

На правах рукописи

Алиханова Нурвият Арсланалиевна

Изучение ассоциаций состояния сосудистой стенки с костной
массой в зависимости от длины теломер и активности теломеразы у
женщин в постменопаузальном периоде

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА – 2017

Работа выполнена в отделе профилактики остеопороза и отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Скрипникова Ирина Анатольевна

Доктор медицинских наук, профессор

Ткачева Ольга Николаевна

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры госпитальной терапии №2
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

Арабидзе Григорий Гурамович

Руководитель лаборатории
системных ревматических заболеваний
с группой гемореологических нарушений
ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
ФАНО (г. Москва), доктор медицинских наук

Попкова Татьяна Валентиновна

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017г в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АС	– атеросклероз
АСБ	– атеросклеротическая бляшка
АТ	– активность теломеразы
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГХС	– гиперхолестеринемия
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРА	– двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ДТ	– длина теломер
ДТЛ	– длина теломер в лейкоцитах
ИА	– индекс аугментации
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМТ	– индекс массы тела
КИМ	– комплекс интима-медиа
МПК	– минеральная плотность кости
ОБ	– окружность бедер
ОП	– остеопороз
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
ОЩФ	– общая щелочная фосфатаза
ППМ	– продолжительность постменопаузы
ПОБ	– проксимальный отдел бедра
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ХНИЗ	– хронические неинфекционные заболевания
ХСЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШБ	– шейка бедра
ЭДТА	– этилендиаминтетраацетат
ЭКГ	– электрокардиограмма
FRAX [®]	– Fracture Risk Assessment Tool
SCORE	– Systematic Coronary Risk Evaluation
TERT	– telomerase reverse transcriptase

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. С позиций современной медицины представляется крайне важным выявление определенных взаимосвязей и общих патогенетических механизмов между различными заболеваниями с целью выработки комплексного и индивидуального подхода к лечению и профилактике заболеваний. Особенно это касается ХНИЗ, рост частоты, которых и высокая степень коморбидности связаны с неуклонным старением населения. Среди ХНИЗ, ССЗ, обусловленные АС, являются ведущей причиной инвалидности и смертности в индустриально развитых странах и характеризуются высокой коморбидностью (Оганов Р.Г., 2003). Одним из заболеваний, которое нередко сочетается с ССЗ является ОП, социальная значимость которого определяется его последствиями – нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей. (Скрипникова И.А. и др., 2009, Purchase-Helzner EL, et al., 2004, Debby den Uyl, et al., 2011). Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие подтверждают, что у бессимптомно дебютирующих АС и ОП есть общие звенья патогенеза, приводящие к развитию манифестных осложнений. Была показана связь между развитием АС и снижением МПК, независимо от возраста пациента и повышение риска заболеваемости и смертности от последствий АС у больных с ОП (Debby den Uyl, 2005, Tanko LB, 2005). Различные факторы, влияющие на костный метаболизм, вовлечены в механизмы сосудистых заболеваний. Для того чтобы оценить ассоциацию между ОП и ССЗ, обусловленными АС, чаще всего используют суррогатные маркеры этих заболеваний – сосудистую кальцификацию или параметры сосудистой жесткости и МПК (Агеев Ф.Т. и др., 2012, Boukhris R, 2001). Оказалось, что сосудистая и костная ткань имеют ряд общих свойств, а сосудистый кальцификат состоит из тех же элементов, что и костная ткань: соли кальция, коллаген I типа, фосфаты, связанные с гидроксипатитом, костный морфогенетический белок и др. (Katsuda S, 1992, Shanaman CM, 1993, Tintut Y, 2001). Высказывалось мнение, что низкая МПК может непосредственно выступать в роли факторов риска АС коронарных артерий (Von der Recke P, 1999). Более того, специфическая антиостеопоротическая терапия может уменьшить сосудистую жесткость (Kanis JA, 2008).

Наиболее явно связь между АС и ОП прослеживается у женщин в постменопаузальном периоде. В условиях дефицита эстрогенов снижается способность эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота, поддерживающего эластичность артерий и оказывающего стимулирующее действие на остеобласты, что одновременно приводит к эндотелиальной

дисфункции и нарушениям костного метаболизма (Akyol O, 2004, Reidenbach C, 2007, Lampropoulos E, 2012).

Известно, что повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, эндотелиальная дисфункция у разных людей происходит с разной скоростью. Вероятно, изменения МПК и эластичности сосудов связаны со снижением регенеративных возможностей тканей и органов с возрастом и определяются индивидуальной программой старения, заложенной еще во внутриутробном периоде развития человека. Одна из основных теорий клеточного старения связана с укорочением теломер, которое, достигая критических значений, приводит к потере репликационной способности клетки. Укорочение теломер в лейкоцитах было установлено при ряде возраст-зависимых состояний: эссенциальной гипертензии, АС, болезни Альцгеймера (Benetos A, 2001, Broillette S, 2003), т.е. ДТЛ вероятно отражает ДТ в стволовых клетках и соответствует таковой в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать этот параметр как биомаркер старения сосудов (Sharpless NE, et al., 2007).

Снижение костной массы с возрастом частично является результатом замедления формирования кости остеобластами в связи с ухудшением репликации клеток и их быстрым апоптозом. В единичных экспериментальных работах было показано, что экспрессируемая на остеобластах TERT предотвращает снижение костной массы (Yudoh K, 2001, Ginaldi L, 2005). Поскольку остеобласты и эндотелиальные клетки относятся к стромальным клеткам и вместе с лейкоцитами происходят из мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки, измерение ДТЛ отражает эту характеристику и в остеобластах (Valdes AM, 2007). Основываясь на этих данных, ДТЛ может ассоциироваться не только с состоянием сосудистой стенки, но и с МПК.

Обобщая вышесказанное, представляется актуальным и своевременным изучение общих патогенетических механизмов ССЗ и ОП, связанных с нарушением эластичности сосудистой стенки и прочности костной ткани и вклада генетических биомаркеров старения в эти процессы.

Цель исследования. Изучить ассоциацию параметров сосудистой жесткости и других показателей субклинического АС с МПК в зависимости от биомаркеров клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде.

Задачи исследования

1. Изучить ассоциацию эластических свойств артерий на основании измерения СРПВ и ИА с МПК у постменопаузальных женщин.

2. Оценить наличие и количество АСБ и толщину КИМ в сонных артериях в зависимости от степени снижения костной массы.
3. Изучить распределение ДТЛ и активности теломеразы у женщин с разной длительностью постменопаузального периода.
4. Определить взаимосвязь биомаркеров клеточного старения с состоянием сосудистой стенки и МПК.
5. Охарактеризовать уровни показателей субклинического АС, МПК и ДТЛ в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска и риска переломов с использованием электронных версий шкал SCORE и FRAX[®].

Научная новизна. Впервые в России с помощью различных методов изучена ассоциация параметров эластичности сосудистой стенки, признаков субклинического АС и костной массы в зависимости от биомаркеров клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. Установлено, что ИА и толщина КИМ вносят самостоятельный вклад в снижение МПК. ДТЛ ассоциируется с жесткостью сосудистой стенки, признаками субклинического АС и показан независимый характер этой связи. У женщин с короткими теломерами чаще диагностируется ОП, чем у лиц с длинными теломерами, однако ДТЛ не является независимым фактором риска низкой костной массы. Впервые показано, что высокая 10-летняя вероятность переломов (FRAX[®]) ассоциирована с повышением жесткости сосудов и признаками субклинического АС. Впервые оценена взаимосвязь фатального риска ССЗ (SCORE) и 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов и переломов ПОБ (FRAX[®]) с ДТЛ и АТ. Продемонстрировано, что ДТЛ ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском ССЗ (SCORE) и риском остеопоротических переломов (FRAX[®]), но не является общим маркером субклинических проявлений этих заболеваний.

Практическая значимость. Результаты настоящего исследования показали связь субклинического АС и сосудистой жесткости с ОП, и позволили отнести к независимым факторам риска ОП показатели толщины КИМ и ИА. В связи с высокой частотой выявления субклинического АС у женщин в начале постменопаузы целесообразно проводить кардиологическое обследование сразу после наступления менопаузы, и лиц с признаками субклинического АС, особенно при повышении толщины КИМ и ИА, направлять на рентгеновскую денситометрию для диагностики ОП с целью выбора оптимального подхода к профилактике осложнений АС и ОП.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены и используются в работе отдела профилактики остеопороза, отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация диссертации. Основные положения работы доложены и обсуждены на заседании апробационной комиссии ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России по апробациям кандидатских диссертаций 20 декабря 2016г, протокол № 15/1.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ. Четыре публикации представлены в рецензируемых изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий». Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены на следующих научных форумах: «V международный форум кардиологов и терапевтов», г. Москва, 2016 г, «Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета», г. Казань 2016 г; конкурс молодых ученых в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», г. Москва, 2016 г, III Московская научно-практическая конференция по геронтологии и гериатрии г. Москва, 2016г, European congress on osteoporosis and osteoarthritis – IOF-ESCEO 16, г. Малага, 2016 г, «VI международный форум кардиологов и терапевтов», г. Москва, 2017 г, European congress on osteoporosis and osteoarthritis – IOF-ESCEO 17, г. Флоренция, 2017 г.

Автор стала обладателем гранта конкурса молодых исследователей Всемирного конгресса по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям, г. Флоренция, 2017г.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 138 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, четырех глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, состоящего из 203 источников, из них 12 на русском и 191 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 23 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное исследование включены 107 пациенток в возрасте 45-82 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Схема исследования представлена на рисунке 1.

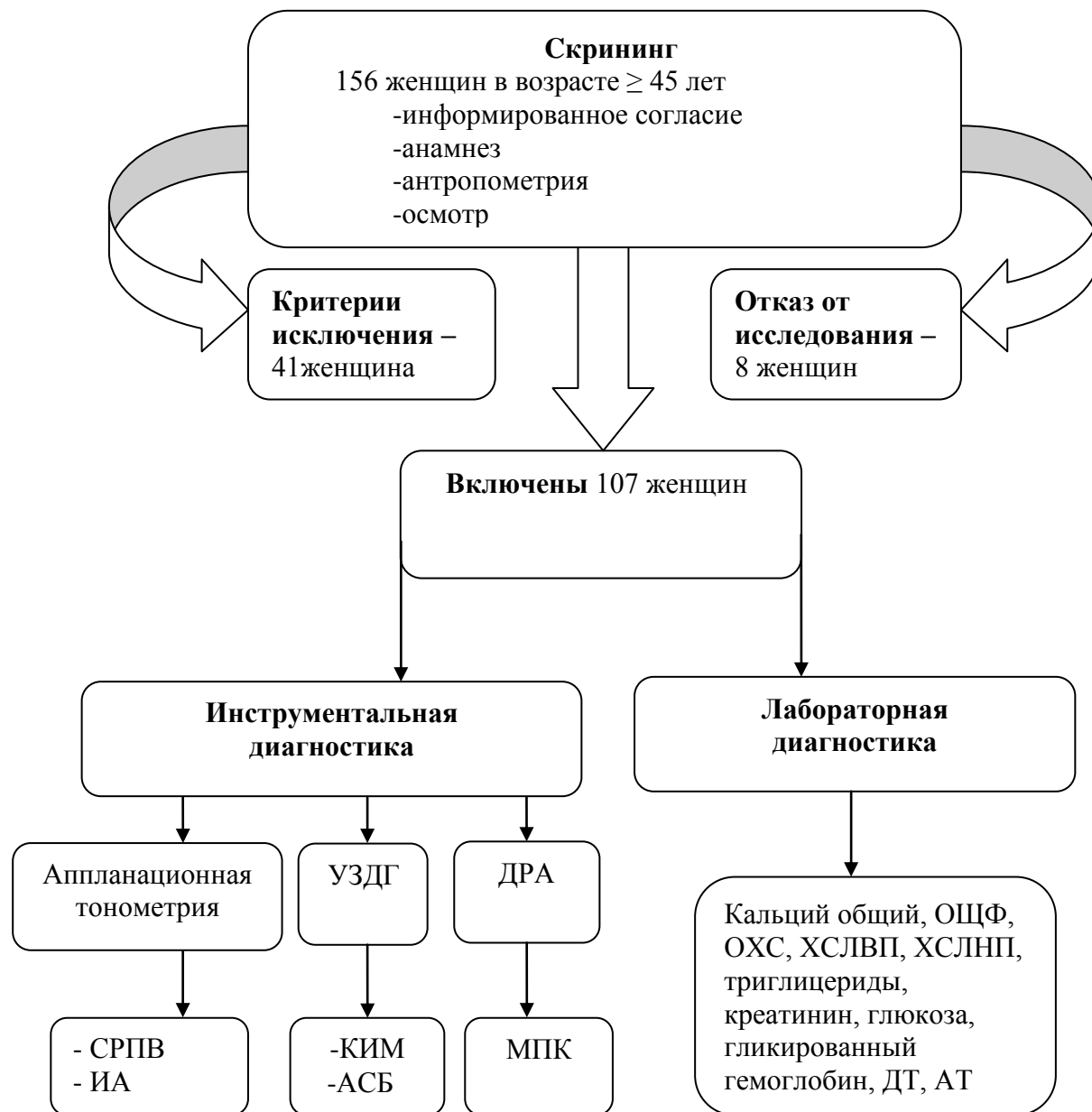


Рис. 1 Схема исследования

Критерием включения считали наличие менопаузы ≥ 1 года. Для анализа использовали индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска ССЗ и ОП, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, а также – амбулаторные карты. В исследование не включали пациенток с любыми клиническими проявлениями АС, злокачественными заболеваниями, с заболеваниями

вызывающими вторичный ОП, принимающие препараты, влияющие на костный обмен и на показатели сосудистой жесткости: антиостеопоротические средства, кортикостероиды, гиполипидемические средства, β -адреноблокаторы, ИАПФ, тиазидные диуретики.

Все женщины прошли клинико-инструментальное и биохимическое обследования в амбулаторных условиях. Измеряли антропометрические данные: рост, вес, окружность талии и бедер, регистрировали АД. ИМТ рассчитывали как соотношение массы тела (кг)/рост (m^2).

Для оценки кардиоваскулярного риска в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ. Основными факторами используемыми для подсчета сердечно-сосудистого риска являются: возраст, пол, курения, САД, уровень ОХС. Риск $<1\%$ считался низким, в пределах $\geq 1\%$ до 5% – умеренным, от ≥ 5 до 10% – высоким, $\geq 10\%$ – очень высоким.

10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов и перелома ПОВ была рассчитана с помощью электронной версии калькулятора FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) и оценивалась в процентах.

Лабораторные исследования. ДТЛ определяли методом ПЦР в реальном времени с измерением относительной ДТ на геномной ДНК. ДНК была выделена из 300 мкл периферической крови с ЭДТА стандартным методом при помощи реагентов «ДНК-Экстран». На основе анализа методом ПЦР в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ. Для каждого образца теломерная и контрольная реакции повторялись трижды. Рассчитывалась разница циклов порогов амплификации теломер и однокопийного гена и из них – относительное значение ДТ, выраженное в условных единицах (Cawthon, RM, 2002). Медиана ДТ составила 9,75 усл.ед. Поскольку нормативных значений ДТ нет, из-за выраженной индивидуальной вариабельности показателей, теломеры приняты короткими, если их длина была меньше медианы, и длинными если ДТ составляла $\geq 9,75$ усл.ед. При ДТ $< 9,5$ усл.ед. теломеры считались «самыми короткими», при ДТ $\geq 10,00$ усл.ед. – «самыми длинными».

АТ анализировали на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (примесь эритроцитов мешает анализу), 100 тыс. клеток на анализ. Клетки моноцитов лизировались буфером с мягким детергентом, и отделялся экстракт. С полученным экстрактом проводится теломеразная полимеразная реакция. Медиана АТ составила 0,5%. Значения АТ $< 0,5\%$ считались сниженными, а АТ $> 0,5\%$ – повышенными. АТ $< 0,3\%$ считалась «самой низкой», АТ $> 0,8\%$ была принята за «самую высокую».

Инструментальные исследования. Исследование МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате Hologic (Delphi W) в поясничном отделе позвоночника (L1 – L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Показатели МПК оценивались как в абсолютных значениях г/см², так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Согласно критериям ВОЗ остеопенией считался уровень Т-критерия < -1 до -2,5 SD, ОП – ≤ -2,5 SD.

СРПВ и ИА определяли с помощью аппланационной тонометрии. Исследование выполняли на приборе Sphygmocog (Австралия). Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывается на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого отмечалось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации (Boutouyrie P. 2008). СРПВ ≥ 10 м/с считалась патологической и свидетельствовала о существенном поражении сосудистой стенки. ИА рассчитывался автоматически, по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Был выбран медианный порог >20%.

Ультразвуковое исследование сонных артерий с целью определения толщины КИМ, наличия и количества АСБ осуществляли в В-режиме, линейным датчиком ультравысокого разрешения 17-5 МГц (Philips IU22, Нидерланды). Параллельно проводили регистрацию ЭКГ. Измерения выполнялись на трех уровнях сосудистого русла с обеих сторон: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Толщину КИМ рассматривали как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. Первая линия – граница между стенкой сосуда и его просветом, а вторая линия представляла собой прослойку коллагена по краю адвентиции. Средняя толщина КИМ рассчитывалась как среднее из всех 12-ти измерений. Значения >0,9 принимались за повышение толщины КИМ, локальные утолщения толщины КИМ >1,5 мм свидетельствовали о наличии АСБ.

Статистический анализ. При статистической обработке результатов использовали пакет прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA.). Количественные показатели – антропометрические данные, длительность постменопаузы, параметры субклинического АС, результаты денситометрии представлены в виде средних величин (M) ± среднестатистическое отклонение (SD). При анализе

межгрупповых различий, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам в различных модификациях. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона, коэффициентов сопряженности Крамера и др. Для оценки вклада ряда клинично-инструментальных и лабораторных показателей в снижение костной массы и эластичности сосудов было использовано регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил $58,9 \pm 8,9$ лет, средняя продолжительность постменопаузального периода – $9,4 \pm 8,9$ лет (таблица 1).

Таблица 1

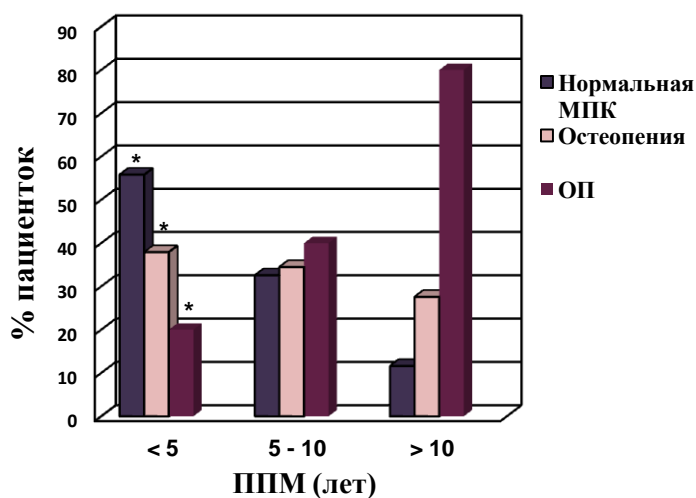
Клинично-инструментальная характеристика пациентов

Параметры (n=107)	M \pm SD
Возраст (лет)	58,9 \pm 8,9
ППМ (лет)	9,4 \pm 8,9
Вес (кг)	72,0 \pm 12,5
Рост (м)	162,5 \pm 5,9
ИМТ (кг/м ²)	27,3 \pm 4,6
ОТ (см)	86,2 \pm 11,4
ОБ (см)	104,8 \pm 8,3
САД (мм.рт.ст.)	127,4 \pm 17,4
ДАД (мм.рт.ст.)	78,8 \pm 9,8
СРПВ (м/с)	11,5 \pm 2,4
ИА (%)	27,8 \pm 9,8
КИМ (мм)	0,78 \pm 0,17
ДТ (усл.ед)	9,73 \pm 0,45
АТ (%)	0,56 \pm 0,32
МПК L1-L4 (г/см ²)	0,910 \pm 0,16
МПК ШБ (г/см ²)	0,743 \pm 0,12
МПК ПОБ (г/см ²)	0,893 \pm 0,14

У всех пациенток оценивались факторы сердечно-сосудистого риска. Избыточная масса тела отмечалась у 61 (57%) пациенток, ожирение – у 24 (22%), абдоминальное ожирение – у 70 (65%) пациенток. Мягкая АГ была выявлена у 30 (28%) женщин, по поводу которой не

принимали регулярно антигипертензивные препараты. У 18 (16%) пациенток присутствовал фактор курения.

Установлено, что у женщин в постменопаузальном периоде процессы разрушения костной ткани преобладают над процессами костеобразования. Причем, наиболее быстрая резорбция кости происходит в первые 5 лет менопаузы и, особенно, при хирургической менопаузе. В настоящем исследовании потери костной массы прямо зависели от длительности постменопаузального периода. У женщин с длительностью постменопаузы > 10 лет, частота ОП была достоверно выше, чем у пациенток с недавней менопаузой (рисунок 2).



Примечание: * $p < 0,01$ – статистическая достоверность различий между группами женщин с разной ППМ.

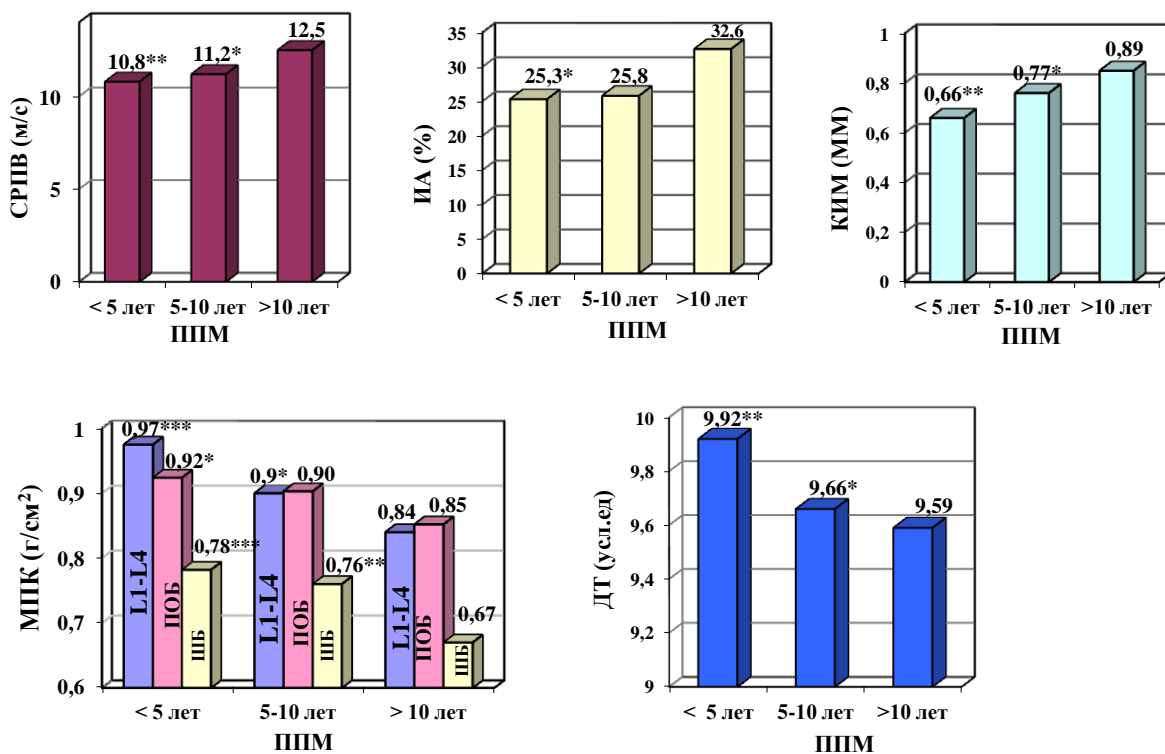
Рис.2 Снижение костной массы в зависимости от длительности постменопаузы

В общей группе ОП был диагностирован у 27 пациенток (25%), остеопения – у 38 (36%), нормальный уровень МПК у 42 (39%).

Для оценки состояния сосудистой стенки определяли параметры субклинического АС, повышение уровня которых ассоциировалось с возрастом.

Относительно ДТ следует отметить, что с возрастом ДТ уменьшалась от 9,92 усл. ед в возрасте 45-54 лет, до 9,47 у женщин > 65 лет.

С увеличением ППМ постепенно повышались показатели жесткости (СРПВ, ИА), толщины КИМ и снижалась МПК во всех измеренных отделах скелета. Максимальные показатели сосудистой жесткости, наиболее низкая МПК и «самые короткие» теломеры были выявлены после 10 лет менопаузы (рисунок 3).



Примечание:

СРПВ

* - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с ПММ 5-10 лет и >10 лет ;

** - $p < 0,01$ – достоверность различий между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет.

ИА

* - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет.

КИМ

* - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет ;

** - $p < 0,001$ – достоверность различий между группами с ПММ 5-10 лет и >10 лет

МПК

* - $p < 0,05$ – достоверность различий МПК L1-L4 между группами с ПММ 5-10 лет и >10 лет ;

достоверность различий МПК ПОБ между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет;

*- $p < 0,01$ – достоверность различий МПК ШБ между группами с ПММ 5-10 лет и >10 лет ;

***- $p < 0,001$ – достоверность различий МПК L1-L4 между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет;

достоверность различий МПК ШБ с ПММ < 5 лет и >10 лет

ДТ

* - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет ;

** - $p < 0,01$ – достоверность различий между группами с ПММ < 5 лет и >10 лет;

Рис. 3 Динамика показателей субклинического АС и ДТ в зависимости от ПММ.

Примечательно, что повышенные параметры субклинического АС часто выявлялись уже в раннем постменопаузальном периоде (таблица 2).

Таблица 2

Частота выявления повышенных параметров субклинического АС с разной ППМ

Показатели	ППМ (% пациенток)			р
	< 5 лет	5 - 10 лет	>10лет	
КИМ > 0,9 (мм)	17	19	32	(I-II) – н/д; (I-III)< 0,05
Наличие АСБ	37,5	62	78	(I-II) < 0,05; (I-III)< 0,001
ИА >20(%)	75	76	87	(I-II) – н/д; (I-III) < 0,1
СРПВ ≥10(м/с)	52	52	80	(I-II) – н/д; (I-III) < 0,05

Для проведения сравнительного анализа изучаемых параметров субклинического АС у пациентов с разной костной массой все пациенты были разделены на 3 группы: I группа – с нормальными значениями МПК, II – с остеопенией и III – с ОП, которые были сопоставимы по возрасту, частоте курения, величине САД и ДАД, уровню общего кальция крови и липидному профилю (таблица 3).

Женщины с нормальной МПК значимо чаще имели ожирение по сравнению с группами остеопении и ОП. Средний период менопаузы в группе ОП был достоверно больше по сравнению с группой нормальной МПК ($p<0,01$), а разница с группой остеопении определялась на уровне тенденций ($p<0,1$). Уровень ОЩФ преобладал в группе ОП по сравнению с нормальной костной массой (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от состояния костной массы

	Норма (n=42)	Остеопения (n=38)	ОП (n=27)	р
Возраст (годы)	55,2 ± 7,9	59,5 ± 8,6	63,9 ± 8,5	(I-II)<0,05;(III)<0,001
ППМ (лет)	5,2±7,5	8,7±9,1	14,4±10,6	(I-II)<0,1; (I-III)<0,01
ИМТ (кг/м ²)	29,4±5,1	26,4±4,4	25,2±2,7	(I-II) – н/д; (I-III)<0,001
Курение (%)	23,8	16,2	7,4	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д
ОХС (ммоль/л)	5,6±0,93	6,1±1,18	6,3±1,3	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д
САД (мм. рт. ст)	129,2±14,6	124,6±14,7	129,3±23,7	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д
ДАД (мм. рт. ст)	81,4 ±9,3	77,7 ±9,4	77,0±10,0	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д
ОЩФ (ед/л)	159,7±37,9	197,7±60,7	184,8±50,6	(I-II) – н/д; (I-III)<0,05
Кальций (ммоль/л)	2,39±0,12	2,35±0,22	2,39±0,14	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д
АГ (%)	33,3	24,3	37,0	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д
Ожирение (%)	42,9	18,9	3,7	(I-II) – н/д; (I-III)<0,001
ГХС (%)	69,0	83,7	77,7	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д

Примечание н/д – недостоверно

Таким образом, с увеличением постменопаузального периода у женщин отмечалось снижение МПК в центральных и периферических отделах скелета. При групповом сравнении отсутствовали ассоциации костной массы с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: АД, липопротеидами, ожирением и курением.

В первые 5 лет после менопаузы ОП диагностировали у 12 % женщин, остеопению – у 32%, что свидетельствовало о высокой частоте низкой костной массы у женщин в раннем периоде эстрогенодефицита. Однако частота выявления субклинического АС была выше.

При анализе показателей сосудистой жесткости у женщин с разной МПК, было отмечено, что женщины с ОП имели более высокие показатели толщины КИМ ($p < 0,05$), СРПВ ($p < 0,05$), ИА ($p < 0,05$), чем таковые без снижения МПК. Частота АСБ, была достоверно выше у пациенток с низкой МПК. У женщин с ОП было выявлено вдвое больше АСБ, чем у женщин с нормальной костной массой ($p < 0,05$). Теломеры были короче у женщин с ОП по сравнению с группой нормальной МПК ($p < 0,05$), а в группе между остеопенией и нормальной МПК разница определялась на уровне тенденций (таблица 4). Связи МПК с АТ не обнаружено.

Таблица 4

Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от состояния костной массы

Показатели	Норма (n=42)	Остеопения (n=38)	ОП (n=27)	p
Возраст (годы)	55,1 ± 7,9	59,5 ± 8,6	63,9 ± 8,5	(I-II)<0,05; (I-III)<0,001
КИМ (мм)	0,72 ± 0,15	0,78 ± 0,17	0,83 ± 0,17	(I-II) – н/д; (I-III)<0,05
Наличие АСБ	0,82 ± 1,12	1,76 ± 1,50	2,26 ± 0,47	(I-II)<0,05; (I-III)<0,001
ИА (%)	23,5 ± 10,5	30,3 ± 8,6	31,5 ± 7,9	(I-II)<0,05; (I-III)<0,01
СРПВ (м/с)	10,2 ± 1,8	10,7±1,7	11,7 ± 1,7	(I-II) – н/д; (I-III)<0,01
ДТ (усл.ед)	9,83 ± 0,45	9,73 ± 0,44	9,55 ± 0,42	(I-II) – н/д; (I-III)<0,05
АТ(%)	0,53 ± 0,3	0,54 ± 0,3	0,62 ± 0,37	(I-II) – н/д; (I-III) – н/д

Отмечена умеренная отрицательная корреляционная связь между МПК и показателями сосудистой жесткости: поясничного отдела позвоночника и ШБ с СРПВ ($p < 0,05$), ИА с МПК во всех измеренных отделах скелета ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Также определена отрицательная корреляционная связь между другими маркерами субклинического АС и костной массой: толщина КИМ отрицательно коррелировала с МПК ШБ ($p < 0,05$), а наличие АСБ ассоциировалось с низкой МПК в ШБ и во всем ПОБ ($p < 0,05$), но не в позвоночнике.

Выявлена положительная корреляционная связь между ДТ и МПК поясничного отдела позвоночника и МПК ШБ ($p < 0,01$) (Таблица 5).

Таблица 5

Коэффициенты корреляции между МПК, параметрами сосудистой жесткости и ДТ

Показатели	СРПВ	ИА	КИМ	АСБ	ДТ
МПК ПОБ, г/см ²	-	-0,25*	-	-0,21*	-
МПК ШБ, г/см ²	-0,25 *	-0,31**	-0,22*	-0,20*	0,25**
МПК L1-L4 г/см ²	-0,21 *	-0,35**	-	-	0,22*

Примечание: ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$

Риск снижения костной массы и развития ОП возрастал в 3 раза при высоких значениях СРПВ (≥ 10 м/с), более чем в 4 раза при ИА $> 20\%$ и толщины КИМ $> 0,9$ мм и в 2,45 раза при наличии АСБ в сонных артериях и при коротких теломерах (таблица 6).

Таблица 6

Риск ОП в зависимости от показателей сосудистой жесткости и биомаркеров клеточного старения

	Норма (n=42) (%)	ОП (n=27) (%)	ОШ (95%ДИ)	p
СРПВ(≥ 10 м/с)	68	93	3,1 [1,13-9,89]	0,05
ИА ($> 20\%$)	40	100	4,35 [1,02-11,0]	0,05
КИМ ($> 0,9$ мм)	7	26	4,17 [1,21-14,4]	0,02
Наличие АСБ	46	94	2,45 [1,07-5,56]	0,03
ДТ ($< 9,75$ усл. ед)	55	84	2,45 [1,05-6,08]	0,05
АТ ($< 0,5\%$)	53	62	1,25 [0,45-2,98]	0,74

В многомерном линейном регрессионном анализе (с поправкой на возраст, длительность менопаузы, низкую массу тела, SCORE) было выявлено, что ИА и толщина КИМ вносят независимый вклад в снижение МПК и развития ОП (таблица 7).

Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК (по данным многомерного линейного регрессионного анализа)

Факторы/ маркеры риска	МПК (г/см ²)					
	МПК L1-L4		МПК ШБ		МПК ПОБ	
	β	p	β	p	β	p
Константа	1,059	0,001	0,800	0,001	0,934	0,001
Возраст (лет)	-0,002	н/д	-0,004	0,001	-0,001	н/д
ППМ (лет)	-0,012	0,001	-0,014	0,002	-0,071	0,001
SCORE (%)	0,009	н/д	0,003	н/д	-0,015	0,03
ИМТ < 20кг/м ²	0,009	н/д	0,003	0,001	0,015	0,003
СРПВ (м/с)	-0,008	н/д	-0,008	н/д	-0,003	н/д
ИА (%)	-0,004	0,007	-0,0025	0,006	-0,001	н/д
КИМ (мм)	-0,13	н/д	-0,152	0,02	-0,072	н/д
АСБ	-0,002	н/д	-0,004	н/д	-0,003	н/д
ДТ (усл.ед)	-0,009	н/д	-0,003	н/д	-0,012	н/д

Примечание: β – коэффициент регрессии, p – достоверность, н/д – недостоверно.

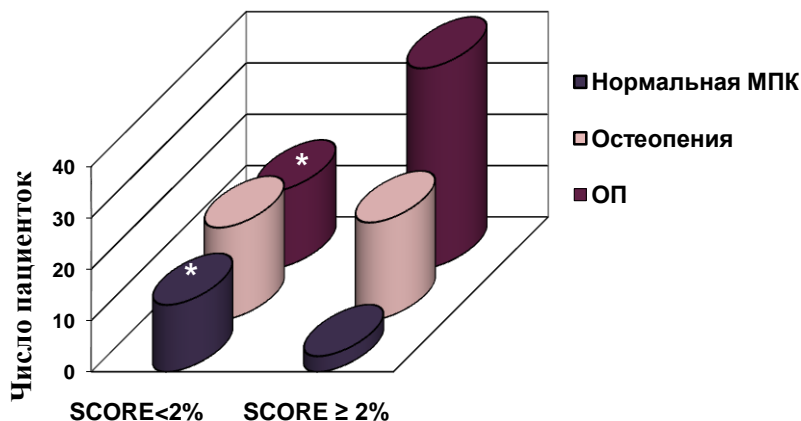
Несмотря на то, что СРПВ признан основным маркером характеризующим эластические свойства артерий, а ИА – косвенным параметром, в представленном исследовании именно ИА показал себя как независимый от возраста и ППМ фактор снижения МПК. Поскольку ИА отражает не только жесткость крупных артерий, но и состояние мелких артериол и характер микроциркуляции, вероятно большая чувствительность ИА, по сравнению с СРПВ связана с поражением микроциркуляторного русла. Короткие теломеры в 2,45 раза чаще встречались у пациентов с низкой костной массой, но связь не была подтверждена в регрессионном анализе, что исключает независимую ассоциацию этого маркера с МПК и свидетельствует в пользу того, что ОП является возраст-ассоциированным заболеванием, а не процессом преждевременного старения.

Результаты исследования показали высокую частоту субклинического АС и снижения костной массы уже в раннем периоде постменопаузы. Поэтому вызывает интерес соотношение риска ССЗ и остеопоротических переломов с субклиническими проявлениями этих заболеваний. Поскольку шкалу SCORE не используют у лиц > 65 лет, риск ССЗ оценен только 87 пациенткам. Среди них низкий риск ССЗ (SCORE < 1%) выявлен у 26 женщин, умеренный (SCORE \geq 1% и < 5%) – у 59 пациенток и высокий (SCORE \geq 5% и < 10%) – у 2 женщин. В исследуемой когорте женщины были условно разделены на группы с

показателями SCORE < 2% и $\geq 2\%$, поскольку при сравнении данных в этих диапазонах наблюдались достоверные различия изучаемых параметров.

SCORE < 2%, был выявлен у 40 (37%) пациенток, SCORE ≥ 2 – у 47(43%) женщин. В позднем постменопаузальном периоде (>10лет) пациентки имели в 3,5 раза чаще риск SCORE ≥ 2 , чем женщины в ранней постменопаузе ($p < 0,001$).

ОП наблюдали достоверно чаще у женщин с показателями SCORE $\geq 2\%$, в то время как нормальная МПК преобладала у женщин при SCORE < 2% . Частота остеопении в группах достоверно не отличалась (рисунок 4).

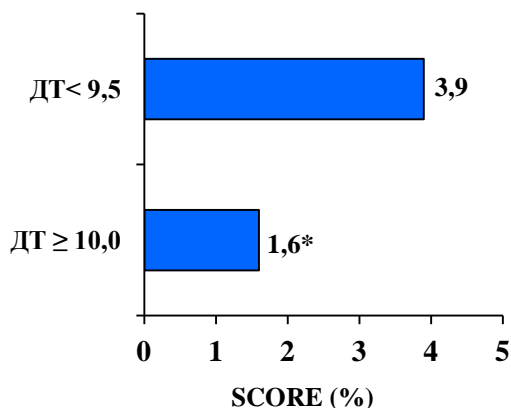


Примечание: *- $p < 0,01$ статистическая достоверность различий между группами с разными значениями SCORE.

Рис.4 МПК в зависимости от сердечно-сосудистого риска

У пациентов с SCORE $\geq 2\%$ чаще определялись и в большем количестве АСБ и фиксировались повышенные значения СРПВ и толщины КИМ. ИА был выше в этой же группе, но не достигал значимых различий.

Выявляемость коротких теломер увеличивалась с возрастанием сердечно-сосудистого риска (рисунок 5).

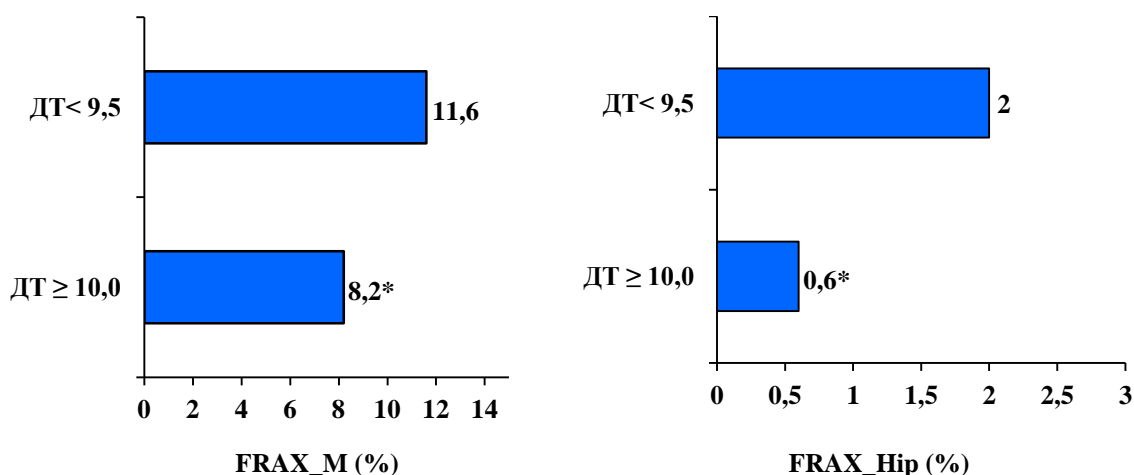


Примечание: *- $p < 0,05$ – статистическая достоверность различий между ДТ < 9,5 и ДТ $\geq 10,0$

Рис. 5 Связь сердечно-сосудистого риска с разной ДТ

С помощью российской модели FRAX[®] был оценен индивидуальный 10-летний абсолютный риск переломов. В связи с отсутствием классификации степени риска основных остеопоротических переломов пациентки были разделены на квартили: I квартиль FRAX_M < 7% с низким риском переломов, II квартиль – < 7% – ≤ 10% со средним риском и III квартиль – ≥10% – с высоким риском. Показатели 10-летней вероятности перелома ПОБ считались низким риском при значениях FRAX_Hip < 0,3% и высоким риском – ≥1,0%.

Пациентки с высоким риском основных остеопоротических переломов и переломов ПОБ, достоверно отличались по возрасту, длительности менопаузы и ИМТ при сравнении с женщинами с низким риском FRAX_M и FRAX_Hip. ИА, толщина КИМ и наличие АСБ достоверно были выше у пациенток с высоким риском основных остеопоротических переломов и переломов ПОБ. У женщин с высоким абсолютным риском остеопоротических переломов доминировали короткие теломеры (рисунок 6).



Примечание: *-p<0,01 – статистическая достоверность различий между ДТ < 9,5 и ДТ ≥10,0;

Рис. 6 Распределение ДТ в зависимости от 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов

Таким образом, у женщин ≥ 45 лет умеренный и высокий риск (SCORE ≥ 2 %) ассоциируется с высокими показателями СРПВ, ИА и наличием АСБ. Кроме того при SCORE ≥ 2% чаще выявляются короткие теломеры и реже длинные. МПК при сердечно-сосудистом риске SCORE ≥ 2% была значительно ниже во всех измеренных отделах скелета.

У пациенток с высокой 10-летней вероятностью основных остеопоротических переломов и перелома ПОБ чаще встречались повышенные показатели субклинического АС и короткие теломеры чем у женщин с низкой вероятностью и выраженность их была значимо выше.

Итак, представленное исследование показало, что у женщин с увеличением ППМ наряду с возрастом повышались жесткость сосудистой стенки, толщина КИМ, количество АСБ и снижалась МПК. Наиболее короткие теломеры были обнаружены у женщин с более чем 10-летним периодом постменопаузы. Повышенная артериальная жесткость, характеризующаяся отраженной пульсовой волной или ИА, и признаки субклинического АС, в виде утолщения КИМ ассоциировались с низкой костной массой. Независимая связь МПК с ИА, а не с СРПВ, по-видимому, объясняется вовлечением мелких артериол, питающих костную ткань.

Продемонстрирована ассоциация ДТ с параметрами субклинического атеросклероза (толщина КИМ, СРПВ, ИА). Вероятность выявления повышенных показателей сосудистой жесткости возрастала при обнаружении «самых коротких» теломер. Короткие теломеры в 2,45 раза чаще встречались у женщин, имеющих низкую костную массу. Однако, при регрессионном анализе, самостоятельного вклада коротких теломер в снижении костной массы выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что в развитии постменопаузального ОП большую роль играет повышение функции остеокластов, нежели снижению активности остеобластов, причем эти патологические процессы активно развиваются под действием различных факторов риска, а не в результате физиологического старения клеток.

В исследовании была обнаружена положительная корреляционная связь суммарного сердечно-сосудистого риска с СРПВ, толщиной КИМ, с наличием АСБ и отрицательная – с МПК и ДТ. Высокий 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов связан с повышенным ИА, утолщенной КИМ, наличием АСБ и короткими теломерами.

Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть включены в комплексное обследование пациентов с целью раннего выявления сочетанной патологии ССЗ, обусловленных АС, и костной ткани.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в постменопаузе показатели эластичности сосудистой стенки, такие как скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации отрицательно коррелируют с минеральной плотностью кости в позвоночнике и в шейке бедра. Риск выявления остеопороза возрастает в 3 раза при высоких значениях скорости распространения пульсовой волны и более чем в 4 раза при высоких значениях индекса аугментации. Однако в многомерном регрессионном анализе независимым предиктором остеопороза выступил только индекс аугментации.
2. Шанс диагностики низкой минеральной плотности кости и остеопороза возрастает в 2,45 раз при наличии бляшек в сонных артериях и в 4 раза при повышении толщины комплекса интима-медиа. Показатель толщины комплекса интима-медиа претендует на роль независимого маркера остеопороза, в то время как факт наличия атеросклеротических бляшек не вносит самостоятельного вклада в снижение костной массы.
3. С увеличением продолжительности менопаузы наряду с возрастом повышается жесткость сосудистой стенки, толщина комплекса интима-медиа и количество атеросклеротических бляшек. Короткие теломеры у женщин продолжительностью постменопаузы более 10 лет встречаются в 4 раза чаще, чем у женщин в первые 5 лет менопаузы.
4. Частота коротких теломер выше у пациентов с низкой костной массой и шанс развития остеопороза возрастает в 2,4 раза при наличии «самых коротких» теломер. Однако длина теломер не является независимым фактором риска снижения костной массы. Активность теломеразы не ассоциируется с минеральной плотностью кости.
5. Длина теломер демонстрирует связь с параметрами субклинического атеросклероза. «Самые короткие» теломеры повышают вероятность утолщения комплекса интима-медиа в 10 раз и наличия жестких артерий в 7 раз (скорость распространения пульсовой волны) и в 5 раз (индекса аугментации). Показатели субклинического атеросклероза не связаны с теломеразной активностью.
6. Фатальный риск ССЗ (SCORE) прямо коррелирует со скоростью распространения пульсовой волны, толщиной комплекса интима-медиа, с наличием атеросклеротических бляшек и обратно – с минеральной плотностью кости и длиной теломер. Высокая 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов и переломов проксимального отдела бедра (FRAX[®]) ассоциирована с повышенным индексом аугментации, увеличенной толщиной комплекса интима-медиа, наличием атеросклеротических бляшек

и короткими теломерами. Взаимосвязь активности теломеразы с кардиоваскулярным риском и риском переломов отсутствует.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам после 40 лет помимо оценки сердечно-сосудистого риска целесообразно оценивать 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов в связи с высокой частотой субклинических признаков этих заболеваний уже в ранней менопаузе, что может быть реализовано в реальной клинической практике при диспансеризации и профилактических медицинских осмотрах.
2. У женщин в ранней менопаузе целесообразно оценивать маркеры субклинического АС и при наличии повышенных показателей направлять на рентгеновскую денситометрию.
3. ДТЛ может рассматриваться как предиктор АС без клинических проявлений, но не претендует на роль маркера ОП.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Скрипникова И.А., **Алиханова Н.А.**, Абирова Э.С. / Общие патогенетические механизмы атеросклероза и остеопороза: эластичность артериальной стенки и минеральная плотность кости в зависимости от некоторых параметров репликативного клеточного старения. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(5): 83-93.
2. **Алиханова Н.А.**, Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., Абирова Э.С., Новиков В.Е., Мурашко Л.М., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А. / Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. // Остеопороз и остеопатии 2015; 3:13-17.
3. **Алиханова Н.А.**, Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., Абирова Э.С., Новиков В.Е., Мурашко Л.М., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А. / Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(2): 51-56.
4. Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алясова П.А., **Алиханова Н.А.**, Худяков М.Б., Выгодин В.А. / Ассоциация липопротеидов с костной массой у женщин в постменопаузе. // Терапевтический архив 2016;88 (1): 82-88.
5. **Алиханова Н.А.**, Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Мурашко Л.М., Новиков В.Е., Ткачева О.Н. / Ассоциация субклинического атеросклероза и артериосклероза с костной массой у женщин в постменопаузальном периоде. // IV международный форум кардиологов и терапевтов 30 марта – 1 апреля 2015г, г. Москва. Материалы форума. Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(3): 198-199.
6. **Алиханова Н.А.**, Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., Абирова Э.С., Новиков В.Е., Мурашко Л.М., Шарашкина И.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А. / Параллели между состоянием сосудистой стенки и костной массой у женщин в постменопаузе. // V международный форум кардиологов и терапевтов 29 марта – 31 марта 2016г, г. Москва. Материалы форума. Специальный выпуск журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016;15(3): 11.
7. **Алиханова Н.А.**, Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., Абирова Э.С., Новиков В.Е., Мурашко Л.М., Выгодин В.А. Шарашкина И.В., Исайкина О.Ю. / Остеопороз и

состояние сосудистой стенки в зависимости от биомаркеров клеточного старения у женщин в постменопаузе. // Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета 8-10 сентября 2016г, г. Казань. Сборник тезисов конгресса. С 76.

8. Skripnikova I.A., **Alikhanova N.A.**, Tkacheva O.N., Abirova E.S, Novikov V.E., Murashko L.M., Sharashkina N.V., Isaykina O.Y., Vygodin V.A. The association of vascular stiffness parameters and subclinical atherosclerosis with bone mass in postmenopausal women. WCO-IOF-ESCEO. Malaga, Spain. Osteoporosis International. – 2016. – Vol.27 – Suppl.1. – S 126.
9. Skripnikova I.A., **Alikhanova N.A.**, Tkacheva O.N., Strazshecko I.D., Vygodin V.A., Novikov V.E., Murashko L.M., Abirova E.S., Sharashkina N.V., Isaykina O.Y. Bone mass and vascular wall condition depending on cellular aging biomarkers in postmenopausal women. WCO-IOF-ESCEO. Florence, Italy. Osteoporosis International. – 2017. – Vol.28 – Suppl.1. – S 381.