной группы (обследовано 66 человек) остеопороз (18 больных) и остеопению (31 больной) выявляли достоверно ( $p<0,05$ ) чаще (соответственно в 27,3% и в 47,9% случаев), чем в группе сравнения (обследовано 36 человек), в которой остеопороз выявлен у 5 (13,9%) пациентов, а остеопения — у 12 (33,3%) человек. Нормальные показатели МПКТ, соответствовавшие возрастной норме, отмечены у 19 человек в группе сравнения (52,8% — почти половина всех обследованных) и лишь у 17 пациентов основной группы (25,7% случаев — около  $\frac{1}{4}$  обследованных).

Среднее значение МПКТ составило у больных группы сравнения  $1,09\pm 0,04$  г/см<sup>2</sup>. Среднее значение этого показателя у больных ОА в сочетании с ЭГ основной группы было достоверно ( $p<0,05$ ) меньшим —  $0,90\pm 0,02$  г/см<sup>2</sup>. Таким образом, состояние костной ткани свидетельствует о более выраженных ее системных изменениях у больных с сочетанием ОА и ЭГ, чем у больных ЭГ без ОА.

Поскольку концентрация кальция в сыворотке крови является одним из ключевых показателей гомеостаза, ее поддержание на постоянном уровне обеспечивается всей системой регуляции, включающей гормональное звено (паратгормон, кальцитонин и витамин D<sub>3</sub>) и исполнительные органы (кости, почки, кишечник, внутриклеточный сектор). Однако, учитывая снижение МПКТ, обосновано предположить, что сохранение постоянства кальциемии достигается путем напряжения системы регуляции и ценой нарушения содержания этого элемента в других менее важных секторах, одним из которых является костная ткань.

У здоровых лиц интенсивность транспорта кальция между почками и внеклеточной жидкостью ( $+0,108\pm 0,010$  ммоль/л) находится в динамическом равновесии с интенсивностью его транспорта между внеклеточной жидкостью и костным депо ( $-0,108\pm 0,009$  ммоль/л). У больных ЭГ интенсивность транспорта минерала между внеклеточным и костным секторами достоверно снижена ( $-0,076\pm 0,007$  ммоль/л;  $p<0,05$ ), в то время, как транспорт кальция между почками и внеклеточной жидкостью отличается в меньшей мере ( $+1,049\pm 0,015$ ). Но еще в большей степени транспорт кальция между внеклеточным и костным секторами замедлен ( $-0,047\pm 0,007$  ммоль/л;  $p<0,05$ ) у больных ЭГ в сочетании с ОА, что подтверждает преобладание резорбции кальция из костной ткани. Анализ индивидуальных показателей транспорта кальция выявил даже его противоположную направленность у 31 (25,8%) больного ЭГ в сочетании с ОА. У 33 (27,5%) больных транспорт кальция между скелетом и внеклеточной жидкостью был ниже нижнего уровня колебаний этого показателя в группе здоровых лиц. Между уровнями ХС ЛПНП и интенсивностью транспорта кальция выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,557$ ;  $p<0,05$ ). Замедление перемещений кальция между костью и внеклеточной жидкостью направлено, с одной стороны, на удержание кальция в костной ткани, а с другой — на поддержание нормального уровня кальциемии в условиях недостаточного поступления кальция из кишечника или его избыточной потери почками. В итоге у больных ЭГ в сочетании с ОА равновесие достигается путем уменьшения минерализации кости. Снижение МПКТ приводит к деградации хрящевой ткани. Таким образом, ремоделирование костной ткани отражает нарушения метаболизма кальция, способствующие развитию как ОА, так и ЭГ. Так, между уровнем С-пептидов мочи и альгофункциональным индексом Лекена выявлена достоверная, хотя и слабая отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ).

Кальций, выходящий из костей, экскретируется почками. Возникает дефицит кальция во внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, приводит к стимуляции образования паратгормона, способствующего накоплению кальция в клетках гладких мышц сосудов и повышению их тонуса и уровня АД. В наибольшей степени транспорт кальция между внеклеточным и костным секторами замедлен в основной группе больных у лиц с суточным ритмом АД — night-peakers, который ассоциируется с большим риском сердечно-сосудистых осложнений ( $-0,043\pm 0,003$  ммоль/л; у пациентов с иными ритмами АД  $-0,066\pm 0,007$  ммоль/л;  $p<0,05$ ). Сопоставление интенсивности транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами у больных основной группы с суточным ритмом АД — night-peakers в зависимости от уровня липидов крови показало еще большее его замедление ( $-0,033\pm 0,004$  ммоль/л;  $p<0,05$ ) у лиц с высоким (выше среднего) уровнем ОХС ( $>6,00$  ммоль/л).

и ХС ЛПНП (>3,80 ммоль/л) по сравнению с больными этой группы, имевшими более низкий уровень ХС в плазме крови (-0,051±0,005 ммоль/л).

**Выводы**

Таким образом, нарушения липидного обмена являются одним из общих патогенетических механизмов ОА и ЭГ. Дислипидемия активирует системные и локальные воспалительные процессы, усугубляет дисфункцию эндотелия, что, с одной стороны, способствует прогрессированию ЭГ, а с другой — путем прямого разрушения суставного хряща и опосредованно через повреждение субхондральной кости (резорбция, деминерализация) приводит к более выраженным проявлениям суставного синдрома ОА.

**Перспективы дальнейших исследований**

Изучение возможности повышения эффективности гипотензивной терапии и лечения суставного синдрома у больных АГ с ОА путем коррекции нарушений липидного обмена.

**Список использованной литературы**

**Беневоленская Л.И.** (2005) Остеопороз. Проблема остеопороза в современной медицине: Роль кальция в профилактике остеопороза. *Consilium medicum*, 2: 96–99.

**Коваленко В.Н., Борткевич О.П.** (2005) Остеоартроз. МО-РИОН, Киев, 592 с.

**Коваленко В.М., Корнацкий В.М. (ред.)** (2008) Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз. Київ, с. 66–79.

**Коломієць В.В., Сімбірцева К.Ю., Чисников М.П.** (2009) Обмін кальцію у хворих на остеоартроз із супутньою артеріальною гіпертензією. *Медицина транспорту України*, 3(31): 83–87.

**Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г.** (2008) Эндотелий. Функция и дисфункция, КРСУ, Бишкек, 373 с.

**Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И. и др.** (2010) Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф. *Укр. ревматол. журн.*, 3(41): 68–73.

**Ребров А.П., Харитоновна И.А.** (2007) Изменение эндотелиальной дисфункции у больных остеоартрозом на фоне терапии терафлексом. *Сибир. мед. журн.*, 7: 47–50.

**Цвингер С.М., Говорин А.В.** (2009) Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе. *Дальневосточ. мед. журн.*, 3: 9–11.

**Aspden R.M., Scheven B.A.** (2010) Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*, 7(357): 357–361.

**Bondeson J., Blom A.B., Wainwright S. et al.** (2010) The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 62(3): 647–657.

**Boos C.J., Lip Gregory Y.H.** (2006) Is Hypertension an Inflammatory Process? *Current Pharmaceutical Design*, 12: 1623–1635.

**Braunwald E.** (2011) Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/ТехCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J.*, 10(1093): 310.

**Buckland-Wright C.** (2004) Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis cartilage*, 12(Suppl. A): 10–19.

**Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Runhaar J. et al.** (2010) The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthr Cartil.*, 18: 876–882.

**Dore D., Quinn S.** (2010) Subchondral bone and cartilage damage: A prospective study. *Arthritis Rheum.*, 10: 11–13.

**Eustise C.** (2010) Osteoarthritis patients have significant cardiovascular risk too. *Osteoarthritis*, 10(127): 2561–2547.

**Ferroni P., Basili S.** (2006) Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 3(16): 222–233.

**Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z. et al.** (2009) Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch. Intern. Med.*, 169: 141–149.

**Goldring S.R.** (2009) Role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Med. Clin. North Am.*, 93 (9): 25–35.

**Goldring S.R., Goldring M.B.** (2004) The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 427: 27–36.

**Grynopas M.D.** (2010) Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcified Tissue International*, 1(49): 20–26.

**Hofman A., Breteler M.M., van Duijn C.M. et al.** (2010) The Rotterdam Study: objectives and design update. *Eur. J. Epidemiol.*, 24: 553–572.

**Masuko K., Murata M., Suematsu N. et al.** (2009) A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 27: 347–353.

**Rosenberg L., Adams-Campbell L., Palmer J.R.** (1995) The Black Women’s Health Study: a follow-up study for causes and preventions of illness. *J. Am. Med. Womens Assoc.*, 2(50): 56–58.

**Rubbo H., Freeman B.A.** (2008) Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent reactions. *Advances in Molecular and Cell Biology*, 25: 135–155.

**Tedgui A., Mallat Z.** (2006) Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.*, 86: 15–81.

**Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al.** (2011) Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*, 342: 7086.

**Zoler M.L.** (2009) Cardiovascular disease, osteoarthritis linked in 30-years study. *Health Publications*, 9(168): 357–362.

**Yang Z., Ming X.-F.** (2005) Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin. Med. Res.*, 1(4): 53–65.

**ЗНАЧЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПОЄДНАННІ З ЕСЕНЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

**В.В. Коломієць, Т.А. Рогачова**

**Резюме.** *Мета.* Вивчити вплив дисліпідемії на прояви суглобового синдрому та добовий ритм артеріального тиску (АТ) у хворих на остеоартроз (ОА) у поєднанні з есенційною гіпертензією (ЕГ). *Об’єкт та методи.* У 120 хворих на ОА в поєднанні з ЕГ та у 60 хворих на ЕГ (група порівняння) визначали ліпіди крові, вміст інтерлейкіну-1β, туморонекротичного фактора-α, С-реактивного білка, С-кінцевих тепепептидів, транспорт кальцію між скелетом і кров’ю, альгофункціональний індекс Лекена, функцію ендотелію, добовий ритм АТ. Проводили рентгенівську денситометрію хребта. *Результати.* У хворих на ОА в поєднанні з ЕГ більшою мірою (p<0,05), ніж у групі порівняння виражені дисліпідемія, дисфункція ендотелію, підвищення рівня маркерів запалення, кісткова резорбція, уповільнення транспорту кальцію між позаклітинним та кістковими секторами та погіршення добового профілю АТ. Між рівнями холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ступенем дисфункції ендотелію (r=0,543; p<0,05), інтенсивністю транспорту

кальцію ( $r=-0,557$ ;  $p<0,05$ ) і альгофункціональним індексом Лекена ( $r=+0,551$ ;  $p<0,05$ ) встановлено помірний кореляційний зв'язок. Порушення транспорту кальцію найбільш виражені у хворих із добовим ритмом АТ — night-peakers та високим рівнем ( $>3,80$  ммоль/л) ХС ЛПНЩ. **Висновок.** Дисліпідемія є одним зі спільних патогенетичних механізмів ОА та ЕГ.

**Ключові слова:** остеоартроз, есенційна гіпертензія, дисліпідемія, дисфункція ендотелію, маркери запалення, кісткова резорбція, добовий ритм артеріального тиску.

### SIGNIFICANCE OF DYSLIPIDEMIA IN PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS WITH CONCOMITANT ESSENTIAL HYPERTENSION

V.V. Kolomyiets, T.A. Rogachova

**Summary. Purpose.** Study influence of dyslipidemia on manifestation of joint syndrome and diurnal blood pressure (BP) profile in patients with osteoarthritis (OA) and concomitant essential hypertension (EH). **Subject and methods.** Blood lipids, interleukin-1 content, tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein, Leken's index, C-terminal telopeptide, calcium transport between skeleton and blood, endothelium function, diurnal BP profile were determined in 120 patients with OA and concomitant EH and in 60 patients with EH (compari-

son group). Spinal radiographic densitometry was performed. **Results.** In patients with OA in combination with EH in a greater degree ( $p<0.05$ ), then in comparison group were expressed dyslipidemia, endothelial dysfunction, elevation of proinflammatory markers, bone resorption, deceleration of calcium transport between extracellular and bone sectors and impairment of diurnal BP profile. Moderate correlation was determined between levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and degree of endothelial dysfunction ( $r=0.543$ ;  $p<0.05$ ), intensity of calcium transport ( $r=-0.557$ ;  $p<0.05$ ) and Leken's index ( $r=+0.551$ ;  $p<0.05$ ). The most considerable impairments of calcium transport were in patients with «night-peaker» diurnal BP profile and high level of LDL cholesterol ( $>3.80$  mmol/l). **Conclusion.** Dyslipidemia is one of the common pathogenetic mechanisms of OA and EH.

**Key words:** osteoarthritis, essential hypertension, dyslipidemia, endothelial dysfunction, proinflammatory markers, bone resorption, diurnal blood pressure profile.

#### Адрес для переписки:

Коломиец Виктория Владимировна  
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16  
Донецкий национальный медицинский  
университет им. Максима Горького,  
кафедра внутренней медицины № 2

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Влияет ли дополнительный прием кальция на кальцификацию коронарных артерий?

Подготовил В.Г. Безшейко

Ученые из Института по исследованию проблем старения (Institute for Aging Research) и Гарвардской медицинской школы (Harvard Medical School), Бостон, США, сообщают о том, что дополнительный прием кальция не оказывает влияния на кальцификацию коронарных артерий. Эти данные получены после обследования 690 женщин и 588 мужчин в рамках Фремингемского исследования (Framingham Offspring Study).

Все участники исследования проходили медицинское обследование в 1998–2001 гг., во время которого заполняли опросник по качественному составу и частоте приема пищи. Позже, в 2002–2005 гг. оценивали степень кальцификации коронарных артерий при помощи компьютерной томографии. Для проведения расчетов пациентов распределили на квантили с учетом количества кальция, употребляемого с пищей.

Согласно результатам, снижение набранных баллов по шкале кальцификации коронарных артерий Агатстона коррелировало с повышенным употреблением кальция с пищей или в виде пищевых добавок. Однако после стандартизации по индексу массы тела, курению, употреблению алкоголя, витамина D, общей энергетической ценности пищи,

менопаузальному статусу и применению эстрогенов (для женщин) эта взаимосвязь оказалась статистически незначимой.

Так, стандартизированное среднее количество баллов по шкале Агатстона в 1; 2; 3 и 4 квантиле по употреблению кальция (нумерация в сторону увеличения количества употребляемого кальция) среди женщин составило 2,36; 2,52; 2,16 и 2,39 ( $p=0,74$ ), среди мужчин — 4,32; 4,39; 4,19 и 4,37 ( $p=0,94$ ) соответственно. При этом способ дополнительного приема кальция с пищей или в виде пищевых добавок не оказал существенного влияния на набранные баллы по шкале Агатстона.

Следует отметить, что в последнее время начали появляться данные о том, что кальциевые добавки повышают риск возникновения инфаркта миокарда, однако Институт медицины США (Institute of Medicine) не подтверждает эту информацию и рекомендует принимать его в дозе 1200 мг/сут женщинам в возрасте старше 50 и мужчинам в возрасте старше 70 лет для поддержания нормального функционирования опорно-двигательной системы.

**Herbrow SeniorLife Institute for Aging Research (2012)** No link found between calcium intake and coronary artery calcification. ScienceDaily, November 14 ([www.sciencedaily.com/releases/2012/11/121107145931.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2012/11/121107145931.htm)).

**Samelon E.J., Booth S.L., Fox C.S. et al. (2012)** Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. Am. J. Clin. Nutr., November 7 [Epub ahead of print].