Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин

Ирина Анатольевна Скрипникова*, Мария Александровна Колчина, Ольга Владимировна Косматова, Маргарита Анатольевна Мягкова, Валерий Евгеньевич Новиков, Олеся Юрьевна Исайкина, Оксана Михайловна Драпкина

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Цель. Изучить ассоциации между кальцификацией коронарных артерий, состоянием стенки периферических сосудов и показателями прочности костной ткани.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 200 женщин от 45 до 69 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Проводился опрос на наличие факторов сердечно-сосудистого риска и риска переломов. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ), наличие и количество атеросклеротических бляшек (АБ) исследовались с помощью дуплексного сканирования. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) проводилась методом аппланационной тонометрии. Наличие депозитов кальция в коронарных сосудах определялось методом мультиспиральной компьютерной томографии с использованием индекса Агатстона. Минеральная плотность кости (МПК) позвоночника, шейки бедра и проксимального отдела бедра измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Маркер костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTx) определяли в сыворотке крови методом β-crosslaps.

Результаты. Между параметрами сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза периферических сосудов и кальцификацией КА была отмечена позитивная корреляция: ИА и кальциевым индексом (r=0,25, p<0,05), толщиной КИМ и кальциевым индексом (r=0,23, p<0,05), наличием АБ и кальциевым индексом (r=0,26, p<0,05). СРПВ увеличивалась по мере нарастания КИ, но корреляция оставалась на уровне тенденций. Женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ (p<0,05), ИА (p<0,01), толщины КИМ (p<0,02), уровня CTx (p<0,001), а также большее количество АБ, чем таковые с нормальной МПК. CTx обратно коррелировал с СРПВ и кальциевым индексом (p<0,05). По данным многомерного линейного регрессионного анализа (с поправкой на возраст, длительность менопаузы, низкую массу тела, фактор курения и общий холестерин) был подтвержден независимый характер связи между индексом Агатстона и МПК во всех измеренных отделах скелета, между ИА и МПК шейки бедра, а также между толщиной КИМ и МПК шейки бедра. Связь между маркером костной резорбции CTx и МПК позвоночника и проксимального отдела бедра оставалась высоко достоверной.

Заключение. Корреляция показателей ригидности и субклинического атеросклероза периферических артерий, которая является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых событий, позволяет предполагать важную роль изменений стенки периферических сосудов в повышении сердечно-сосудистого риска. Снижение МПК и повышение маркера костной резорбции, ассоциирующееся с увеличением показателей сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза и, особенно, кальцификацией коронарных артерий, позволяет думать об общности механизмов развития и прогрессирования атеросклероза и остеопороза. Поэтому раннее обследование женщин с высоким сердечно-сосудистым риском, оцененным по шкале SCORE, после 45 лет и до наступления менопаузы на предмет выявления сосудистой ригидности и наличия субклинического атеросклероза, а также выполнение рентгеновской денситометрии лицам с изменением этих показателей позволит стратифицировать риски осложнений атеросклероза и остеопороза и рекомендовать профилактический прием препаратов, снижающих сосудистую ригидность и повышающих МПК.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, остеопороз, атеросклероз, кальцификация коронарных артерий, индекс Агатстона, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации.

Для цитирования: Скрипникова И.А., Колчина М.А., Косматова О.В., Мягкова М.А., Новиков В.Е., Исайкина О.Ю., Драпкина О.М. Оценка доклинических проявлений атеросклероза коронарных и периферических артерий и параметров костной прочности у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):868-875. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-02.

Assessment of Subclinical Manifestations of Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries and Bone Strength Parameters in Women

Irina A. Skripnikova*, Maria A. Kolchina, Olga V. Kosmatova, Margarita A. Myagkova, Valery E. Novikov, Olesya Yu. Isaykina, Oxana M. Drapkina
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study associations between calcification of the coronary arteries (CA), the state of the peripheral vascular wall and bone strength indices.

Material and methods. In a cross-sectional study were included 200 women at the age 45-69 y.o. who were observed on an outpatient basis and signed informed consent. A survey was conducted on the presence of cardiovascular risk factors and the risk of fractures. The intima-media thickness (IMT), the presence and number of atherosclerotic plaques (AP) were studied using duplex scanning. Pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AI) were measured by applanation tonometry. The presence of calcium deposits in coronary vessels was determined by multispiral computed tomography (MSCT) using the Agatston index. The bone mineral density (BMD) of the spine, hip neck (HN) and proximal hip (PH) was measured using double energy x-ray absorptiometry. The marker of bone resorption C-terminal telopeptide of type-1 collagen (CTx) was determined in blood serum by the β-crosslaps method.

Results. There was a positive correlation between the parameters of vascular stiffness, subclinical atherosclerosis of peripheral vessels and CA calcification: AI and calcium index (r=0.25, p<0.05), IMT and calcium index (r=0.23, p<0.05), presence of AP and calcium index (r=0.26, p<0.05). The PWV increased as the calcium index increased, but the correlation remained at the trend level. Women with low bone mass had higher PWV (p<0.05), AI (p<0.01), IMT (p<0.02), CTx level (p<0.001) and a higher number of AP than those with normal BMD. CTx was inversely correlated

with PWV and calcium index (p<0.05). Based on multivariate linear regression analysis (adjusted for age, menopause duration, low body weight, smoking factor and total cholesterol) the independent nature of the relationship between the Agatstone index and BMD in all the measured parts of the skeleton, between AI and BMD of HN, and between IMT and BMD of HN was confirmed. The relationship between the marker of bone resorption CTx and BMD of the spine and PH remained highly reliable.

Conclusion. The correlation of stiffness indices and subclinical atherosclerosis of peripheral arteries, which is a predictor of high risk of cardiovascular events, allows to suggest an important role of changes in the peripheral vascular wall in increasing cardiovascular risk. A decrease in BMD and an increase in the marker of bone resorption, associated with an increase in indices of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis and, especially, CA calcification, allows us to think about the common mechanisms of development and progression of atherosclerosis and osteoporosis. Therefore, early examination of women with a high cardiovascular risk, assessed by the SCORE scale, after 45 years and before menopause to detect vascular rigidity and the presence of subclinical atherosclerosis, and performing x-ray densitometry for individuals with changes in these indices will allow stratify the risks of atherosclerosis and osteoporosis complications and recommend preventive use of drugs that reduce vascular rigidity and increase BMD.

Key words: bone mineral density, osteoporosis, subclinical atherosclerosis, coronary arteries calcification, Agatston index, pulse wave velocity, augmentation index.

For citation: Skripnikova I.A., Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Myagkova M.A., Novikov V.E., Isaykina O.Yu., Drapkina O.M. Assessment of subclinical manifestations of atherosclerosis of coronary and peripheral arteries and bone strength parameters in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):868-875. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-02.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ISkripnikova@gnicpm.ru

Received/Поступила: 26.09.2020
Accepted/Принята в печать: 16.07.2020

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и остеопороз являются возраст-зависимыми заболеваниями и представляют собой серьезную угрозу для здоровья и качества жизни женщин в постменопаузальном периоде. В настоящее время накоплены многочисленные клинические и экспериментальные данные, позволяющие предполагать, что снижение минеральной плотности кости (МПК), нарушения фосфорно-кальциевого обмена и нарастание сосудистой жесткости наряду с доклиническими проявлениями системного атеросклероза – взаимосвязанные патологические процессы, которые имеют некоторые общие патогенетические механизмы [1,2]. Отмечается также сходство в течении этих заболеваний: они могут протекать бессимптомно долгие годы и зачастую проявляются клинически после наступления менопаузы. Однако доклинические изменения в сосудистой стенке и потеря костной ткани могут развиваться до наступления менопаузы в переходный период, сопровождающийся постепенным снижением уровня эстрогенов [3,4]. Для объективной оценки связи между атеросклероом и остеопорозом чаще используют суррогатные маркеры этих заболеваний – кальцификацию аорты или коронарных артерий (КА), параметры субклинического атеросклероза, сосудистой ригидности и МПК [5,6]. Наиболее доступными и распространенными методами диагностики субклинического атеросклероза являются дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и выраженности атеросклеротической бляшки (АБ), а также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий (КА) с оценкой кальциевого индекса (КИ) [7]. Для оценки сосудистой жесткости часто определяемыми параметрами являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (ИА) [8].

По данным клинико-эпидемиологических исследований снижение МПК увеличивает риск преждевременной смерти в значительной степени не за счет развития патологических переломов, а вследствие негативного влияния на прогноз ассоциированных с атеросклерозом ССЗ. Было установлено, что у пациентов с выявленным остеопорозом кальцификация аорты развивается чаще, чем у лиц с нормальной МПК [9,10]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, не нуждающихся в диализе, снижение МПК сопровождалось увеличением отложения кальция в КА, измеренном с помощью МСКТ [11]. Результаты недавних исследований позволяют рассматривать снижение МПК в качестве дополнительного независимого маркера высокого риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов пожилого возраста [12].

Учитывая, что механизмы развития остеопороза и атеросклероза ясны не до конца, было высказано предположение, что остеопороз частично связан с прогрессированием атеросклероза [13,14]. В недавнем исследовании J. Zhu и соавт. при ультразвуковом исследовании сосудов для оценки степени атеросклероза установили, что остеопоротический перелом и выраженное снижение МПК тесно связаны с возникновением эхогенных бляшек в сонных артериях и КА [15]. Более того, N. Veronese и соавт. [16] в систематическом обзоре показали, что переломы в анамнезе увеличивают риск смертности от ССЗ (отношение рисков [ОР] 1,78; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,09-2,91). Аналогичные результаты были получены

и в других исследованиях [17,18]. В серии работ, изучающих ассоциации между МПК и параметрами сосудистой ригидности, была отмечена отрицательная связь МПК с СРПВ и ИА [6,19,20]. С другой стороны, в проспективных наблюдательных исследованиях было продемонстрировано, что у женщин при прогрессировании кальцификации аорты наблюдается более интенсивная потеря МПК, а наличие кальцинатов в аорте является предиктором снижения костной массы и развития переломов [21,22]. Аналогичная ассоциация описана для кальцификации коронарных сосудов и потери костной массы [23,24].

Выявленные связи в механизмах развития обоих заболеваний способствуют лучшему пониманию патогенеза болезней, и в перспективе – разработке уникальных фармакологических средств и терапевтических подходов, способных одновременно купировать проявления обоих заболеваний у лиц пожилого возраста.

Целью настоящей работы является оценка взаимосвязи между кальцификацией КА, состоянием стенки периферических сосудов с МПК у женщин.

Материал и методы

Настоящее одномоментное исследование проведено на базе НМИЦ ТПМ с включением 200 женщин в возрасте от 45 до 69 лет, наблюдавшихся амбулаторно и подписавших информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Для анализа использовались индивидуальные тематические карты пациентов, в которых была отражена информация о факторах риска ССЗ и остеопороза, сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах, результаты обследований. Не включались в исследование пациенты со следующими заболеваниями и состояниями:

1. Все клинические проявления атеросклероза: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного атеросклероза периферических артерий, гемодинамически значимых поражений клапанного аппарата сердца.

2. Установленный диагноз артериальной гипертензии 2-3 ст. (постоянный прием антигипертензивной терапии).

3. Заболевания, вызывающие вторичный остеопороз: эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка), заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов.

4. Злокачественные новообразования.

5. Прием препаратов, влияющих на костный обмен (менопаузальная гормональная терапия, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, препараты для лечения остеопороза).

6. Прием препаратов, влияющих на параметры сосудистой жесткости и МПК (статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ), только на сосудистую жесткость (антагонисты кальция, таблетированые сахароснижающие препараты, препараты магния), регулярно более полугода.

7. Оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Всем женщинам проводили клинико-инструментальное и лабораторное обследования в амбулаторных условиях. Измеряли антропометрические данные (рост, вес, окружность талии и бедер) и проводили регистрацию артериального давления (АД). Определение общего холестерина (ОХС), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего кальция проводилось на биохимическом анализаторе Architectc8000 (Abbott, США). Маркер костной резорбции С-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTx) исследовали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (β-crosslaps).

Исследование МПК проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии аппаратом Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L1-L4), шейке бедра и проксимальном отделе бедра. Результаты оценивались как в абсолютных значениях (г/см^2), так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (Т-критерий). Диагноз «остеопения» устанавливали согласно критериям Всемирной Организации Здравоохранения при Т-критерии от -1 до -2,4 SD, «остеопороз» – -2,5 SD и ниже. Толщина КИМ, наличие и число атеросклеротических бляшек (АБ), степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного сканирования. Значения более 0,9 мм принимались за повышение толщины КИМ. Толщина КИМ более 1,5 мм свидетельствовала о наличии АБ. СРПВ и ИА оценивались методом аппланационной тонометрии (SphygmoCor). СРПВ 10 м/с и более считали патологической. ИА считался нормальным при отрицательном его значении, положительный ИА свидетельствовал о повышенной жесткости. Количественное определение коронарного кальция проводилось методом МСКТ на компьютерном томографе «Optima™CT660 (GE Healthcare) в по-

шаговом режиме. Толщина среза 0,75 мм. Для оценки степени кальцификации КА использовали индекс Агатстона, основанный на изучении коэффициента рентгеновского поглощения и площади кальцинатов. Результаты анализа степени кальцификации выражаются величиной КИ. За повышенный показатель КИ принималось значение более 100 ед.

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Statistica 12.0, SPSS Statistics 26.0 и Excel 2016. Для количественных переменных рассчитывались средние значения (M) и стандартные отклонения (±SD), качественные переменные описывали абсолютными и относительными значениями. Статистическая значимость различий между двумя группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами – критерия Краскела-Уоллиса. Производился ранговый корреляционный анализ с использованием коэффициента r-Спирмена. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Также применялись линейный и логистический регрессионные анализы. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток составил 56,9±6,4 лет. Характеристика пациентов в целом по группе представлена в табл. 1.

Избыточная масса тела отмечалась у 74 (37%) пациенток, ожирение – у 41 (20,5%). Артериальная гипертензия 1 ст. была выявлена у 32 (16%) женщин, не принимавших регулярно антигипертензивные препараты. У 23 (12%) пациенток присутствовал фактор курения. Гиперхолестеринемия обнаружена у 160 (80%) лиц.

Между параметрами сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза периферических сосудов и кальцификацией КА была отмечена позитивная корреляция: ИА и КИ ($r=0,25$, $p<0,05$), толщиной КИМ и КИ ($r=0,23$, $p<0,05$), наличием АБ и КИ ($r=0,26$, $p<0,05$). Только СРПВ не коррелировала с КИ.

В общей группе остеопороз был выявлен у 52 пациенток (26%), остеопения – у 91 (45,5%), нормальный уровень МПК – у 57 (28,5%). У пациенток с остеопорозом, несмотря на более старший возраст, были сопоставимые уровни АД по сравнению с женщинами, имеющими нормальные показатели МПК, а уровень ОХС был выше при наличии низкой МПК. Женщины с низкой костной массой имели более высокие показатели СРПВ ($p<0,05$), ИА ($p<0,01$), толщины КИМ ($p<0,02$), уровня CTx ($p<0,001$), а также большее количество АБ, чем таковые с нормальной МПК. Причем, достоверные различия всех показателей отмечались у пациенток с выраженным снижением МПК, т.е. при остеопорозе, в то время как у женщин с небольшим снижением МПК (остеопенией) отмечалась тенденция к повышению этих показателей. Также низкая МПК, соответствующая как остеопении так и остеопорозу, ассоциировалась с высокими показателями КИ ($p<0,03$; табл. 2).

Выявлена отрицательная корреляция между ИА и МПК во всех измеренных участках скелета ($p<0,05$), толщиной КИМ и МПК шейки бедра ($p<0,05$), наличием АБ и МПК проксимального отдела бедра и шейки бедра ($p<0,05$). Наиболее сильная позитивная связь была отмечена между КИ и МПК во всех исследованных отделах скелета. Также отмечена отрицательная корреляция между маркером костной резорбции CTx и СРПВ, наличием АБ и КИ (табл. 3).

Table 1. Clinical and instrumental characteristics of patients (n=200)

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов (n=200)

Параметр	Значение (M±SD)
Возраст, лет	56,9±6,4
ИМТ, кг/м^2	26,4±4,7
ЧСС, уд/мин	65,6±9,2
САД, мм рт.ст.	124,7±13,4
ДАД, мм рт.ст.	75,9±8,4
SCORE, %	1,4±1,1
КИМ справа СА, мм	0,92±0,3
КИМ слева СА, мм	0,83±0,3
Наибольшее из двух КИМ справа или слева, мм	0,85±0,3
Индекс аугментации, %	27,5±8,8
СРПВ, м/с	8,1±1,6
Индекс Агатстона, ед	30,9±69,3
Щелочная фосфатаза, Ед/л	66,5±25,4
Кальций общий, ммоль/л	2,4±0,1
Общий холестерин, ммоль/л	6,01±1,3
CTx, нг/мл	0,40±0,2
МПК L1-L4, г/см^2	0,89±0,15
Т-критерий L1-L4, SD	-1,36±1,41
МПК ШБ, г/см^2	0,73±0,12
Т-критерий ШБ, SD	-1,10±1,05
МПК ПОБ, г/см^2	0,88±0,14
Т-критерий ПОБ, SD	-0,53±1,1

ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, СА – сонная артерия, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, CTx – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра, SD – стандартное отклонение

Table 2. Comparative characteristics of the studied parameters depending on the state of the bone mass
Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых параметров в зависимости от МПК

Показатели	Норма	Остеопения	Остеопороз
Возраст, лет	53,5±5,3	57,1±6,5***	60,6±5,2
САД, мм рт.ст.	125,6±13,7	123,9±13,2	125,2±13,5
ДАД, мм рт.ст.	76,9±1,4	75,6±8,2	75,1±8,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,6	6,02±0,9	6,3±1,5*
СТх, нг/мл	0,35±0,17	0,44±0,26	0,46±0,19***
Индекс аугментации, %	26,4±8,5	26,9±9,5	30,8±7,4**
СРПВ, м/с	7,9±1,5	8,2±1,5	9,3±1,8*
Толщина КИМ, мм	0,79±0,37	0,92±0,33	1,02±0,28*
Количество АБ в СА, n	0,86±1,12	1,63±1,50*	2,45±1,42*
Пациенты с АБ в СА, %	44	69	87*
Индекс Агатстона, ед	12,6±45,5	40,9±64,1*	73,75±85,7***

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,0001 по сравнению с Норма
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонные артерии

В линейном регрессионном анализе при поправке на возраст, наличие менопаузы, низкую массу тела, курение, уровень ОХС сохранилась отрицательная связь с АБ (p<0,05) и индексом Агатстона (p<0,02).

Распределение женщин в зависимости от наличия и продолжительности постменопаузы было следующим: с сохранным менструальным циклом – 29 (14,5%), постменопауза менее 5 лет – 53 (26,5%), от 5 до 10 лет – 60 (30%), более 10 лет – 58 (29%). Средняя продолжительность постменопаузального периода составила 7,4±6,4 лет. С наступлением менопаузы и увеличением продолжительности постменопаузы отмечался рост показателей сосудистой жесткости и субклинического АС: СРПВ (от 6,9 м/с до 9,1 м/с, p<0,05), ИА (от 23,3% до 32,1%, p<0,001), толщины КИМ (от 0,72 мм до 1,03 мм, p<0,05), количество АБ (от 0,53 до 2,6, p<0,05), КИ (от 10,4 ед. до 50,8 ед., p<0,05), а также снижение МПК во всех отделах скелета. Отмечалась тенденция к увеличению уровня маркера костной резорбции СТх (табл. 4).

Примечательно, что изменения артериальной стенки встречались с высокой частотой у женщин после 45 лет до менопаузы и в первые 5 лет постменопаузы: АБ регистрировались у 30% женщин, СРПВ⩾10 м/с – у 42 %, ИА>20% – у 58%.

По данным многомерного линейного регрессионного анализа (с поправкой на возраст, длительность менопаузы, низкую массу тела, фактор курения и ОХС) был подтвержден независимый характер связи между индексом Агатстона и МПК во всех измеренных отделах скелета, между ИА и МПК шейки бедра, а также между толщиной КИМ и МПК шейки бедра. Связь между маркером костного ремоделирования СТх и МПК L1-L4 и проксимального отдела бедра оставалась высоко достоверной (табл. 5).

Обратная корреляция СРПВ и наличия АБ с костной массой в регрессионном анализе не подтвердилась.

Обсуждение

В данной работе изучались ассоциации между изменениями в сосудистой стенке периферических артерий, кальцификацией КА и состоянием костной массы и костного обмена у женщин. Было отмечено изменение изучаемых параметров с наступлением менопаузы и продолжительностью постменопаузального периода: максимальные показатели сосудистой жесткости (ИА и СРПВ), субклинического атеросклероза (толщина КИМ, количество АБ, КИ) и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы. Аналогичные результаты были получены нами в другом исследовании, где изучалась связь между МПК, параметрами сосудистой ригидности и субклинического атеросклероза периферических сосудов у женщин в постменопаузальном периоде [20]. Необходимо от-

Table 3. Correlation relationship between the parameters of the state of the peripheral and coronary arteries vascular wall and bone tissue strength indicators
Таблица 3. Корреляция между параметрами состояния сосудистой стенки периферических и коронарных артерий и показателями прочности костной ткани

Параметр	ИА	СРПВ	КИМ	Наличие АБ в СА	Индекс Агатстона
МПК ПОБ, г/см^2	-0,23*	-0,01	-0,06	-0,21*	-0,38**
МПК ШБ, г/см^2	-0,21*	-0,04	-0,22*	-0,24*	-0,37**
МПК L1-L4, г/см^2	-0,33**	-0,08	-0,06	-0,12	-0,51**
СТх (нг/мл)	–	-0,20*	-0,14	-0,26**	-0,18*

*p<0,05, **p<0,01
ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонная артерия, СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра

Table 4. The studied indicators depending on the presence and duration of menopause
Таблица 4. Изучаемые показатели в зависимости от наличия и длительности менопаузы

Параметр	До менопаузы	Постменопауза <5 лет	Постменопауза 5-10 лет	Постменопауза >10 лет	p
Наибольшее из двух КИМ мм	0,72±0,29	0,72±0,31	0,89±0,35	1,03±0,34	0,05
ИА, %	23,3±8,5	27,7±10,2	28,1±7,0	32,1±7,8	0,001
СРПВ, м/с	6,9±0,9	7,5±0,9	7,9±1,6	9,1±1,9	0,05
Количество АБ в СА, n	0,53±0,42	0,84±0,65	1,36±0,97	2,6±1,35	0,05
КИ, ед	10,4±8,8	26,6±17,9	35,5±10,7	50,8±25,3	0,05
CTx, нг/мл	0,35±0,21	0,42±0,20	0,47±0,18	0,41±0,27	0,06
МПК L1-L4, г/см^2	1,00±0,10	0,93±0,16	0,85±0,13	0,83±0,14	0,0001
Т-критерий L1-L4	-0,43±0,92	-0,97±1,53	-1,72±1,15	-1,98±1,28	0,0001
МПК ШБ, г/см^2	0,77±0,09	0,76±0,14	0,70±0,10	0,69±0,09	0,01
Т-критерий ШБ	-0,77±0,82	-0,75±1,26	-1,31±0,90	-1,49±0,84	0,02
МПК ПОБ, г/см^2	0,91±0,10	0,88±0,16	0,86±0,12	0,83±0,11	0,03
Т-критерий ПОБ	-0,22±0,84	-0,19±1,32	-0,72±0,99	-0,91±0,92	0,03

Данные представлены в виде M±SD

КИМ – толщина комплекса интима-медиа, ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонная артерия, КИ – кальциевый индекс, CTx – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра

Table 5. Comparative significance of risk factors for a decrease in BMD (according to linear regression analysis)
Таблица 5. Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК (по данным линейного регрессионного анализа)

Факторы/маркеры риска	МПК L1-L4		МПК ШБ		МПК ПОБ	
	β	p	β	p	β	p
Константа	0,924	0,0001	0,952	0,0001	0,922	0,0001
Возраст	-0,005	0,001	-0,004	0,003	-0,003	0,033
Длительность постменопаузы	-0,007	0,0001	-0,005	0,0001	-0,004	0,005
Общий холестерин	-0,15	0,02	-0,18	>0,05	-0,13	>0,05
CTx	-0,11	0,02	-0,08	0,02	-0,13	0,003
ИМТ <18 кг/м^2	0,008	0,0001	0,012	0,0001	0,015	0,001
Курение	-0,04	>0,05	-0,08	>0,05	-0,06	>0,05
СРПВ	-0,008	>0,05	0,000	>0,05	0,006	>0,05
ИА	0,000	>0,05	-0,002	0,02	-0,001	>0,05
Толщина КИМ	0,039	>0,05	0,039	0,05	0,011	>0,05
АБ в СА	-0,024	>0,05	-0,019		-0,014	>0,05
КИ	-0,001	0,0001	-0,001	0,017	0,000	0,047

β – коэффициент регрессии, МПК – минеральная плотность кости, ШБ – шейка бедра, ПОБ – проксимальный отдел бедра, CTx – С-концевой телопептид коллагена 1 типа, ИМТ – индекс массы тела, ИА – индекс аугментации, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, КИМ – толщина комплекса интима-медиа, АБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонная артерия, КИ – кальциевый индекс

метить, что ранее упоминалось о повышении сосудистой жесткости у молодых людей до 40 лет, что сопровождалось (при проспективном наблюдении) повышением частоты ишемического инсульта [25]. При анализе связи между состоянием сосудистой стенки и костной массой у женщин в возрасте 45 лет и старше данное исследование демонстрировало, что параметры сосудистой жесткости (СРПВ и ИА) и субклинического атеросклероза (толщина КИМ и наличие АБ) периферических сосудов были достоверно выше у женщин с остеопорозом по сравнению с пациентками, имеющими нормальную МПК. Однако в регрессионном анализе при поправке на ряд показателей подтвердилась независимая связь ИА и толщины КИМ с

МПК шейки бедра. Ассоциация СРПВ и наличия АБ с МПК была не так устойчива, хотя в других исследованиях авторы сообщали о значимой и самостоятельной связи между этими показателями. В японском популяционном исследовании в течение 10-летнего наблюдения у женщин с низкой МПК значительно увеличивалась артериальная ригидность, представленная СРПВ, а у женщин с остеопорозом, осложненным переломами позвонков, было выявлено значимое увеличение толщины КИМ в сонной артерии [26,27]. В одномоментном исследовании мужчин и женщин среднего и пожилого возраста низкая МПК была связана с высокой частотой выявления АБ [17]. У женщин в постменопаузе с низкой МПК и наличием АБ частота переломов позвонков была значительно выше, чем у женщин без АБ, и эти ассоциации оставались значимыми после поправки на факторы риска атеросклероза [18].

Связь между КИ и МПК во всех отделах скелета была более значимой, чем с показателями сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза периферических артерий, что также согласовывалось с исследованиями других авторов. В исследовании S.O. Song и соавт. показана сильная связь между снижением МПК позвоночника и проксимального отдела бедра и увеличением содержания кальция в КА по данным МСКТ [28]. В другом исследовании продемонстрировано, что у женщин с остеопоротическими переломами нарастала частота кальцификации аорты и КА, выраженность которой коррелировала со снижением МПК [29]. Давно известно, что низкая МПК является фактором риска и предиктором переломов. В недавних крупных исследованиях и метаанализах МПК, наряду с переломами позвонка или бедра, рассматривалась в качестве предикторов ССЗ и смертности от них [16,21].

На сегодняшний день существуют единичные исследования, отражающие взаимоотношения показателей костного метаболизма и состояния сосудистой стенки. В данной работе маркер костной резорбции СТх негативно коррелировал с СРПВ, наличием АБ в сонных артериях и кальциевых депозитов в КА, однако при поправке на возраст, наличие менопаузы, низкую массу тела, курение, уровень ОХС сохранилась связь с АБ и индексом Агатстона. При оценке уровня СТх у мужчин с ИБС с разной тяжестью атеросклероза и количеством пораженных артерий не было найдено корреляций с кардиоваскулярными событиями (инфарктом миокарда и инсультом) [30].

Заключение

Корреляция показателей ригидности и субклинического атеросклероза периферических артерий, которая является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых событий, позволяет предполагать важную роль изменений стенки периферических сосудов в повышении сердечно-сосудистого риска. Снижение МПК и повышение маркера костной резорбции, ассоциирующееся с увеличением показателей сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза и, особенно, кальцификацией КА, позволяет думать об общности механизмов развития и прогрессирования атеросклероза и остеопороза. Поэтому при констатации повышенного сердечно-сосудистого риска с применением шкалы SCORE на амбулаторном этапе у женщин после 45 лет и до наступления менопаузы целесообразно проведение исследований, направленных на выявление субклинического атеросклероза, а также на определение снижения костной массы (рентгеновская денситометрия). Предложенный алгоритм действий позволит стратифицировать риски осложнений атеросклероза и остеопороза и рекомендовать профилактический прием препаратов, снижающих сосудистую ригидность и повышающих МПК.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Lampropolos C.E., Papaioannou I., D'Cruz D.P. Osteoporosis-a risk factor for cardiovascular disease? Nat Rev Rheumatol. 2012;8:587-98. DOI:10.1038/nrrheum.2012.120.
2. den Uyl D., Nurmohamed M.T., van Tuyl L..H, et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk: a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R5. DOI:10.1186/ar3224.
3. Khan Z.A., Janssen I., Mazzarelli J.K., et al. Aortic stiffness changes indicator of vascular aging during, after menopause. Am J Cardiol. 2018;12(7):1161-8. DOI:10.1016/j.amjcard. 2018.06.039.
4. Zhaleh S.S., Rezaie E.H., Milani N., at al. Evaluation of Bone Mineral Density in Perimenopausal Period. Arch Bone Jt Surg. 2018; 6 (1): 57-62.
5. Schulz E., Arfai K., Liu X., et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4246-53.
6. Mangiafico R.A., Alagona C., Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008;19:49-56. DOI:10.1007/s00198-007-0438-5.
7. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(3):82-6 (In Russ.) [Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(3):82-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
8. Laurent S., Cockcroft J., van Bortel L., et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605. DOI:10.1093/eurheartj/ehl254.
9. Rajamannan N.M. Osteocardiology. Cardiac bone formation. London: Springer; 2018. DOI:10.1007/978-3-319-64994-8.
10. Li S., Yin L., Li K., et al. Relationship of volumetric bone mineral density by quantitative computed tomography with abdominal aortic calcification. Bone. 2020;133:115226. DOI:10.1016/j.bone.2020.115226.
11. Filgueira A., Carvalho A.B., Tomiyama C. Is Coronary Artery Calcification Associated with Vertebral Bone Density in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients? Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(6):1456-62. DOI:10.2215/CJN.10061110.

12. Campos-Staffico A.M., Freitas W.M., Carvalho L.S., et al. Lower bone mass is associated with subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and carotid thickness in the very elderly. Atherosclerosis. 2020;292:70-4. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.007.
13. Reid I.R., Evans M.C., Ames R., et al. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:1372-4. DOI:10.1210/jcem-72-6-1372.
14. Vogt M.T., San Valentin R., Forrest K.Y., et al. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. J Am Geriatr Soc. 1997;45:140-5. DOI:10.1111/j.1532-5415.1997.tb04498.x.
15. Zhu J., Guo F., Zhang J., et al. Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly. Minerva Med. 2019;110:12-7. DOI:10.23736/S0026-4806.18.05632-X.
16. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G., et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res. 2017;32:1126-35. DOI:10.1002/jbmr.3089.
17. Jørgensen L., Joakimsen O., Rosvold Berntsen G.K., et al. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study. Am J Epidemiol. 2004;160:549-56. DOI:10.1093/aje/kwh252.
18. Kim S.H., Kim Y.M., Cho M.A., et al. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass. Calcif Tissue Int. 2008;82:411-7. DOI:10.1007/s00223-008-9141-6.
19. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S., et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with ostoporosis. Maturitas. 2006;55:212-8. DOI:10.1016/j.maturitas.2006.02.008.
20. Alikhanova N.A., Skripnikova I.A., Tkacheva O.N., et al. Association of parameters of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis with bone mass in postmenopausal women. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;2:51-6 (In Russ.) [Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н., и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;2:51-6]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
21. Schulz E., Arfai K., Lui X., et al. Aortic Calcification and the Risk of Osteoporosis and Fractures. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(9)4246-53. DOI:10.1210/jc.2003-030964.
22. Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25year period: the Framingham Heart Study. Calcif Tissue Int. 2001;68(5):271-6. DOI:10.1007/BF02390833.
23. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A., et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. Am J Cardiol. 2005;96(8):1059-63. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.06.034.
24. Campos-Obando N., Kavousi M., Roeters H.E., et al. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study. Atherosclerosis. 2015;241:278-83. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013.
25. Pereira T., Maldonado J., Pereira L., et al. Aortic stiffness is an independent predictor of stroke in hypertensive patients. Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):437-43. DOI:10.5935/abc.20130079.
26. Tamaki J., Iki M., Hirano Y., et al. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporosis Int. 2009;20:53-60. DOI:10.1007/s00198-008-0633-z.
27. Jaalkhorol M., Fujita Y., Kouda K., et al. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: a 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study. Maturitas. 2019;119:39-45. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.11.001.
28. Song S.O., Park K.W., Yoo S.H., et al. Association of coronary artery disease and osteoporotic vertebral fracture in Korean men and women. Endocrinol Metab. 2012;27(1):39-44.
29. Qu X., Huang X., Jin F., et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cardiol. 2013;166:385-93. DOI:10.1016/j.ijcard.2011.10.114.
30. Raskina T.A., Letaeva M.V., Voronkina A.V. Relationship between indicators of bone remodeling, bone mineral density, and severity of coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. Modern Rheumatology. 2018;12(1):26-32 (In Russ.) [Раскина Т.А., Летаева М.В., Воронкина А.В. Связь показателей костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани и тяжести коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца. Современная Ревматология. 2018;12(1):26-32].

About the Authors:
Irina A. Skripnikova *– MD, PhD, Head of Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Maria A. Kolchina *– Junior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Olga V. Kosmatova *– MD, PhD, Senior Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Margarita A. Myagkova *– Researcher, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Valery E. Novikov *– MD, PhD, Laboratory assistant, Osteoporosis Prevention Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Olesya Yu. Isaykina *– MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the use of outpatient diagnostic methods in the prevention of chronic noncommunicable diseases in the healthcare system, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*
Oxana M. Drapkina *– MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine*

Сведения об авторах:
Скрипникова Ирина Анатольевна *– д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ*
Колчина Мария Александровна *– м.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ*
Косматова Ольга Владимировна *– к.м.н., с.н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ*
Мягкова Маргарита Анатольевна *– н.с., отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ*
Новиков Валерий Евгеньевич *– к.м.н, лаборант-исследователь, отдел профилактики остеопороза, НМИЦ ТПМ*
Исайкина Олеся Юрьевна *– к.м.н., с.н.с., лаборатория применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ТПМ*
Драпкина Оксана Михайловна *– д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ТПМ*