

Марфаноидная внешность как фактор риска фибрилляции предсердий у пациентов с остеопорозом

Золотовская И.А., Давыдкин И.Л.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
4430999, Самара, ул. Чапаевская, 89

Цель исследования — изучение связи между отдельными признаками наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в виде марфаноидной внешности (МВ) и риском развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациенток с остеопорозом (ОП).

Материал и методы. В 2014–2015 гг. в исследование последовательно включены 104 женщины с верифицированным диагнозом первичного ОП в возрасте от 58 до 70 лет (средний возраст — $64,7 \pm 3,8$ года) с индексом массы тела $125,0 \text{ кг/м}^2$. Проведен ретроспективный анализ записей в медицинской карте амбулаторного больного, а также в автоматизированной информационной системе «Поликлиника» с целью разделения пациенток на две группы по признаку документально подтвержденного диагноза ФП. Основную группу составили 53 женщины с ФП и ОП (средний возраст — $65,6 \pm 5,2$ года); группу сравнения — 51 женщина с ОП без ФП ($64,9 \pm 4,7$ года); группу контроля — 38 пациенток без ОП и ФП ($65,1 \pm 3,9$ года). Проанализированы антропометрические, фенотипические показатели, сердечно-сосудистые висцеральные признаки, определено содержание трансформирующего фактора роста β_1 (TGF β_1), интерлейкина (ИЛ) 1β и 6 в сыворотке крови и дезоксиридинолина (ДПИД) в моче.

Результаты. Анализ фенотипических признаков ННСТ у больных ОП показал, что пациентки с ОП и ФП имеют внешние признаки дизморфогенеза и отвечают критериям МВ. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между частотой признаков МВ и выраженностью всех морфометрических показателей сердца и висцеральными признаками ННСТ у пациенток основной группы. Содержание в сыворотке крови ИЛ 1β , ИЛ6, TGF β_1 у этих пациенток было достоверно выше, чем у лиц групп сравнения и контроля. Также отмечена высокая корреляция между признаками МВ и содержанием ДПИД у пациенток основной группы.

Заключение. У пациенток с ОП и ФП выявлена статистически значимая корреляция фенотипических признаков дизморфогенеза с частотой висцеральных признаков ННСТ, морфофункциональными показателями сердца, а также с высокой концентрацией цитокинов и ДПИД. Можно предположить, что при ОП имеется генетически детерминированный механизм дизэмбриогенеза соединительной ткани, сопряженный с риском развития ФП.

Ключевые слова: марфаноидная внешность; остеопороз; фибрилляция предсердий.

Контакты: Ирина Александровна Золотовская; zolotovskay@list.ru

Для ссылки: Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Марфаноидная внешность как фактор риска фибрилляции предсердий у пациентов с остеопорозом. Современная ревматология. 2016;10(2):24–30.

Marfanoid appearance as a risk factor for atrial fibrillation in patients with osteoporosis

Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L.

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia
89, Chapaevskaya St., Samara 443099

Objective: to investigate the relationship between some signs of hereditary connective tissue disorders (HCTDs) as a Marfanoid appearance (MA) and the risk of atrial fibrillation (AF) in female patients with osteoporosis (OP).

Subjects and methods. In 2014–2015, the investigation enrolled consecutively 104 women aged 58 to 70 years (mean age, 64.7 ± 3.8 years) who had a verified diagnosis of primary OP and a body mass index of $\leq 25.0 \text{ kg/m}^2$. The entries in the outpatient medical records and in the automated information system «Polyclinic» were retrospectively analyzed to divide the patients into 2 groups according to the sign of the documented diagnosis of AF. A study group consisted of 53 women (mean age, 65.6 ± 5.2 years) with AF and OP; a control group included 38 patients (mean age, 64.9 ± 4.7 years) with OP without AF; a control group comprised 38 patients (mean age, 65.1 ± 3.9 years) without OP and AF. Anthropometric and phenotypical parameters and cardiovascular visceral signs were analyzed; the levels of transforming growth factor- β_1 (TGF β_1) and interleukin (IL) 1β and 6 in the serum and those of deoxypyridinoline (DPD) in the urine were measured.

Results. Analysis of the phenotypical signs of HCTDs in the patients with OP has shown that those with OP and AF have external signs of dysmorphogenesis and meet the criteria of MA. Statistically significant correlations were found between the frequency of MA signs and the magnitude of all cardiac morphometric parameters and the visceral signs of HCTDs in the study group. The serum levels of IL- 1β , IL-6, and TGF β_1 in these patients were significantly higher than in the comparison and control groups. There was also a high correlation between the signs of MA and the content of DPD in the study group.

Conclusion. The patients with OP and AF was found to have a statistically significant correlation of the phenotypical signs of dysmorphogenesis with the frequency of visceral signs of HCTD, the morphofunctional parameters of the heart, and the high concentration of cytokines and DPD. It may be suggested that there exists a genetically determined mechanism of connective tissue dysembryogenesis in OP, which is associated with the risk of AF.

Keywords: Marfanoid appearance; osteoporosis; atrial fibrillation.

Contact: Irina Aleksandrovna Zolotovskaya; zolotovskay@list.ru

For reference: Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Marfanoid appearance as a risk factor for atrial fibrillation in patients with osteoporosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016.10(2):24–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-24-30>

По мере увеличения продолжительности жизни и старения населения остеопороз (ОП) приобретает все большее медико-социальное значение. Высокий риск развития переломов и частота обращений по поводу боли в спине и суставах, возникающие на фоне снижения массы костной ткани и нарушения ее микроархитектоники, представляют серьезную проблему для системы здравоохранения. В большом проценте случаев развитие ОП ассоциировано с возрастом, при этом возможна сопряженность с другими заболеваниями, вносящими не менее значимый вклад в ухудшение качества жизни больного.

Коморбидность ОП и сердечно-сосудистых заболеваний часто наблюдается у лиц старшей возрастной группы. При этом одной из наиболее важных проблем являются нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП), которые, как и ОП, на фоне старения населения имеют неуклонную тенденцию к росту. При сочетании этих двух нозологий крайне высок риск развития тромбоэмболических осложнений, приводящих к летальному исходу или инвалидизации в результате острой церебральной катастрофы с развитием инсульта.

Одним из значимых факторов развития ОП являются наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ). Проблема ННСТ представляется чрезвычайно актуальной и требует отдельного подробного освещения, особенно в условиях реформирования системы постдипломного образования врачей и разработки новых образовательных стандартов.

ННСТ относятся к гетерогенной группе заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и (или) распада белков соединительной ткани или нарушением ее морфогенеза в процессе эмбриогенеза. Большой вклад в изучение ННСТ внес Э.В. Земцовский, на работах которого основаны современные подходы к изучению этой проблемы [1–6]. Однако пока не решены вопросы верификации ННСТ в клинической практике, не определены их прогностическое значение и вклад в сердечно-сосудистые заболевания и смертность.

Диагностические критерии ННСТ, отраженные в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение» (2012) [7] и Гентских критериях (2010) [8], дали возможность более четко верифицировать диагноз и частично обеспечили единство методологии диагностики ННСТ. Есть данные о наличии выраженной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с признаками ННСТ. В частности, охарактеризованы особенности течения ишемической болезни сердца (ИБС) при ННСТ [9]. Описано прогностическое значение диспластических синдромов и фенотипов в отношении ИБС, а также развития ФП [10]. Показано, что различные диспластические синдромы и фенотипы ассоциированы с ИБС и их следует рассматривать как фактор риска развития ФП, особенно это касается пролапса митрального клапана (ПМК) и малых аномалий сердца (МАС). Эти данные позволяют продолжать поиск диагностических крите-

риев ННСТ, приемлемых для реальной клинической практики, с целью своевременного выявления данной патологии и минимизации связанных с ней серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Диагностика диспластических синдромов и фенотипов у лиц пожилого возраста осложняется тем, что они маскируются инволютивными процессами. Тем не менее есть фенотипические и висцеральные признаки, позволяющие диагностировать, в частности, марфаноидную внешность (МВ). Более тяжелые ННСТ, как правило, выявляют в раннем возрасте.

Изучение особенностей развития ФП у лиц с ОП, на наш взгляд, представляется крайне интересным. Это обусловлено необходимостью не только своевременной диагностики, но и определения факторов, влияющих на повышенные процессы резорбции костной ткани во взаимосвязи с патологией сердечно-сосудистой системы (в том числе с изменениями соединительнотканного каркаса сердца), которые способствуют возникновению, поддержанию и прогрессированию ФП. В литературе приводятся весьма противоречивые данные о распространенности ННСТ в популяции — от 5 до 80% [11, 12]. Уточнение взаимосвязи ННСТ с заболеваниями костно-мышечной и сердечно-сосудистой системы для прогнозирования развития ФП у пациентов с ОП представляется весьма актуальным. Мы не нашли исследований, посвященных изучению связи ННСТ у больных ОП с риском развития ФП.

Цель исследования — оценка связи между отдельными признаками ННСТ в виде МВ и риском развития ФП у пациентов с ОП.

Материал и методы. В соответствии с разработанным протоколом и критериями включения и исключения в 2014–2015 гг. в исследование были последовательно включены 104 женщины с верифицированным диагнозом первичного ОП (в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеопороза 2014 г.) в возрасте от 58 до 70 лет (средний возраст — 64,7±3,8 года) с индексом массы тела (ИМТ) <25,0 кг/м². Проведен ретроспективный анализ записей в медицинской карте амбулаторного больного, а также в автоматизированной информационной системе «Поликлиника» с целью разделения пациентов на две группы по признаку документально подтвержденного диагноза ФП (шифр I48 по МКБ-10).

Критериями исключения выступали: вторичный ОП, остеомаляция, миеломная болезнь, онкологическое заболевание, заболевание щитовидной железы, болезнь Педжета, почечная остеодистрофия, гипофосфатазия, синдром Фанкони, заболевания щитовидной железы, врожденная или приобретенная патология клапанов сердца.

В основную группу включено 53 пациентки (средний возраст — 65,6±5,2 года) с диагнозом ОП и ФП, в группу сравнения — 51 пациентка (64,9±4,7 года) с ОП без ФП, в контрольную группу — 38 женщин (65,1±3,9 года) без ОП и ФП. У всех пациенток проанализированы антропометрические и фенотипические показатели: рост, масса тела, ИМТ (кг/м²). В основу распознавания соединительнотканной

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Частота фенотипических признаков ННСТ у больных ОП (n/%)

Костно-скелетные, эктодермальные и мышечные показатели	Группа обследованных		
	основная (n=53)	сравнения (n=51)	контрольная (n=38)
Деформация грудной клетки:			
килевидная	12/22,6	3/5,9	2/5,3
воронкообразная	7/13,2	4/7,8	—
Деформации черепа:			
лицевые дизморфии	4/7,5	—	—
энофтальм	6/11,3	1/1,1	2/5,3
антимонголоидный разрез глаз	5/9,4	1/1,1	1/2,6
Сколиотическая деформация позвоночника	53/100	41/80,4	23/60,5
Спондилолистез (по данным рентгенографии)	31/58,5	12/22,6	9/23,7
Арахнодактилия	4/7,5	2/3,9	—
Всего, N/n*	122/2,3	64/1,3	37/0,9

*Число признаков в каждой группе/среднее число признаков ННСТ в группе.

дисплазии (СТД) в рамках ННСТ был положен принцип разделения внешних проявлений СТД на три группы: костно-скелетные, кожно-мышечные и суставные. Алгоритм выделения классифицируемых диспластических фенотипов, в частности МВ, заимствован из Национальных российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение», разработанных комитетом экспертов под руководством Э.В. Земцовского (2012). В соответствии с данным документом и Гентскими критериями (1996) о наличии МВ судили по присутствию признаков вовлечения костной системы. Сердечно-сосудистые висцеральные признаки выявляли с помощью УЗИ сердца на ультразвуковом сканере Vivid 7 (General Electric, США). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также на обработку и использование персональных данных.

Лабораторные данные. Содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β_1 (TGFB β_1), интерлейкина (ИЛ) 1 β и 6 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов на фотометре для микропланшет 680 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) и программного обеспечения Microplate Manager (Япония); TGFB β_1 – иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Для количественного подсчета TGFB β_1 в сыворотке крови применяли тест-системы (DRG Instruments GmbH, Германия) с порогом чувствительности 1,9 пг/мл. Уровень дезоксиридинолина (ДПИД) в моче исследовали с помощью метода твердофазного хемиллюминисцентного иммуноанализа. С целью устранения влияния вариаций мочеобразования результаты сопоставляли с концентрацией креатинина в моче (нмольДПИД/моль креатинина). За референсные значения для женщин указанной возрастной группы принимали 3,0–7,5 нмольДПИД/моль креатинина.

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа применя-

ли методы описательной статистики: параметрический критерий – t-критерий Стьюдента, при сравнении групп – методы непараметрической статистики: ранговый тест Манна–Уитни (для связанных групп) и критерий Вилкоксона (для несвязанных групп). Для изучения связи между количественными признаками использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия между исследуемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Изучение ИМТ свидетельствовало о статистически более значимом снижении данного показателя у пациенток основной группы ($22 \pm 2,8$ кг/м², $p = 0,015$) и группы сравнения ($23 \pm 2,1$ кг/м², $p = 0,03$) по отношению к обследованной третьей (контрольной) группы ($26 \pm 3,3$ кг/м²). ОП как системное заболевание скелета характеризуется прежде всего низкой костной массой, которая сопряжена с низкой массой тела [13]. Результаты популяционного анализа, проведенного J.A. Kanis и соавт. [14], показали, что у пациентов с низким ИМТ (≤ 20 кг/м²) риск развития переломов увеличивается практически в 2 раза по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ ≥ 25 кг/м². Низкая масса тела является одним из факторов риска возникновения ОП и переломов. В нашем исследовании, наибольшее снижение ИМТ, приближающееся к нижней границе нормы, отмечено у лиц основной группы, что свидетельствует о высокой степени вероятности по совокупности дополнительных факторов развития ОП. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном P. Von der Recke и соавт. [15], достоверно показана прямая корреляция низкой минеральной плотности костной ткани (МПК) с низкой массой тела и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Нами отмечена умеренная корреляционная связь между низким ИМТ и частотой признаков ННСТ ($R = 0,45$, $p = 0,012$) в основной группе.

Частота фенотипических признаков ННСТ, позволяющих характеризовать их как проявления МВ, представлена в табл. 1. У пациенток основной группы таких признаков было в совокупности достоверно больше ($p = 0,015$), чем у лиц групп сравнения и контроля. Следует отметить высокий уровень таких признаков, как сколиотическая деформация

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Частота висцеральных признаков ННСТ

Показатели	Группа обследованных		
	основная (n=54)	сравнения (n=50)	контрольная (n=38)
ПМК	16	5*	3*
ЛХЛЖ	37	26*	12*
АТАК	13	3*	3*
АМПП	29	8*	5*
Среднее количество ЛХ	2,8±1,7	1,5±0,9*	1,1±0,6*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями основной группы (здесь и в табл. 3, 4).

Таблица 3. Морфометрические показатели сердца по данным эхокардиографии

Показатели	Группа обследованных		
	основная (n=54)	сравнения (n=50)	контрольная (n=38)
Размер левого предсердия	45,8±4,4	45,8±4,4*	43,2±6,3*
Размер правого предсердия	47,9±5,7	46,1±4,9*	45,5±7,1*
Толщина межжелудочковой перегородки	15,1±2,8	14,4±1,5	13,6±2,2*
Толщина задней стенки	13,9±3,2	12,4±2,5*	11,8±1,4*

и спондилолистез, во всех трех группах. Данные изменения костно-суставной системы можно рассматривать и как приобретенные в условиях возрастных дегенеративно-дистрофических изменений костно-суставно-мышечного аппарата позвоночника. Тем не менее у пациенток с ОП и ФП отмечено наибольшее число всех признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ): в 100% случаев выявлена сколиотическая деформация позвоночника, в 58,5% – спондилолистез, в 22,6 и 13,5% – соответственно килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки. Степень выраженности спондилолистеза по данным рентгенографического исследования была существенно выше у пациенток основной группы. Наиболее часто встречались антеспондилолистез S_{V-IV} (n=4) и ретроспондилолистез $L_{IV-V}-S_1$ (n=16) или их сочетание (n=33). Тогда как в группах сравнения и контроля в большинстве случаев отмечен ретроспондилолистез $L_{IV-V}-S_1$ только изолированно, что может дополнительно свидетельствовать об инвалютивных процессах в позвоночнике, напрямую не связанных с ДСТ.

Такие признаки ДСТ, как плоскостопие, повышенная растяжимость кожи, варикозная болезнь нижних конечностей, тонкая кожа, нами не оценивались, поскольку нет дифференциальных критериев для лиц старшей возрастной группы, позволяющих точно отнести эти признаки к ДСТ, а не к возрастным изменениям. Проведенный нами анализ фенотипических признаков ННСТ у больных ОП показал, что у пациенток основной группы имеются внешние признаки дизморфогенеза, отвечающие критериям МВ.

При оценке МАС обращали внимание на наличие ПМК, малой аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП), число аномальных хорд левого желудочка, асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК). По нашим данным, у больных с ОП и ФП достоверно чаще выявлялись ПМК ($p=0,01$), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ; $p=0,03$), АТАК ($p=0,012$) и АМПП ($p=0,014$) и было большим среднее количество ложных хорд ($p=0,02$) по

сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (табл. 2). В контрольной группе количество указанных признаков было статистически значимо меньше по сравнению с показателями в основной группе.

Оценивали также и морфометрические показатели сердца: размер левого и правого предсердий, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки. Полученные морфометрические показатели (табл. 3) свидетельствуют о существенных изменениях «геометрии» сердца у пациенток с ОП и ФП. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между частотой признаков ДСТ и выраженностью морфометрических показателей сердца у пациенток основной группы: размер левого предсердия ($R=0,25$, $p=0,018$); размер правого предсердия ($R=0,34$, $p=0,03$); толщина межжелудочковой перегородки ($R=0,21$, $p=0,014$); толщина задней стенки ($R=0,28$, $p=0,027$).

Данные лабораторных исследований (табл. 4) выявили высокую концентрацию цитокинов ИЛ1 β (14,1±3,51 пг/мл) и ИЛ6 (17,3±2,09 пг/мл), а также TGF β 1 (43,14±11,65 пг/мл) у пациенток с ОП и ФП по сравнению с женщинами групп сравнения и контроля. Уровень основного маркера резорбции (ДПИД) был статистически значимо выше у больных основной группы, чем у пациенток с ОП без ФП ($p=0,026$) и в контрольной группе ($p=0,015$).

Обсуждение. В соответствии с современными представлениями можно говорить о двух категориях ННСТ: *классифицируемых*, имеющих согласованные рекомендации по диагностике, и *неклассифицируемых*, или различных диспластических фенотипах, имеющих характерные внешние проявления [16]. В настоящее время известно более 200 видов наследственной патологии, связанной с нарушениями соединительной ткани, которая развилась в период эмбриогенеза и сопровождается теми или иными аномалиями и (или) стигмами дизэмбриогенеза. Выделяют два типа дисплазий: *дифференцированный* и *недифференцированный*. К дифферен-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Данные лабораторных исследований в группах обследованных

Показатели	Группа обследованных		
	основная (n=54)	сравнения (n=50)	контрольная (n=38)
TGFβ ₁ , пг/мл	43,14±11,65	29,12±8,94*	15,57±8,32*
ИЛ1β, пг/мл	14,1±3,51	8,4±2,01*	5,5±2,38*
ИЛ6, пг/мл	17,3±2,09	10,5±1,14*	6,3±1,07*
ДПИД, нмольДПИД/моль креатинина	14,3±4,73	10,8±3,62*	5,1±4,25*

цированному относят наследственные заболевания соединительной ткани с четко выраженными клиническими фенотипическими проявлениями – синдромы Марфана, Элерса–Данло и несовершенного остеогенеза. Недифференцированный тип дисплазии представляет собой гетерогенную группу аномалий соединительной ткани без четко очерченной клинической симптоматики. Диагностические признаки МВ, описанные в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012), достаточно мягкие и позволяют интерпретировать в реальной клинической практике внешность, фенотипические и антропометрические параметры как указывающие на МВ с определенной долей условности. Выявление стигм дизэмбриогенеза в пожилом возрасте затруднительно из-за имеющихся инволютивных изменений. Тем не менее в нашем исследовании отличия по частоте костных признаков ННСТ у пациенток основной группы наблюдались статистически достоверно чаще, чем у женщин в группах сравнения и контроля, что дает основание для предположения о патогенетическом единстве диспластических изменений опорно-двигательной системы и изменений соединительнотканного каркаса сердца. По-видимому, у лиц с ОП возможно развитие ФП в рамках единого генетически детерминированного механизма дизэмбриогенеза соединительной ткани. Данный механизм в свою очередь определяет высокую степень комплементарности процессов ремоделирования сердца в рамках сердечно-сосудистого континуума как непрерывно развивающейся во времени последовательности событий и костно-суставной соединительной ткани в рамках дегенеративно-дистрофического континуума. Под термином «дегенеративно-дистрофический континуум» предлагаем понимать генетически детерминированные процессы инволюции костно-суставной соединительной ткани, сопровождающиеся полиморфной клинической картиной и входящие в рамки различных дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов как специфической, так и неспецифической этиологии.

Полученные нами данные о встречаемости висцеральных сердечно-сосудистых признаков ННСТ и различных значений морфометрических показателей сердца у пациенток основной группы и группы сравнения свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между МАС и ФП у больных ОП. У пациенток основной группы была установлена статистически значимая корреляция между частотой фенотипических признаков ННСТ и такими показателями, как ПМК ($R=0,38$, $p=0,032$), ЛХЛЖ ($R=0,35$, $p=0,017$), АТАК ($R=0,41$, $p=0,015$), АММП ($R=0,34$, $p=0,036$). У лиц в группах сравнения и контроля не выявлено каких-либо корреляционных связей между частотой висцеральных сердечно-сосудистых признаков ННСТ, морфометрическими показате-

лями сердца и частотой фенотипических признаков ННСТ. Безусловно, требуется изучение данного вопроса на уровне популяции. Но уже сейчас можно предположить, что МАС влияют на развитие ФП при ОП. С одной стороны, данные морфометрических показателей сердца закономерны в свете процессов ремоделирования, возникающих при ФП, а с другой – наличие в совокупности стигм дизэмбриогенеза, статистически значимых изменений показателей сердца у лиц с ОП и ФП свидетельствует о более высокой степени сопряженности этих факторов в прогнозе развития ФП.

Полученные нами лабораторные показатели, в частности уровень цитокинов в сыворотке крови, отражают интенсивность системного воспалительного процесса, являющегося в условиях возрастных изменений, помимо прочего, проявлением системного атеросклеротического процесса. При этом достаточно ясно повышение цитокинов острофазового воспаления (ИЛ1) у пациенток основной группы. Уровень сывороточного ИЛ1β составил в этой группе 14,1±3,51 пг/мл, что было достоверно выше ($p=0,039$), чем в группах сравнения и контроля ($p=0,011$). Также в основной группе уровень ИЛ6 был достоверно выше ($p=0,02$), чем в двух других группах ($p=0,015$). Повышение содержания TGFβ₁ и ИЛ6 было ожидаемо, так как в условиях остеопоротических изменений это является отражением резорбтивных процессов костной ткани. Но статистически значимое повышение уровня TGFβ₁ и ИЛ6 у пациенток основной группы по сравнению с группой сравнения можно объяснить единством механизмов активации данных маркеров в условиях структурных изменений костной системы с уменьшением МПК и процессов ремоделирования сердца на фоне изменения его соединительнотканного каркаса. Эти данные нуждаются в дальнейшем обсуждении, что позволит оценить их прогностическую значимость в отношении риска развития ФП.

Также установлена статистически достоверная корреляция между уровнем ИЛ1β у пациенток с ОП и ФП и показателем ДПИД ($R=0,37$, $p=0,025$), что может свидетельствовать о единстве механизмов цитокинового повреждения на фоне повышенной резорбтивной активности костной системы в условиях дизэмбриогенеза. Известно, что ИЛ1 может оказывать деструктивное влияние на соединительную ткань, а также участвовать в репаративных процессах. Возможно, что у пациентов с высокой степенью резорбции костной ткани на фоне ОП, ФП и внешних признаков дизэмбриогенеза повышение ИЛ1 – результат внутренних стигм повреждения иммунологического ответа как некая иммунологическая «компроментация». Высокая сывороточная концентрация ИЛ1β и ИЛ6 имеет относительный компенсаторный характер в условиях повышенной резорбции костной ткани, а также отражает повышение интенсивности процесса коллагеногенеза в условиях дизэмбриогенеза,

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

влияющего и на соединительнотканый каркас сердца. Безусловно, для достоверной интерпретации результатов требуется оценка данных показателей в динамике. При анализе взаимосвязи продукции цитокинов с фенотипическими признаками СТД установлена умеренная положительная корреляция с уровнем ИЛ1 β ($R=0,39$, $p=0,014$) и ИЛ6 ($R=0,31$, $p=0,012$) у пациенток основной группы.

Мы изучали уровень сывороточного TGF β_1 у пациенток всех групп не только в сравнении, но и во взаимосвязи с маркерами дизэмбриогенеза. TGF β , принадлежит к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. TGF β – полифункциональный цитокин системного действия, он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток [17]. Существуют пять изоформ TGF β , три из которых экспрессируются в нормальных тканях человека: TGF β_1 , TGF β_2 и TGF β_3 . Наибольшую распространенность в организме имеет изоформа TGF β_1 [18]. Функционально TGF β обеспечивает регуляцию ряда процессов в организме, в первую очередь механизма клеточного апоптоза во всех органах и тканях, дифференцировку клеток, в том числе ростков гемопоэза, а также реляцию различных реакций против воспалительного и иммуносупрессивного действия [19]. В костной ткани TGF β продуцируется остеобластами. TGF β тормозит процессы пролиферации остеокластов и одновременно активирует и стимулирует пролиферацию и дифференцировку преостеобластов. Интерес к этому пептиду у пациентов с ОП был и ранее. Так, были представлены результаты изучения связи полиморфизма C-509T, расположенного в промоторной области гена TGF β_1 , с МПК [20]. Авторы делают вывод, что риск развития переломов при ОП не всегда связан с низкой МПК как таковой. Есть факторы, в частности имеющийся в российской популяции полиморфизм гена TGF β , требующие изучения, так как, возможно, именно этим обусловлена высокая степень вариабельности развития переломов у лиц с постменопаузальным ОП. Описана

роль TGF β в ННСТ [21]. Увеличение концентрации TGF β_1 ассоциируется с выраженностью кардиальных дефектов соединительной ткани.

Таким образом, достоверное увеличение в сыворотке крови уровня TGF β_1 , ИЛ1 β и ИЛ6 у пациенток основной группы коррелирует с высокой степенью диспластической стигматизации, как внешней, так и висцеральной, что сопряжено с выраженными диспластическими изменениями соединительнотканного каркаса сердца, приводящими к высокой долей вероятности к развитию ФП.

Заключение. Представленные данные позволяют сделать заключение о наличии связи между отдельными признаками ННСТ в виде МВ и риском развития ФП у пациентов с ОП. У пациентов с ОП и ФП имеет место статистически значимая корреляция фенотипических признаков дизэмбриогенеза не только с частотой висцеральных признаков ННСТ, но и с морфофункциональными показателями сердца, а также с высокой концентрацией цитокинов и ДПИД. Можно сделать вывод о наличии генетически детерминированного механизма дизэмбриогенеза соединительной ткани, сопряженного с риском развития ФП у пациентов с ОП. Раннее выявление признаков МВ у женщин старшей возрастной группы наряду с повышенным уровнем цитокинов и TGF β позволяет прогнозировать риск развития ФП и ее тромбоемболических осложнений. Высокая степень комплексности процессов ремоделирования сердца в рамках сердечно-сосудистого континуума и процессов ремоделирования костно-суставной соединительной ткани в рамках дегенеративно-дистрофического континуума требует более широкого популяционного исследования.

Потенциальные ограничения. Наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь ввиду небольшой выборки пациентов, что не позволяет сделать окончательные популяционные выводы. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо дальнейшее изучение вклада признаков МВ в риск развития ФП у пациентов с ОП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Реева СВ. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика пролапса митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2014;9(113):54–60. [Zemtsovskii EV, Malev EG, Reeva SV. Systemic involvement of connective tissue and involving the connective tissue of the heart as an important characteristic of mitral valve prolapsed. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;9(113):54–60. (In Russ.)].
2. Земцовский ЭВ. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана. Российский кардиологический журнал. 2013;1(99):3–7. [Zemtsovskii EV. Systemic connective tissue involvement and cardiac involvement: the 2010 revised Gent nosology in the Marfan syndrome diagnostics. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;1(99):3–7. (In Russ.)].
3. Земцовский ЭВ. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана. Сибирский медицинский журнал. 2011;3(2):13–8. [Zemtsovskii EV. Cardiovascular continuum in Marfan syndrome. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;3(2):13–8. (In Russ.)].
4. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Лунова ЕБ. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 2010;(63):61–5. [Zemtsovskii EV, Malev EG, Luneva EB. Hereditary connective tissue disorders and sudden cardiac death. *Vestnik aritmologii*. 2010;(63):61–5. (In Russ.)].
5. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Парфенова НН и др. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? Артериальная гипертензия. 2008;1(2):18–23. [Zemtsovskii EV, Malev EG, Parfenova NN, et al. Does it make sense to allocate a separate syndrome of connective tissue dysplasia of heart? *Arterial'naya gipertenziya*. 2008;1(2):18–23. (In Russ.)].
6. Земцовский ЭВ, Парфенова НН, Малев ЭГ и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008;2(2):63–8. [Zemtsovskii EV, Parfenova NN, Malev EG, et al. Age aspects of the problem of diagnostics of hereditary disorders of the structure and function of connective tissue. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008;2(2):63–8. (In Russ.)].
7. Российские рекомендации. Наследственные нарушения соединительной ткани. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский кардиологический журнал. 2012;4(96)(Приложение 1). [Russian recommendations. Hereditary connective tissue disorders. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;4(96)(Suppl. 1). (In Russ.)].

8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-85.
9. Клеменов АВ. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Москва: Информтех; 2005. 136 с. [Klemenov AV. *Nedifferentsirovannye displazii soedinitel'noi tkani* [Undifferentiated connective tissue dysplasia]. Moscow: Informtekh; 2005. 136 p.]
10. Земцовский ЭВ, Лобанов МЮ, Давтян КВ. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. Вестник аритмологии. 2009;(56):14-9. [Zemtsovskii EV, Lobanov MYu, Davtyan KV. Dysplastic syndromes and phenotypes as predictors of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stable course of ischemic heart disease. *Vestnik aritmologii.* 2009;(56):14-9. (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. Кардиология. 2008;(10):14-20. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya.* 2008;(10):14-20. (In Russ.)].
12. Нечаева ГИ, Викторов ИА, Калинина ИЮ. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача. Российский семейный врач. 2004;8(2):47-54. [Nechaeva GI, Viktorov IA, Kalinina IYu. Diagnosis of connective tissue dysplasia in individuals of middle and old age in the practice of family doctor. *Rossiiskii semeinyi vrach.* 2004;8(2):47-54. (In Russ.)].
13. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19.
14. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9. Epub 2004 Dec 23.
15. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999 Mar;106(3):273-8.
16. Клеменов АВ. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. Клиницист. 2015;9(1):42-9. [Klemenov AV. Hereditary connective tissue disorders: nomenclature and diagnostic algorithm. *Klinitsist.* 2015;9(1):42-9. (In Russ.)].
17. Harradine KA. Mutations of TGF- β signaling molecules in human disease. *Ann Med.* 2006;38(6):403-14.
18. Blobel GC. Role of Transforming Growth Factor β in Human Disease. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1350-8.
19. Itman C, Mendis S, Barakat B, et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development. *Reproduction.* 2006 Aug;132(2):233-46.
20. Крылов МЮ, Маслова КА, Короткова ТА и др. Полиморфизм гена трансформирующего роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):18-24. [Krylov MYu, Maslova KA, Korotkova TA, et al. Transforming growth factor β 1 gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):18-24. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-137>
21. Рудой АС. TGF β -зависимый патогенез синдрома марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2009;15(2):23-6. [Rudo AS. TGF-beta-dependent pathogenesis of marfan syndrome and related disorders. *Arterial'naya gipertenziya.* 2009; 15(2):23-6].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.