

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мягкова Маргарита Анатольевна

**Сравнительная оценка суммарного сердечно-сосудистого
риска и риска переломов, ассоциированных с остеопорозом,
среди городского населения Российской Федерации**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна

Научный консультант:

д.м.н., профессор Шальнова Светлана Анатольевна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Медико-социальная значимость ССЗ-АС и ОП. Обоснование необходимости оценки риска осложнений АС и ОП.....	11
1.2. Взаимосвязи АС и связанных с ним заболеваний с ОП и его осложнениями....	15
1.2.1. Экспериментальные и клинические доказательства общих звеньев патогенеза ССЗ-АС и ОП.....	15
1.2.2. Общие факторы риска ССЗ-АС и ОП.....	21
1.3. Методы прогнозирования суммарного ССР и риска остеопорозных переломов	41
1.3.1. Методы оценки суммарного ССР. Европейская шкала SCORE.....	41
1.3.2. Методы оценки риска остеопорозных переломов. Калькулятор FRAX [®]	45
1.3.3. Использование шкал SCORE и FRAX [®] в клинической практике среди российской популяции.....	51
1.3.4. Взаимосвязь суммарного ССР и риска остеопорозных переломов.....	54
1.4. Полиморбидность ОП с некоторыми другими ХНИЗ.....	56
1.5. Заключение по обзору литературы.....	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	59
2.1. Общая характеристика работы.....	59
2.2. Материал исследования.....	59
2.3. Методы обследования.....	62
2.3.1. Инструментальные и лабораторные методы исследования.....	62
2.3.2. Шкала SCORE для оценки кардиоваскулярного риска.....	63
2.3.3. Шкала FRAX [®] для оценки абсолютного риска остеопорозных переломов.....	64
2.3.4. Базовые показатели благосостояния регионов	66
2.3.5. Эпидемиологические критерии диагностики ХНИЗ	66
2.4. Статистическая обработка данных.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
3.1. Общая характеристика исследуемой выборки.....	68
3.2. Оценка суммарного ССР с помощью шкалы SCORE.....	69
3.2.1. Распределение суммарного ССР в зависимости от возраста и пола.....	69

3.2.2. Межрегиональные различия суммарного ССР.....	70
3.2.3. Распределение категорий суммарного ССР среди городского населения РФ.	72
3.2.4. Оценка связи суммарного ССР с показателями благосостояния населения в разных городах РФ.....	75
3.3. Распространенность клинических факторов риска остеопорозных переломов среди городского населения РФ.....	78
3.3.1. Межрегиональные различия клинических факторов риска остеопорозных переломов.....	82
3.4. Оценка абсолютного риска остеопорозных переломов с помощью калькулятора FRAX®.....	86
3.4.1. Распределение абсолютного риска основных остеопорозных переломов и переломов бедра в зависимости от возраста и пола.....	86
3.4.2. Межрегиональные различия абсолютного риска основных остеопорозных переломов и переломов бедра.....	88
3.4.3. Распределение категорий абсолютного риска основных остеопорозных переломов среди городского населения РФ.....	89
3.4.4. Оценка связи абсолютного риска остеопорозных переломов с показателями благосостояния населения в разных городах РФ.....	92
3.5. Ассоциации суммарного ССР с абсолютным риском остеопорозных переломов.....	96
3.6. Абсолютный риск остеопорозных переломов (FRAX®) и сопутствующие ХНИЗ...	97
3.6.1. Распространенность сопутствующих ХНИЗ среди городского населения РФ.	97
3.6.2. Анализ ассоциаций абсолютного риска остеопорозных переломов с сопутствующими ХНИЗ у городского населения РФ.....	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	101
4.1. Ограничения исследования.....	122
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Географические и экономические характеристики регионов...	160
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Опросник ЭССЕ-РФ-I на наличие факторов риска.....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Шкалы SCORE и FRAX®.....	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Коморбидность представляет серьезную и нарастающую проблему современной медицины, в развитии которой существенная роль принадлежит старению населения. ССЗ-АС и ОП являются классическими примерами ХНИЗ, непосредственно связанных с возрастными изменениями в организме, и характеризуются высокой и постоянно растущей распространенностью. ССЗ-АС и ОП занимают лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности населения и представляют большую социально-экономическую проблему для здравоохранения во всем мире, в том числе и РФ [1, 2].

На сегодняшний день открыты общие механизмы в патогенезе ОП и АС, не зависящие от возраста, т.е. в костной ткани и сосудистой стенке происходят сцепленные метаболические процессы, приводящие к потере костной массы с одной стороны и с другой стороны, атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки [3, 4, 5, 6]. Также в настоящее время определены общие ФР ССЗ-АС и ОП, доказавших свое влияние на развитие и прогрессирование обоих заболеваний [7, 8]. Некоторые из них включены в прогностические модели оценки рисков осложнений АС и ОП.

Наличие общих ФР и патогенетических механизмов у возраст-зависимых заболеваний создает предпосылки для поиска общих маркеров и разработки комплексных подходов для раннего выявления сочетанной патологии ССС и костной ткани с целью проведения своевременных профилактических мероприятий.

Несмотря на большое количество работ, доказавших ассоциации АС и ОП в эксперименте, эпидемиологических и клинических исследованиях [9, 10, 11], в настоящее время практически нет работ, отражающих связь этих заболеваний на уровне формирования рисков. На сегодняшний день отсутствуют универсальные алгоритмы, которые позволили бы одновременно прогнозировать осложнения этих коморбидных заболеваний на доклинической стадии. Учитывая, что АС и ОП в дебюте протекают бессимптомно и зачастую диагностируются при появлении серьезных осложнений, определяющих высокий риск фатальных событий, своевременная оценка риска и обнаружение дополнительных общих маркеров осложнений АС и ОП позволят разработать стратегии, направленные на ранее выявление сочетанной патологии, и адаптировать профилактические мероприятия для коморбидных состояний.

Наиболее приемлемой, доступной и часто используемой моделью для оценки АР фатальных осложнений ССЗ-АС в предстоящие 10 лет жизни является европейская шкала SCORE [12]. В последние годы, учитывая недостаточную чувствительность ДРА, являющейся «золотым стандартом» диагностики ОП, в прогнозировании переломов [13, 14], фокус с диагностики ОП перемещен на оценку риска переломов. Для оценки АР ОПП в ближайшие 10 лет жизни (10-летней вероятности переломов) во многих странах предпочитают использовать простой и доступный алгоритм FRAX[®], одобренный ВОЗ [15, 16]. Алгоритм FRAX[®] представляет собой математическую модель расчета 10-летней вероятности переломов на основании комплексной оценки клинических ФР с учетом МПК или без нее [15, 17]. Использование алгоритма FRAX[®] без учета показателей МПК позволяет широко применять его в регионах, плохо обеспеченных денситометрической техникой. Кроме того, полученные в единичных работах неоднозначные данные о прогностической значимости ПТВ в российской модели FRAX[®] требуют более широкой апробации алгоритма в разных регионах РФ [18, 19].

Шкалы индивидуального риска в виде электронных калькуляторов, результаты которых можно подвергнуть пакетной обработке, позволяют получить представление о популяционном риске осложнений заболевания в разных странах и отдельных регионах одной страны. Учитывая обширную территорию РФ, этническое разнообразие, разное экономическое обеспечение округов, вариабельность ФР, вероятно, что и суммарный ССР и риск ОПП в разных географических ареалах будут отличаться.

Обобщая вышеизложенное, представляется актуальным и своевременным в рамках эпидемиологического исследования провести оценку и сравнительный анализ распределения суммарного ССР и риска переломов в представительных выборках мужского и женского населения разных регионов РФ, для формирования селективных подходов эффективного управления рисками с учетом региональных особенностей.

Цель исследования

Провести комплексную оценку суммарного ССР и риска переломов с использованием шкал SCORE и FRAX[®] в 8 городах РФ и изучить ассоциации АР переломов с ССЗ-АС и некоторыми другими ХНИЗ.

Задачи исследования

1. Оценить суммарный ССР у мужчин и женщин в разных возрастных группах с использованием шкалы SCORE.
2. Изучить распространенность клинических ФР ОПП и оценить АР переломов у мужчин и женщин в разных возрастных группах на основании Российской модели FRAX[®].
3. Провести анализ средних значений и распределения категорий суммарного ССР и АР переломов в городах РФ и оценить их связи с географическими характеристиками и базовыми показателями благосостояния населения.
4. Изучить ассоциации суммарного ССР с риском переломов среди городского населения РФ.
5. Проанализировать и охарактеризовать ассоциации АР переломов с сопутствующими ССЗ-АС и некоторыми другими ХНИЗ.

Научная новизна

Впервые в мире в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования на крупной представительной выборке городского населения мужчин и женщин изучены взаимосвязи между двумя рисками: суммарным ССР и АР переломов. Установлено, что высокий и очень высокий суммарный ССР (SCORE) ассоциируется с высоким АР переломов, определяемым с помощью алгоритма FRAX[®], независимо от пола. Впервые была продемонстрирована обратная связь суммарного ССР и АР переломов с базовыми показателями, характеризующими благосостояние населения. Впервые в случайной представительной выборке городского населения РФ оценены ассоциации АР переломов с ССЗ-АС. Показано, что высокий риск переломов (FRAX[®]) ассоциируется с наличием сопутствующих ССЗ-АС у женщин, в то время как у мужчин данная ассоциация определяется на уровне тенденций. Впервые в РФ продемонстрировано, что наличие сопутствующих ХНИЗ и их накопление у одного индивидуума ассоциируется с высоким риском переломов независимо от пола. Впервые в России изучена распространенность клинических ФР ОПП и применена российская модель FRAX[®] в случайной представительной выборке городского населения большинства ФО РФ. Выявлена значимая гендерная и географическая вариабельность ФР ОПП и АР переломов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Учитывая выявленные взаимосвязи между рисками осложнений АС и ОП, целесообразно после 40 лет у лиц с высоким суммарным ССР (SCORE) проводить оценку риска переломов FRAX[®] и, наоборот, у лиц с высоким риском переломов (FRAX[®]) оценивать суммарный ССР (SCORE) для своевременной профилактики осложнений АС и ОП. Данные рекомендации могут быть рассмотрены в практическом здравоохранении для включения их в протоколы комплексного обследования пациентов во время проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации. Научно-обоснованные данные о межрегиональной неоднородности рисков осложнений АС и ОП и значимой роли социально-экономических условий в формировании обоих рисков могут быть использованы для разработки или коррекции адресных профилактических программ с учетом особенностей региона, в том числе экономических. Вместе с тем, полученные знания позволят рационально планировать диагностические и лечебно-профилактические мероприятия в регионах, и могут быть учтены при формировании бюджета здравоохранения на местном уровне. Выявленная ассоциация высокого риска переломов с накоплением сопутствующих ССЗ и других ХНИЗ свидетельствует о целесообразности оценки риска переломов с помощью калькулятора FRAX[®] у лиц старше 40 лет, особенно, с множественной патологией.

Методология и методы исследования

Основой для определения объекта, цели и задач исследования, составления плана диссертационной работы и выбора диагностических методик стали результаты анализа ранних научных работ, посвященных проблеме коморбидности АС и ОП в аспекте поиска стратегий, направленных на раннее выявление сочетанной патологии ССС и костной ткани.

Данное исследование является одномоментным и выполнено в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-I. Объектом исследования настоящей работы явилась представительная выборка мужского и женского населения 40-69 лет из 8 регионов РФ (n=9143), отличающихся по географическим и экономическим характеристикам, и обеспечивших качественный сбор информации и полноценное заполнение анкет по исследуемым показателям. Для решения поставленных задач все участники проходили анкетирование по единому стандартному вопроснику ЭССЕ-РФ-I, в определенные модули которого встроены вопросы о ФР,

входящих в калькулятор риска переломов FRAX[®], и клинико-инструментальное обследование. Были проведены оценка суммарного ССР на основании шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ и расчет АР ОПП с помощью российской модели FRAX[®] без учета МПК. В исследовании использовались стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии диагнозов ХНИЗ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основании принципов медицинской статистики с использованием современного программного обеспечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди городских жителей РФ более трети имеют высокий и очень высокий ССР (SCORE) и более 15% – высокий АР ОПП (FRAX[®]), которые позитивно коррелируют между собой как у мужчин, так и у женщин.

2. Географические характеристики региона ассоциируются с ССР, обуславливая градиент от северных регионов к южным. Несмотря на достоверное различие риска основных ОПП и ПБ между регионами и преобладание его в самой северной точке по сравнению с южной, градиента от северной широты к южной не существует. Ассоциация ССР и АР переломов с географическими характеристиками регионов не является независимой и, вероятно, обусловлена рядом других факторов.

3. Социально-экономические условия региона и уровень благосостояния населения вносят значимый вклад в формирование как кардиоваскулярного, так и костного риска и претендуют на роль независимых предикторов ССР и АР ОПП.

4. Распространенность ФР ОПП различается в зависимости от пола и региона проживания. У мужчин чаще встречаются поведенческие ФР и предшествующие переломы независимо от региона. У женщин больше распространены такие факторы, как заболевания и препараты, вызывающие вторичный ОП, и фактор наследственности.

6. Высокий риск переломов ассоциируется с множественной сопутствующей патологией с учетом поправки на возраст. У женщин с высоким риском переломов распространены ССЗ (ИБС, ИМ, НРС, инсульт), за исключением АГ, и других ХНИЗ достоверно выше, чем у таковых с низким риском. У мужчин с высоким риском переломов ССЗ и другие ХНИЗ встречаются чаще, чем при низком риске, но на уровне тенденций.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки, постановкой адекватных цели и задач, применением эпидемиологических методов обследования и критериев диагностики ХНИЗ, выбором соответствующих задачам исследования методов статистической обработки. Работа выполнена в рамках тщательно спланированного масштабного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-I, что обеспечило соблюдение требований, предъявляемых при формировании случайных выборок, стандартизованный подход к сбору материала, достоверность полученной информации, сопоставимость с зарубежными данными, высокое качество и ценность полученных в данной работе результатов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № 19/1 от 20.02.2020).

Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены на: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Флоренция, 2017), «VII международном форуме кардиологов и терапевтов» (Москва, 2018), конкурсе молодых ученых в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2018), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Краков, 2018), «VIII международном форуме кардиологов и терапевтов» (Москва, 2019), конкурсе молодых ученых в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2019), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Париж, 2019). Автор стала обладателем гранта конкурса молодых исследователей Всемирного конгресса по остеопорозу, остеоартриту и скелетно-мышечным заболеваниям (Краков, 2018).

Личное участие автора

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором проведены: анализ и систематизация информационно-регистрационных карт; анализ общей базы данных основного исследования ЭССЕ-РФ-I, формирование новой базы данных согласно цели и задачам исследования, систематизация и аналитическая работа с базой данных, включившей

9143 респондента из 8 регионов РФ; подготовка материала для статистической обработки и статистический анализ полученных данных. Подготовлены статьи и тезисы с последующей публикацией их в научных журналах. Основные результаты исследования представлены автором на отечественных и зарубежных научных форумах, конгрессах и конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 статей представлены в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень ВАК, и в том числе входят в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 1 статья – в зарубежном журнале.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены в работу отдела профилактики остеопороза, консультативного отделения и федерального центра здоровья ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и трех приложений. Библиографический указатель содержит 90 отечественных и 220 зарубежных источников литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медико-социальная значимость ССЗ-АС и ОП. Обоснование необходимости оценки риска осложнений АС и ОП

Увеличение частоты ХНИЗ связано с неуклонным старением населения, а их частое сочетание предполагает существование общих механизмов развития заболеваний. Сопутствующие хронические заболевания взаимно отягощают друг друга, ухудшают течение, прогноз и исход заболеваний, наносят колоссальный экономический ущерб. Сложившаяся к началу XXI века демографическая ситуация в РФ характеризуется значительным увеличением числа людей пожилого и старческого возраста, и, по прогнозам ООН, такая тенденция будет продолжаться [20]. Это приведет не только к дальнейшему увеличению доли лиц с возраст-ассоциированными ХНИЗ, но и их кумуляции у одного индивидуума, что представляет новую проблему и ставит новые задачи перед современной медициной.

ССЗ-АС являются классическим примером ХНИЗ, непосредственно связанных с возрастными изменениями в организме и, не смотря на возможности современного лечения, до сих пор остаются ведущей причиной смертности взрослого трудоспособного населения во всем мире, и в РФ в частности. По прогнозам ВОЗ смертность от ХНИЗ будет увеличиваться и от ССЗ к 2030 году возрастет в 1,3 раза [21].

В РФ в общей структуре смертности ССЗ-АС составляют более 50%, причем почти 20% из этого числа умирают в трудоспособном возрасте [1, 22]. Около 85% смертей от ССЗ связаны с ИБС и мозговыми инсультами [23]. «По данным Национального регистра инсульта, не менее 80% пациентов, перенесших мозговой инсульт, не возвращаются к прежней работе, каждому третьему требуется посторонняя помощь» [24].

За последние два десятилетия в ряде развитых стран Европы произошло существенное снижение смертности от ССЗ-АС. Наглядным примером может служить Финляндия, где смертность от ИБС за последние годы снизилась на 75%. Такая положительная динамика, по мнению многих исследователей, может быть обусловлена успешной реализацией программ профилактики на популяционном уровне [25]. В РФ в последние годы также наблюдается снижение смертности от ССЗ-АС. По данным Росстата, показатели смертности от ССЗ-АС в России снизились на 6,5% за период с

2015 г. по 2016 г. Вместе с тем, различия между регионами РФ по показателям смертности от ССЗ-АС и их динамике существенны. Но, несмотря на снижение смертности от ССЗ-АС среди российских граждан в последние годы, ее показатели все еще остаются высокими и в начале XXI века в 6 раз превосходят аналогичные показатели для стран Евросоюза [25, 26]. «Одна из причин высокой смертности от ССЗ-АС – отсутствие эффективных мер по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, которые обеспечивают своевременное выявление и коррекцию ФР, и прогнозирование осложнений. Контроль ФР даже у больных ИБС и у лиц с высоким суммарным ССР по данным клинических аудитов, регулярно проводившихся в странах европейского региона, в том числе в России, в рамках исследований EUROASPIRE в 2005-2006 и 2013-2014 гг., остается неадекватным» [27].

Глобальные расходы, связанные с ССЗ-АС, составляют ежегодно 863 млрд. долларов (данные 2010г.) [28]. По данным Росстат экономический ущерб от ССЗ-АС в России в последние годы составляет 3,5% внутреннего валового продукта страны – около 12 триллионов рублей, что сопоставимо с государственными расходами на здравоохранение в РФ в целом [29]. «Эксперты прогнозируют дальнейший рост социально-экономического бремени ССЗ-АС вследствие продолжающейся урбанизации, увеличения продолжительности жизни и «постарения» населения» [30].

Не менее важной проблемой взрослого населения является ОП, значимость которого в настоящее время также объясняется высокой и постоянно растущей распространенностью этого заболевания во всем мире и его тяжелыми последствиями – переломами костей, возникающими при минимальном уровне травмы. Переломы приводят к функциональной недостаточности, инвалидности, нетрудоспособности, снижению качества жизни. Более того, ПБ и переломы позвонков являются причинами преждевременной смерти и требуют значительных затрат со стороны здравоохранения. Примерно у 50% людей, перенесших один ОПП, в будущем случится второй перелом, причем с каждым новым переломом риск последующих растет экспоненциально, поэтому этот феномен получил название «каскад переломов». Особенно «каскад» характерен для переломов позвонков, после первого перелома позвонка риск повторных в течение ближайшего года увеличивается в 4-5 раз [31]. У женщин риск перелома ПЮБ в возрасте 50 лет и старше превышает суммарный риск развития рака молочной железы, матки и яичников, а у мужчин – риск рака предстательной железы [32]. ОП представляет

серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему для российского здравоохранения. Каждая 3-я женщина и каждый 4-й мужчина старше 50 лет в нашей стране страдают ОП. По расчетным данным на 2010 г., 34 млн. человек имели высокий риск переломов: у 14 млн. (10% населения страны) диагностирован ОП, из них 9 млн. (6% населения) имели клинически выраженные переломы, и еще у 20 млн. человек (14% населения) выявлена остеопения [33]. К 2035 году в РФ количество ПБ увеличится на 42%, основных ОПП - на 23,7% [34]. Смертность в течение 1-го года после перелома ПОВ в разных городах России варьирует от 15,1% до 51,8% и в некоторых городах в 8 раз превышает общегородские показатели смертности у лиц того же возраста. «Среди выживших 33% больных остаются прикованными к постели, 42% - ограниченно активны, 15% выходят из дома и лишь 9% возвращаются к прежней активности» [2]. В отечественных исследованиях продемонстрировано существенное снижение качества жизни у людей с ОП и ОПП [35–37]. Показано, что «после переломов позвонков, ПОВ, хирургической шейки плечевой кости качество жизни пациентов восстанавливается не ранее, через 2 года, при этом после перелома дистальной трети костей предплечья и лодыжки сроки сокращаются до 1 года» [36–38]. Среди пациентов с переломом ПОВ, менее половины из которых получили современную высокотехнологическую помощь, качество жизни, в первую очередь способность самостоятельно передвигаться, не восстанавливалось и к концу третьего года наблюдения. В одном из этих исследований «сравнение групп пациентов после перелома ПОВ и пациентов, перенесших ИМ, показало, что оба заболевания имеют схожие по тяжести особенности – ограничение физической активности, боль, потеря уверенности в своем здоровье. Однако показатели самообслуживания и психического здоровья после низкотравматичного перелома были хуже» [37].

Осложнения ОП – низкотравматичные переломы также представляют собой серьезное экономическое бремя. «В 2010 г. на лечение низкотравматичных переломов в странах Евросоюза было потрачено 37 млрд. евро, а к 2025 г. ожидается увеличение этой суммы на 25%» [39]. По данным исследования «в России прямые медицинские и немедицинские затраты (в ценах 2013-2014 гг.) для лечения пациентов с ОП, осложненным низкотравматичными переломами, могут достигать 25 млрд. рублей в год» [40]. Однако, в отличие от других стран в России это заболевание пока не получило статус социально значимого, его лечение не входит в программу ОМС. В России

отмечается низкая обращаемость пациентов с переломами за специализированной медицинской помощью, низкий уровень госпитализаций и хирургического лечения, что особенно важно при переломах ПОВ [2].

В последние годы, учитывая недостаточную чувствительность ДРА, являющейся «золотым стандартом» диагностики ОП, в прогнозировании переломов [13, 14, 41], фокус с диагностики ОП перемещен на оценку риска переломов. Для оценки риска ОПП во многих странах предпочитают использовать простой и доступный алгоритм FRAX[®], одобренный ВОЗ [15].

В России существует проблема недостаточной оснащенности диагностическим оборудованием – рентгеновскими денситометрами, особенно на региональном уровне. Согласно рекомендациям Международного фонда остеопороза (IOF – International Osteoporosis Foundation), на 1 млн. населения должно приходиться 11 денситометров [42], в России же большая часть денситометров сосредоточена в крупных городах, в частности в Москве 8,6/млн. населения, и лишь 0,6/млн. населения в остальной стране [33]. В настоящее время количество денситометров в крупных городах увеличилось и в Москве достаточно, но в регионах ситуация остается прежней. «В связи с чем выполнение денситометрического исследования с целью диагностики ОП для жителей небольших городов и сельских территорий затруднительно или полностью недоступно» [2]. В этих условиях существенную помощь может оказать калькулятор FRAX[®] – более простой и дешевый метод оценки индивидуального риска переломов на основании клинических ФР, который позволит своевременно провести персональную профилактику данного заболевания и его осложнений.

Следуя из вышесказанного, ССЗ-АС и ОП в настоящее время занимают лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности населения и представляют большую социально-экономическую проблему для здравоохранения. Важно отметить, что, будучи патогенетически связанными, на начальном этапе развития как ОП, так и АС, не имеют характерной клинической симптоматики и зачастую проявляются серьезными осложнениями, угрожающими жизни, такими как низкоэнергетические переломы, инфаркты или инсульты, соответственно. Это указывает на необходимость разработки доступных универсальных подходов раннего выявления и комплексной профилактики этих осложнений.

1.2. Взаимосвязи АС и связанных с ним заболеваний с ОП и его осложнениями

Ранее считали, что атеросклеротические заболевания и ОП – независимые состояния, одновременное развитие которых объясняется кумулятивным эффектом с возрастом, а их нарастающая распространенность в последние десятилетия связана с удлинением продолжительности жизни. Но в многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследованиях, проведенных за последние 20 лет, доказаны связи между потерей костной массы и ССЗ, независимые от возраста [3, 4, 6, 43]. ССЗ-АС и ОП также объединяет бессимптомное начало и прогрессирование, манифестация основных симптомов в зрелом возрасте, а также наличие множественных, часто общих ФР. В литературе появляется все больше публикаций об общих звеньях патогенеза этих заболеваний, подтверждающих их высокую коморбидность.

В двух крупных систематических обзорах и мета-анализах продемонстрировано, что низкая МПК является независимым предиктором развития ССЗ-АС после поправки на традиционные ФР [9, 10]. В одном из них также было установлено, что ФР ССЗ-АС выступают и ОПП [9].

Кроме того, в ряде исследований было показано, что сердечно-сосудистые препараты, в частности гиполипидемические и гипотензивные, увеличивают МПК и снижают риск переломов [44, 45], а специфическая антиостеопорозная терапия может предотвращать развитие и прогрессирование субклинического АС и васкулярной кальцификации и улучшать эластические свойства сосудистой стенки [46], что является еще одним доказательством взаимосвязи АС и ОП.

1.2.1. Экспериментальные и клинические доказательства общих звеньев патогенеза ССЗ-АС и ОП

Случайные находки в эпидемиологических и клинических исследованиях послужили катализаторами для начала целой серии экспериментальных и фундаментальных исследований общих звеньев патогенеза ССЗ-АС и ОП.

К настоящему времени накоплен довольно большой объем научных данных, касающихся не только общих ФР, но и сходства патофизиологических и патогенетических механизмов развития ССЗ-АС и ОП. В последние годы внимание исследователей в большей степени сосредоточено на изучении патогенетического

сходства процессов, происходящих при образовании кальцификата в сосудистой стенке и при потере костной массы, т.е. нарушениях нормальной биоминерализации тканей.

На сегодняшний день можно констатировать, что сосудистая кальцификация и низкая МПК являются признанными и главными детерминантами высокого риска осложнений АС и ОП. За последние 20 лет эпидемиологическими исследованиями доказана прямая, независимая от возраста, связь между данными суррогатными маркерами, которые часто используют для оценки ассоциаций между АС и ОП [3, 47]. «Более того, высказывалось мнение, что низкая МПК может выступать в роли независимого ФР АС коронарных артерий» [48]. «В настоящее время до конца не установлена причинно-следственная связь между васкулярной кальцификацией и низкой костной массой. С одной стороны, высвобождение кальция из депо – костной ткани, и миграция его в сосудистую стенку могут быть связаны с нарушением костного ремоделирования, регуляции кальций-фосфорного обмена и развитием воспалительного процесса в сосудистых оболочках. С другой стороны, возможным объяснением их связи может быть и тот факт, что васкулярная кальцификация отрицательно влияет на костный метаболизм в связи с нарушениями в системе костной микроциркуляции и ухудшением перфузии костной ткани или ограничения ФА у пациентов с ССЗ, ведущими к развитию ОП» [5].

«Кальцификация артериальных сосудов, являясь завершающим этапом формирования АСБ или эктопической минерализации сосудистой стенки, признана самостоятельным ФР сердечно-сосудистых осложнений» [49]. Сосудистая кальцификация в современном понимании – не просто пассивный процесс отложения кальция и фосфатов в сосудах, а сложно организованный активный механизм, причем в значительной степени напоминающий костное ремоделирование [49].

Костный обмен также является активным и высоко динамичным процессом, который продолжается на протяжении всей жизни и характеризуется двумя сцепленными процессами, являющимися результатом сбалансированного и скоординированного взаимодействия остеобластов и остеокластов – формированием и резорбцией кости. Преобладание процесса резорбции либо из-за усиления активности остеокластов, либо из-за нарушения дифференцировки остеобластов, приводит к снижению костной массы, что является патофизиологическим субстратом ОП. ОП

характеризуется не только снижением МПК, но и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к снижению прочности кости и повышению риска ОПП.

Сосудистая и костная ткань имеют ряд общих морфологических свойств. Отмечено сходство рецептурного аппарата сосудистых и костных клеток и афинность к одним и тем же белкам, обусловленные одинаковым происхождением клеток. Известно, что «макрофаги и моноциты, мигрирующие в эндотелиальный слой и приводящие к дисфункции и формированию АСБ, как и остеокласты, разрушающие костную ткань, берут начало от гемопоэтической миелоидной клетки-предшественницы» [5], а сосудистые гладкомышечные клетки и остеобласты, формирующие кость – из мезенхимальной стволовой клетки [50]. «Продемонстрировано, что клетки-предшественники остеобластов являются нормальными компонентами сосудистой стенки, наряду с гладкомышечными и эндотелиальными клетками, и способны в определенных условиях трансформироваться в остеобластоподобные и синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани, с последующим формированием костного матрикса и его минерализацией» [51]. «В экспериментальных исследованиях установлена остеогенная природа кальциевых депозитов в самой сосудистой стенке или в АСБ, то есть в структуре сосудистого кальцификата независимо от локализации в сосудистой стенке (интима или медиа) обнаружены те же элементы, что и в костной ткани: соли кальция, коллаген I типа, фосфаты, связанные с гидроксиапатитом, костный морфогенетический белок и др.» [52].

Кроме того, «в дальнейших исследованиях было доказано, что в костном ремоделировании и кальцификации сосудистой стенки и АСБ участвуют одни и те же вещества и регуляторные системы: белки, гормоны, микроэлементы, липопротеиды, витамины и цитокины» [5]. Из них наиболее важными являются костный морфогенетический белок, матриксный гликопротеин, остеопротегерин, остеопонтин, Wnt-сигнальный путь, склеростин, Dickkopf-1, а также цитокиновая система RANKL/RANK/OPG, играющая ключевую роль в созревании, дифференцировке и активации остеокластов [5, 53]. «Цепочка RANKL/RANK/OPG также принимает активное участие в регуляции процессов ангиогенеза, неоваскуляризации и ремоделирования сосудистой стенки» [54]. «Более того, среди компонентов этой системы остеопротегерин, регулирующий костное ремоделирование и способный

ингибировать сосудистую кальцификацию, выдвигают на роль общего физиологического маркера ОП и АС» [55].

Состояние костного обмена и отложение депозитов кальция в сосудистую стенку зависит от баланса между ПТГ и витамином D. «ПТГ оказывает прямое ингибирующее действие на остеобласты, одновременно индуцирует поступление кальция в сосудистые клетки и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови» [56]. Витамин D участвует в костном метаболизме, регулируя всасываемость кальция в кишечнике, и его дефицит приводит к повышению ПТГ, запуску процессов, ведущих к развитию ОП. «Отмечены разные эффекты активных метаболитов витамина D₃ на гладкомышечные клетки: индукция поступления кальция внутрь клетки, повышение активности кальциевой аденозинтрифосфотазы и влияние на тонус артериальной клетки. В последнее время пришли к выводу, что линия зависимости кальцификации сосудов от уровня витамина D₃ в сыворотке крови имеет U-образную форму с низким риском при умеренных значениях 1,25(OH)D и высоким риском как при низких, так и высоких уровнях 1,25(OH)D» [57].

Все более часто обсуждается протективный эффект витамина K как в отношении кальцификации сосудистой стенки, так и баланса костного обмена. «Недостаточность витамина K способствует сосудистой кальцификации и повышению риска коронарной болезни сердца» [58]. С другой стороны, у пациентов с высоким риском ОП и переломов определялся недостаток витамина K в пище и низкий его уровень в крови [59].

Еще один протеолитический фермент остеокластов, активно участвующий в разрушении костной ткани [60] и развитии АС [61] – катепсин K. «Активированные моноциты/макрофаги и пенистые клетки помимо воспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, высвобождают катепсин K, концентрация которого наиболее высока в АСБ и эндотелиальных клетках» [5]. «Катепсин K, в свою очередь, играет большую роль в процессе адгезии, миграции, активации моноцитов и их последующей дифференцировке в макрофаги» [62]. «Катепсин K приводит к разрушению эластина внеклеточного матрикса, стабилизирующего АСБ, что способствует ее разрыву и образованию тромба. Было продемонстрировано, что снижение высвобождения катепсина K макрофагами значительно замедляет процесс образования АСБ» [5].

Также общим звеном развития сосудистой и костной патологии выступает дислипидемия, реализующая свое действие посредством липидного окисления. В экспериментальных исследованиях было показано, что окисленные липиды влияют на процессы кальцификации артерий и ремоделирование кости в противоположных направлениях. «Они способствуют остеобластной дифференцировке сосудистых клеток, индуцируя минерализацию артериальной стенки, и оказывают обратный эффект на преостеобласты костной ткани, при этом одновременно усиливая дифференцировку остеокластов, тем самым снижая минерализацию кости» [63]. Данный парадокс, по мнению ряда исследователей, может быть обусловлен попыткой организма оградить локальный воспалительный процесс, что может приводить к нарушению нормальной региональной биоминерализации – разрушению костной ткани и кальцификации артериальной стенки [64].

Предполагается, что активация РААС является общим триггером ОП и АС. Роль РААС в развитии ССЗ-АС четко установлена. Ангиотензин II помимо вазоконстрикторного эффекта обладает значимой провоспалительной активностью в сосудистой стенке и способствует формированию и прогрессированию АС [65]. В эксперименте было показано, что рецепторы к ангиотензину II присутствуют также на поверхности остеобластов, взаимодействуя с которыми ангиотензин II стимулирует выработку RANKL, что приводит к дополнительной активации остеокластогенеза и усилению резорбции кости [66]. Кроме того, ангиотензин II влияет на интенсивность минерализации кости, а также локальный кровоток и кровоснабжение костей, вызывая вазоконстрикцию микроциркуляторного русла.

Это далеко не все факторы, одновременно участвующие в патогенезе ОП и ССЗ-АС. Роль других субстанций подробно обсуждается в нескольких обзорных статьях [67, 68]. Кроме того, данные ряда исследований дают основание полагать, что не менее важную роль в патогенезе АС и ОП играют генетические факторы. Доказано, что «некоторые гены, кодирующие хорошо известные факторы, ассоциированные с костной тканью, рецепторы и цитокины, вовлечены в патогенез обоих заболеваний: ApoE, Klotho, ER- α , ER- β , CaSR, VDR, IL-1 β , IL-1RA, IL-4, IL-6 и др.» [7].

За последние 20 лет проведено не мало клинических наблюдательных исследований и РКИ, подтверждающих взаимосвязь ССЗ-АС, особенно сосудистой кальцификации, и ОП с переломами и без. К наиболее крупным наблюдательным

многолетним исследованиям относится Фремингемское [69], в котором у женщин с низкой МПК было отмечено значительно более выраженное прогрессирование кальцификации аорты в течение 25-летнего периода наблюдения, по сравнению с теми, у кого МПК была в пределах нормальных значений, и степень выраженности кальциноза сильно коррелировала со степенью костных потерь.

Schulz E. и соавт. при обследовании 2348 женщин в постменопаузе установили, что наличие кальцинатов в аорте сопровождалось пятикратным увеличением переломов позвонков и трехкратным увеличением ПБ [49]. Похожие результаты были получены у мужчин старше 50 лет, свидетельствующие о том, что кальцификация брюшной аорты у них была ассоциирована с 2-3-кратным увеличением риска переломов, причем этот риск не зависел от исходного уровня МПК и риска падений [70]. Другое популяционное когортное исследование, которое проводилось среди здоровых постменопаузальных женщин ($n = 2662$) с периодом наблюдения 7,5 лет, доказало, что прогрессирующая кальцификация аорты была связана с низкой МПК и увеличивала риск переломов ПОб в 2,3 раза [71]. Исследователи сделали вывод, что «кальцификация аорты является специфическим предиктором снижения костной массы и переломов ПОб» [71]. В одномоментном исследовании 5050 женщин и мужчин в возрасте 50-79 лет, была показана «значимая ассоциация перенесенного ИМ и низкой МПК у мужчин (ОШ = 1,39, 95% ДИ [1,03 – 1,87] $p = 0,03$) и статистически не значимая у женщин (ОШ = 1,22, 95% ДИ [0,80 – 1,86] $p = 0,37$)» [72]. В другом исследовании случай-контроль Gerber Y. и соавт. выявили значимое повышение риска переломов после ИМ независимо от пола и возраста (ОР = 1,32, 95% ДИ [1,12–1,56]) [73]. В исследовании других авторов, проведенном среди 863 постменопаузальных женщин без клинических проявлений АС, установлено, что высокий кальциевый индекс ($p=0,015$) и стенозирующее поражение коронарных артерий ($p=0,002$), выявленные с помощью мультidetекторной компьютерной томографии, ассоциированы с ОП независимо от ФР ССЗ и возраста [74]. В отечественном исследовании Болотновой Т.В. и соавт. показано, что кардиоваскулярная патология значимо увеличивает вероятность развития переломов в последующие 10 лет жизни [75]. Риск ОПП (FRAX[®]) оказался достоверно выше у пациентов с ИБС и АГ в сравнении с группой без соматической патологии (15,11 vs 7,02, $p<0,001$). В популяционных когортных исследованиях прослежено, что у пациентов с ОПП позвонков и ПБ значимо выше риск как ишемического, так и

геморрагического инсульта [76, 77]. По данным ряда авторов переломы позвонков могут служить предикторами общей смертности, в том числе повышая риск смерти более чем в 2 раза от сердечно-сосудистых заболеваний [78].

В недавнем крупном систематическом обзоре и мета-анализе со средним периодом наблюдения 5 лет, охватившем 28 исследований (18 касались МПК, а в 10 изучались переломы, $n =$ более 1 млн.), были суммированы последние данные о низкой МПК и ОПП, которые выступают как ФР ССЗ. Продемонстрировано, «что риск ССЗ был значимо выше у пациентов с низкой костной массой по сравнению с нормальной МПК, измеренной перед началом исследования, после поправки на 8 факторов ($OR = 1,33$, 95% ДИ [1,27 - 1,38], $I^2 = 53\%$). Наличие в анамнезе ОПП также статистически значимо увеличивало риск ССЗ ($OR = 1,20$, 95% ДИ [1,06 - 1,37], $I^2 = 91\%$). Низкая МПК и наличие переломов ассоциировались с развитием ИБС, цереброваскулярных заболеваний и смертью от ССЗ» [9].

Также в последнее время проведено достаточно много исследований, подтверждающий обратную связь МПК с такими параметрами субклинического АС и сосудистой жесткости, как толщина комплекса интима-медиа, скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации [11, 79, 80].

Таким образом, на сегодняшний день проведено много исследований, раскрывающих общие патогенетические звенья ССЗ-АС и ОП, и, показывающих, что в сосудистой стенке и костной ткани происходят сцепленные метаболические процессы, приводящие к потере костной массы с одной стороны и с другой стороны, атеросклеротическому поражению и кальцификации сосудистой стенки. Наличие общих элементов патогенеза с участием одних и тех же молекулярных субстанций и генетической детерминации МПК и васкулярной кальцификации создает предпосылки для поиска общих маркеров и разработки комплексных подходов для раннего выявления сочетанной патологии ССС и костной ткани. В настоящее время продолжается активный поиск доклинических маркеров, которые можно использовать для оценки высокого риска заболеваний и развития их осложнений.

1.2.2. Общие факторы риска ССЗ-АС и ОП

Происхождение ССЗ-АС и ОП до конца не ясно, вероятно, ввиду их полиэтиологичности. Однако хорошо известны ФР, которые тесно связаны с развитием

и прогрессирующим данным заболеваниями. К настоящему времени известно более 300 ФР ССЗ [81] и описано около 80 ФР ОП и переломов [82]. При этом ФР отличаются друг от друга по качеству и силе доказательств, градиенту риска.

Многие ФР, в основном модифицируемые, являются сходными для обоих заболеваний и включены в различные программы прогнозирования рисков их осложнений. В связи с чем, приоритетным направлением в снижении заболеваемости является концепция раннего выявления ФР этих заболеваний и их своевременная коррекция еще на доклиническом этапе.

Среди немодифицируемых ФР общим для ССЗ-АС и ОП, в первую очередь, является возраст, который входит в программы оценки риска этих заболеваний.

Возраст

АС и ОП чаще поражают людей среднего и пожилого возраста. «Частота ИБС резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет, а у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет» [83]. «ССР с возрастом повышается, даже при отсутствии других ФР. Так, риск по шкале SCORE у мужчины с идеальным профилем ФР (некурящий, САД 120 мм рт.ст., ОХС 4 ммоль\л) в возрасте 40 лет равен 0, а в возрасте 60 лет равен 3» [84]. «В крупномасштабном эпидемиологическом исследовании на основании критериев ВОЗ было показано увеличение частоты ОП у женщин с возрастом: с 15% в группе 50-59 лет до 70% в группе 80 лет и старше» [85]. По данным Hernlund E. и соавт. частота ОП среди европейских мужчин в возрасте 50 лет и старше составляла 6,0%, увеличивалась с возрастом и среди лиц в возрасте старше 80 лет достигала 16,6% [39]. Доказано, «что возраст является независимым от костной массы ФР ОПП. Одно и то же значение T-критерия при измерении в одном и том же участке скелета и на одном и том же приборе сопровождается более высокими значениями риска у людей старшего возраста. Так у женщин при значении T-критерия -2,5 СО АР перелома ПОБ в зависимости от возраста варьирует от 2% в возрасте 50 лет до 12% в возрасте 80 лет, а риск любого основного ОПП (шейка бедра, предплечье, плечо, клинический перелом позвонка) – от 11% до 26% соответственно» [86]. Одновременный учет МПК и возраста позволяет более четко стратифицировать риск, поэтому возраст учитывается практически во всех шкалах и калькуляторах риска.

Пол также является важным немодифицируемым ФР для обоих заболеваний и включен в программы прогнозирования рисков, хотя на ранних этапах развития оказывает разнонаправленное влияние на ССЗ-АС и ОП. Известно, что ССЗ-АС встречаются чаще и дебютируют раньше у мужчин, а у женщин развиваются в среднем на 10 лет позже. После наступления менопаузы риск ССЗ-АС у женщин возрастает и сравнивается с таковым у мужчин [87].

Ранее считалось, что ОП – исключительно «женская» болезнь, но в последние годы это утверждение было опровергнуто. По данным популяционных исследований уровень заболеваемости ОП в нашей стране среди людей старше 50 лет составляет 26,9% для мужчин и 33,8% для женщин [33]. Действительно, у женщин ОП встречается чаще, что связано с несколькими причинами: формированием более низкого пика костной массы, меньшими размерами костей и гормональной перестройкой в период менопаузы. У мужчин ОП – также распространенное заболевание, что обусловлено влиянием других факторов, в первую очередь средовых, таких как курение и злоупотребление алкоголем, а также андропаузой. Переломы у мужчин происходят в среднем на 10 лет позже, чем у женщин, и ассоциируются с более высокой частотой сопутствующих заболеваний [88]. С учетом прогнозируемого увеличения продолжительности жизни, предполагается существенное увеличение частоты ОП у мужчин в ближайшие десятилетия. Кроме того, «последствия переломов ПОБ и позвонков у мужчин существенно тяжелее, чем у женщин, как в отношении ближайшего, так и отдаленного прогноза. Имеются данные, что госпитальная смертность после ПБ у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин, а общая летальность в течение первого года после перелома составляет 30-50%, в то время как у женщин около 20%» [89].

Существенное влияние как на развитие АС, так и ОП у женщин оказывает **гипоэстрогения**, приводящая к запустеванию рецепторов к эстрогенам, которые присутствуют почти во всех органах и тканях организма и, в частности, в костной и сосудистой тканях. Гормональная перестройка в период менопаузы вызывает целый ряд нарушений, повышающих риск развития ССЗ-АС и ОП: дисфункцию эндотелия, недостаточную продукцию оксида азота, гиперактивацию симпатического отдела вегетативной нервной системы и РААС, нарушения липидного обмена, расстройства сосудистой микроциркуляции.

Общими модифицируемыми ФР ССЗ-АС и ОП в основном являются поведенческие ФР, связанные с образом жизни современного человека: наличие вредных привычек – курение и злоупотребление алкоголем, низкая ФА, особенности питания – избыточное употребление жирной пищи, дефицит кальция и витамина D, отклонение МТ от идеальной. Распространенность этих ФР, которые ответственны за развитие, прогрессирование и преждевременную смертность от осложнений АС и ОП, в России велика [90, 33]. Несомненно сочетание нескольких ФР обладает кумулятивным эффектом и оказывает более выраженное негативное воздействие, в разы увеличивая риски заболеваний, чем наличие только одного из них.

Масса тела

Отклонение МТ от идеальной является важным ФР как ССЗ, так и ОП. Долгое время считалось, что МТ оказывает разнонаправленное влияние на ССС и костную ткань, в частности избыточная МТ и ожирение являются фактором, неблагоприятно воздействующим на ССС и предрасполагающим к развитию ССЗ-АС, но оказывающим протективное действие на кость и препятствующим развитию ОП. Но в последние годы появляется все больше работ, в которых описываются «парадоксы ожирения» для ССЗ [91, 92] и ОП [93, 94].

«Распространенность ожирения растет во всем мире, и по данным эпидемиологических исследований в РФ составляет 29,7% в общей популяции, 30,8% среди женщин и 26,6% среди мужчин» [95]. «По данным исследования EUROASPIRE IV у лиц с высоким ССР, но без клинических проявлений АС, избыточная МТ, ИМТ ≥ 30 кг/м² и абдоминальное ожирение отмечались, соответственно, у 86,6%, 56,5% и 63,1% российских участников» [96].

Во многих эпидемиологических исследованиях давно установлена положительная связь между избыточной МТ и риском ССЗ у первоначально здоровых людей [97]. Причем висцеральное ожирение приводит к большему повышению ССР, чем периферическое ожирение. И в последние годы абдоминальному ожирению придается большее значение как предиктору заболеваний, обусловленных АС, по сравнению с ИМТ [98, 99]. Избыточная МТ и ожирение запускают ряд метаболических нарушений и нейроэндокринных изменений, в первую очередь, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Это приводит к активации спектра патологических процессов, способствующих развитию дислипидемии, которая непосредственно участвует в

развитии и прогрессировании атерогенеза. Также ожирение провоцирует развитие СД 2 типа, АГ, приводит к снижению ФА, что обуславливает высокую частоту коронарных и церебральных инцидентов у тучных людей [100].

В общей популяции избыточная МТ и ожирение ассоциированы не только с повышенным риском развития ССЗ, но и с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью [101]. В исследовании Dudina A. и соавт. [102], завершеном в 2011 году, для выявления корреляций между ИМТ и традиционными ФР ССЗ, таких, как возраст, курение, уровень ОХС, САД, использовалась шкала SCORE. Данные включали 12 когортных европейских исследований, по результатам анализа которых был сделан вывод, что повышение ИМТ на каждые 5 единиц коррелировало с ростом сердечно-сосудистой смертности на 34% у мужчин и 29% у женщин.

В рекомендациях по первичной профилактике ССЗ различных обществ как международных, так и национальных, всегда подчеркивается необходимость коррекции избыточной МТ и поддержание МТ на оптимальном уровне ($ИМТ = 20-25 \text{ кг/м}^2$), что оказывает благоприятный эффект на кардиометаболические ФР, ССР и показатели смертности [30]. Исследования, проведенные Ma C. и соавт. в 2017 г., показывают, что меры, направленные на снижение МТ пациентов, приводят к достоверному уменьшению общей смертности ($OR = 0,82$, 95% ДИ [0,71–0,95]), способствуют умеренно достоверному снижению смертности от ССЗ ($OR = 0,93$, 95% ДИ [0,67–1,31]). В 24 исследованиях (15176 участников) было выявлено достоверное снижение развития ССЗ ($OR = 0,93$, 95% ДИ [0,83–1,04]) [103].

«Если в популяционных исследованиях избыточная МТ и ожирение определенно связаны с более высокими показателями общей и сердечно-сосудистой смертности, то у лиц, уже имеющих ССЗ, картина выглядит противоречивой» [30]. Значительное количество исследований последних лет указывает на то, что пациенты с избыточной МТ и ожирением, страдающие ССЗ, могут парадоксально иметь более благоприятный прогноз, чем пациенты с нормальной или пониженной МТ. В современной научной литературе данный феномен получил название «парадокс ожирения». Так «в ряде крупных исследований и мета-анализах с участием больных ИБС, в том числе перенесших ИМ, другие острые коронарные синдромы и вмешательства по реваскуляризации миокарда, было продемонстрировано, что наименьшая сердечно-сосудистая и общая смертность отмечалась у пациентов с избыточной МТ ($ИМТ = 25-29$

кг/м²) и значимо увеличивалась у пациентов с низкой МТ (ИМТ <20 кг/м²)» [92, 104, 105, 106]. Однозначного объяснения причин данного парадокса нет. В одном из отечественных исследований, проведенном у женщин в постменопаузе, было показано, «что повышение ССР ассоциируется с увеличением содержания жировой массы в туловище, прямо коррелирующей с абдоминальным ожирением, и с уменьшением количества костной массы во всем теле и безжировой массы преимущественно в туловище» [107].

Низкая МТ – значимый и независимый от МПК ФР ОП и переломов, который включен в ряд программ оценок риска ОП [108]. Низкой считается МТ <57 кг или ИМТ <20 кг/м² [109]. Вопрос о влиянии избыточной МТ и особенностей распределения отдельных ее составляющих на костную массу и развитие переломов остается спорным.

ОП и ожирение ранее считали взаимоисключающими нарушениями, и этому есть достаточно обоснований. В первую очередь, «позитивный эффект избыточной МТ на костную ткань связывали с продукцией эстроген-подобных веществ у женщин в постменопаузе, образующихся в результате конверсии в жировой ткани дегидроэпиандростендиона в андростендион» [110, 111]. Другие авторы связывали «защитный эффект жировой ткани на МПК с её способностью к генерации адипозных сигналов и экскреции адипоцитами различных костно-активных медиаторов, таких как лептин и адипонектин» [112, 113]. Так же высказывалось мнение, что увеличение МТ повышает механическую нагрузку на скелет (особенно кортикальную часть) и способствует ее укреплению [111]. В исследованиях была подтверждена положительная связь МПК с МТ [111, 114].

Но, в то же время ОП часто встречается у пациентов с избыточной МТ. В ряде исследований было обнаружено, что более 50% женщин с остеопенией и ОП в постменопаузе имели высокий ИМТ [108, 115, 116]. Кроме того, Premaor M. и соавт. в своем исследовании показали значимое увеличение риска ПБ у постменопаузальных женщин с ожирением [116]. «В исследовании у пожилых мужчин и женщин с метаболическим синдромом отмечались низкие значения МПК и высокий риск переломов» [117]. Эти явления многие исследователи описывают как «парадокс ожирения» при ОП.

В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что компоненты состава тела – жировая и тощая масса не одинаково влияют на МПК. Высказывалось

мнение, что «протективное действие в отношении скелета оказывает нагрузка весом своего тела за счет безжировой ткани, обусловленная размерами самого скелета, мышечной массой, связочным аппаратом и внутренними органами, в то время как увеличение количества жировой ткани способствует потере костной массы» [118, 119].

Таким образом, избыточный вес и недостаток МТ связаны с повышенным риском развития как ССЗ-АС, так и ОП. В связи с чем, мероприятия, направленные на достижение «идеальной массы тела», могут способствовать профилактическому эффекту в отношении ССЗ-АС и ОП.

Курение

Курение является одним из главных ФР АС и ССЗ-АС. Согласно данным крупномасштабного международного исследования INTERHEART, курение считается вторым (из 9) по значимости после дислипидемии независимым ФР ИМ [120]. «В России распространенность потребления табака среди взрослого населения (25-64 лет) сохраняется на достаточно высоком уровне и составляет почти 30% (у мужчин – 39% и у женщин – 13,6%), хотя за последние 10 лет произошло существенное уменьшение числа курящих мужчин» [121].

«10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений у курильщиков примерно в 2 раза выше по сравнению с некурящими» [122]. «Относительный риск ИМ у курильщиков старше 60 лет в 2 раза выше, чем у некурящих, а у курильщиков моложе 50 лет – в 5 раз выше» [123]. Курение также признано независимым ФР развития ишемического инсульта [124].

Существует прямая зависимость риска сердечно-сосудистой смерти от количества выкуриваемых ежедневно сигарет и длительности курения [125]. Доказано, что «после прекращения курения в течение 10-15 лет ССР приближается к уровню риска никогда не куривших людей, но никогда не достигает этого уровня. Для пациента, перенесшего ИМ, отказ от курения относится к наиболее эффективным мерам среди любых других профилактических вмешательств» [126].

Компоненты сигаретного дыма оказывают многостороннее влияние на ССС, запуская ряд негативных реакций. Выкуривание даже 1 сигареты оказывает пагубное действие на ССС, а 10 выкуренных в день сигарет утраивают риск внезапной смерти. После выкуриваемой сигареты под действием никотина происходит чрезмерная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к

увеличению ЧСС и АД, спазму сосудов, увеличению потребности миокарда в кислороде на фоне снижения коронарного кровотока и ухудшения снабжения кислородом сердечной мышцы [127]. Под влиянием никотина и других токсических метаболитов табака нарушается функция эндотелия, изменяются реологические свойства крови, стимулируются процессы тромбообразования [128]; монооксид углерод (угарный газ) нарушает транспорт кислорода в крови и его утилизацию тканями за счет увеличения уровня карбоксигемоглобина. Кроме того, монооксид углерода способствует повреждению эндотелия и повышению атерогенных свойств липопротеинов крови. Также при курении нарушаются оксидантные процессы [129].

Курение отнесено к значимым ФР развития ОП и связанных с ним переломов. «В ряде исследований было показано негативное влияние курения на костную массу как в центральном, так и в периферическом отделах скелета, поскольку МПК у курильщиков была в 1,5-2 раза ниже, чем у некурящих» [130]. Мета-анализ 86 исследований (n = 40 753), проведенный Ward K.D. и Klesges R.C., показал, что курение увеличивает риск перелома позвоночника в течение жизни у женщин на 13% и у мужчин - на 32%, а вероятность ПБ в течение жизни составляет 31% и 40% соответственно [131]. Еще в одном крупном мета-анализе 2005 г., включившем 10 проспективных исследований (59 232 пациента), было продемонстрировано, что по сравнению с теми, кто не курит, у курильщиков на 29% повышен риск переломов любых локализаций и на 84% – риск перелома ПОБ; «курение в анамнезе также ассоциируется с повышенным риском переломов, однако, он ниже, чем при текущем курении» [132].

В когортном проспективном исследовании отечественных авторов, проведенном у женщин постменопаузального периода, было показано, «что фактор курения становится значимым для развития ОП при регулярном выкуривании 10 и более сигарет в день (ОР = 4,62, 95% ДИ [2,75-12,4])» [115]. Аналогичные результаты были получены еще в одной отечественной работе, где показано, что «токсический эффект на костную ткань оказывает длительное курение 10 и более сигарет в день (ОР от 5,57 до 14,4)» [133].

Механизм влияния курения на костную массу пока не до конца ясен. Известно, что никотин и кадмий, содержащиеся в табачном дыме, оказывают токсичное действие на костные клетки, в результате чего нарушается процесс обновления кости. У курящих отмечено нарушение процессов всасывания кальция в кишечнике. Никотин стимулирует разрушение женских половых гормонов - эстрогенов, которые подавляют функцию

остеокластов и поддерживают плотность костной ткани. Курящие женщины имеют более низкую МТ, у них раньше наступает менопауза и снижена величина максимально переносимой физической нагрузки. У мужчин под влиянием никотина снижается выработка тестостерона, дефицит которого является ФР ОП. Кроме того, никотин, являясь вазоконстриктором, ухудшает кровоснабжение костей и костного мозга и стимулирует повышенный синтез кортизола в коре надпочечников, который оказывает разрушающее действие на костную ткань [134].

Курение является независимым ФР, оказывающим вредное воздействие на ССС и костную ткань, поэтому включено как компонент программ оценки ССР и риска ОПП.

Потребление алкоголя

Избыточное потребление алкоголя свыше установленных норм является ФР ССЗ-АС и ОП. Доказано, что небезопасным для ССЗ-АС считается потребление ≥ 2 стандартных доз алкоголя в сутки для мужчин и ≥ 1 стандартной дозы в сутки для женщин [135]. «Установлено, что ФР ОП и переломов как у мужчин, так и женщин является потребление более 2 стандартных доз алкоголя ежедневно» [136]. Под одной стандартной дозой алкоголя подразумевается 12 г (18 мл) этанола.

«Из всех случаев смерти, связанных с чрезмерным потреблением алкоголя, на болезни ССС в нашей стране приходится 14%» [137]. «За последние годы отмечена тенденция к снижению потребления алкоголя в РФ: 73,2% населения употребляет алкоголь преимущественно в умеренных количествах, а избыточное потребление алкоголя составляет 3,8%» [138]. Но данные показатели все еще остаются высокими в сравнении с рядом экономически развитых стран Европы, США, Канады и Австралии [139].

Риск развития и прогрессирования как ССЗ, так и ОП в зависимости от уровня потребления алкоголя носит U-образный характер. Результаты многих эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что регулярное потребление небольших доз алкоголя (≤ 1 стандартной дозы в сутки для женщин и ≤ 2 стандартных доз в сутки для мужчин) является фактором антириска АС и связанных с ним заболеваний и ассоциировано с более низкой сердечно-сосудистой смертностью [135]. «Положительное влияние малых доз алкоголя на ССС связывают во многом с повышением уровня ХС ЛПВП и его противотромботическим эффектом» [140]. Goldberg и соавт. сообщают о подобном благоприятном влиянии небольших доз

алкоголя на костную ткань, как результат предотвращения окислительных процессов, образования свободных радикалов и подавления процессов воспаления [141]. Также было показано, что потребление малых доз алкоголя чаще 1 раза в неделю снижает риск развития деформаций позвоночника у лиц старше 65 лет, возможно, из-за стимулирующего действия на синтез эстрогенов и секрецию кальцитонина [142].

Однако чрезмерное потребление алкоголя является доказанным мощным ФР развития ССЗ-АС. Известно, что избыточное потребление алкоголя оказывает прямое кардиотоксическое действие, приводит к повышению АД, ИМТ, уровня ТГ в крови, нарушению углеводного и минерального обмена [143].

Злоупотребление алкоголем вызывает патологические процессы в костной ткани, оказывая прямой антипролиферативный эффект на остеобласты, дозозависимо снижая уровень остеокальцина, а также изменяя уровни ПТГ, кальцитонина, витамина D, и нарушая абсорбцию кальция и витамина D в желудке и кишечнике [144]. «В Фрамингемском исследовании было показано, что длительное потребление алкоголя в дозе 107 мл в неделю увеличивало частоту переломов шейки бедра у женщин и мужчин» [145]. «В масштабном проспективном Датском исследовании была найдена ассоциация между высоким уровнем потребления алкоголя и ПБ как у мужчин, так и у женщин» [146]. Мета-анализ 2004 г., включивший 3 проспективных когортных исследования, не выявил достоверного повышения риска переломов при ежедневном приеме до 2-х единиц алкоголя, вместе с тем, при потреблении алкоголя выше этого порога (≥ 3 единиц ежедневно) риск любого ОПП увеличивается на 38%, а риск перелома ПОБ – на 68% [147]. Кроме того, было продемонстрировано, что при злоупотреблении алкоголем (≥ 14 порций в неделю) риск падений возрастает в 1,59 раза [148].

Таким образом, злоупотребление алкоголем признано независимым ФР ССЗ-АС и ОП, поэтому так же как и курение включено в алгоритмы оценки рисков этих заболеваний.

Физическая активность

Гиподинамия является одним из значимых ФР как ССЗ-АС [149], так и ОП [144]. Низкая ФА – это ФР, вызванный техническим прогрессом. Распространенность низкой ФА в нашей стране за последние годы увеличилась: «по данным ВОЗ этот показатель

составил 20,8% в 2008 г.» [150], «на 2014 год в России низкую ФА имели около 40% населения» [95].

«Установлено, что 15-20% риска ИБС, СД 2 типа, рака толстого кишечника и молочной железы, а также переломов ПОБ у пожилых людей ассоциируются с низкой ФА. Риск ИБС у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни в 1,5-2,4 раза выше, чем у физически активных» [151]. Недостаточная ФА становится причиной 12,2% случаев ИМ, если исключить влияние таких ФР, как курение, СД, АГ, абдоминальное ожирение, липидный профиль, употребление алкоголя, психосоциальные факторы [152].

ФА оказывает многогранное благоприятное воздействие на ССС. Её недостаток приводит к усилению окислительного стресса в тканях, дисфункции эндотелия и выраженности АС, в то время как регулярная ФА предотвращает эти патологические процессы [153]. Кроме того, физические упражнения способствуют росту коллатеральных сосудов, мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников, нормализации процессов коагуляции и уменьшению количества факторов свертывания и воспалительных маркеров. Также «достаточная ФА оказывает положительное влияние на многие ФР ССЗ-АС, включая АГ, дислипидемию, гипергликемию, избыточную МТ, причем независимо от пола и в разном возрастном диапазоне, начиная с детского возраста» [154]. «У здоровых лиц, регулярно занимающихся ФА, общая и кардиоваскулярная смертность снижается на 20-30%, причем эффект дозозависимый» [155].

Кость – адаптивная и динамичная ткань, которая способна изменять свою структуру и функцию в зависимости от механических и метаболических требований организма. Накопление костной массы, а также поддержание ее в течение жизни зависят от мышечной активности и механической нагрузки. Механическая нагрузка стимулирует анаболические процессы, характеризующиеся повышением активности остеобластов (клеток, формирующих костную ткань) и снижением костной резорбции остеокластами (клетками, разрушающими костную ткань), увеличивает МПК, массу, прочность и механические свойства кости. ФА способствует улучшению кровоснабжения кости и мышц, приводит к увеличению мышечной массы и силы, укреплению мышечного корсета, что улучшает координацию, поддерживает мобильность и снижает риск падений и переломов, особенно в пожилом возрасте [156, 157, 158].

Для осуществления физиологического ремоделирования костная ткань должна подвергаться нагрузкам, при этом определенное значение имеет физическая нагрузка не только в текущий момент, но ее уровень и продолжительность на протяжении всей жизни, начиная с детского возраста [144]. В мета-анализе 16 исследований показано, что у женщин с ранней менопаузой, выполняющих регулярные силовые тренировки, отмечался прирост МПК на 2% в поясничном отделе позвоночника, по сравнению с группой без значимой ФА [159]. В проспективном исследовании женщин в пре- и постменопаузе также выявлено увеличение МПК на 1-3% в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника [160]. Sinaki M. и соавт. обнаружили, что у женщин прогрессивные упражнения на укрепление спины, выполняемые 5 дней в неделю в течение двух лет, снижают риск переломов позвонков через 10 лет [161]. У мужчин силовые тренировки также приводят к увеличению МПК. Кроме того, проспективное исследование показало снижение частоты ПБ у мужчин, которые были физически активны, на 60% по сравнению с теми, кто не занимался спортом [162]. «В популяционных и клинических исследованиях также доказано положительное влияние нагрузки на состояние костной ткани и снижение риска переломов и падений в пожилом возрасте» [163, 164].

Низкая ФА является значимым ФР в развитии ССЗ-АС и ОП, однако не включена в калькуляторы рисков этих заболеваний, вероятно, из-за отсутствия доказательств независимого влияния на развитие ССЗ и переломов и сцепленности с другими ФР.

Особенности питания

Еще одним важным модифицируемым ФР в развитии ССЗ-АС и ОП является нерациональное питание. Основные традиционные индикаторы нездорового питания для ССЗ представлены чрезмерным потреблением соли, избыточным потреблением насыщенных жиров, трансжиров, легкоусвояемых углеводов, недостаточным потреблением овощей, фруктов и продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, морепродукты). На сегодняшний день существуют убедительные доказательства их ассоциаций с повышением ССР, риска ССЗ и смерти [165–169]. Кроме того, «правильное питание препятствует возникновению и прогрессированию таких алиментарно-зависимых ФР ССЗ-АС, как избыточная МТ, ожирение, АГ, дислипидемия» [30], которые сами по себе вносят большой вклад в развитие ССЗ-АС.

В России проблема нерационального питания широко распространена. По данным исследования ЭССЕ-РФ-1 «половина жителей нашей страны (49,9%) чрезмерно

потребляют соль, недостаточное потребление овощей и фруктов зарегистрировано у 41,9%, недостаточное потребление рыбы - у 36,9% россиян» [95, 138].

Рекомендации по питанию для профилактики ССЗ применимы и для поддержания здоровья скелета. Например, избыточное потребление соли способствует большей потере костной массы, что подтверждено многими исследованиями, в том числе среди пациентов, страдающих АГ и потребляющих избыточное количество поваренной соли [170]. Натрий способствует усиленному выведению с мочой кальция, который является главным строительным элементом костной ткани, и компенсаторному повышению концентрации ПТГ в крови, с последующей активацией остеокластов и усилением резорбции костной ткани. Зеленые овощи и фрукты являются одними из источников кальция, а также множества микроэлементов и витаминов, необходимых для нормального функционирования костной ткани. Кроме того, была установлена ассоциация между достаточным потреблением фруктов и/или овощей и снижением риска развития ОП и переломов [170]. Повышенное потребление насыщенных жиров также ассоциировано с ОП. В сравнительном перекрестном исследовании с участием 60 женщин в постменопаузе выявлено избыточное потребление насыщенных жирных кислот у пациенток с ОП по сравнению с контрольной группой (13,27% vs 10,23%, $p=0,002$) и недостаточное потребление мононенасыщенных жирных кислот (12,6% vs 16,16%, $p=0,012$) [170]. Достаточное потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот положительно влияет на здоровье костей, хотя механизмы этого сложного взаимодействия не до конца ясны [171]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты подавляют активность воспалительных цитокинов, способствуют лучшему усвоению кальция в кишечнике, снижают выведение кальция с мочой и усиливают синтез костного коллагена. Кроме того, жирные сорта рыбы являются пищевым источником витамина D, который также как и кальций играет ключевую роль в костном метаболизме. Витамин D способствует адсорбции кальция в кишечнике и обеспечивает процесс минерализации кости. Гиповитаминоз D приводит к вторичному гиперпаратиреозу, и, как следствие, к активации костного ремоделирования с повышенной мобилизацией кальция из костей и быстрой потерей костной массы.

Значимость кальция и витамина D в профилактике ОП и переломов не вызывает сомнений и подтверждена в многочисленных исследованиях. Их достаточное потребление важно во все возрастные периоды жизни. Кальций не синтезируется в

организме, а поступает извне с продуктами питания. К самым биодоступным пищевым источникам кальция относятся молочные продукты. Основным источником витамина D в организме является его синтез в коже под действием ультрафиолетового облучения. Витамин D так же как и кальций может применяться в виде добавок для поддержания его оптимального уровня [172]. В мета-анализе, выполненном по инициативе Международного фонда остеопороза и объединившем результаты всех исследований, касающихся влияния кальция и витамина D на МПК и риск переломов, показано, что прием кальция с витамином D снижал риск любых ОПП у лиц старше 50 лет на 15% (ОР = 0,85, 95% ДИ [0,73-0,98]) и риск ПБ на 30% (ОР = 0,70, 95% ДИ [0,56–0,87]) [173].

Учитывая все имеющиеся на настоящий момент данные, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата и Международный фонд остеопороза рекомендуют с целью профилактики ОП и переломов с детства получать в достаточном количестве пищевые источники кальция и витамина D, а у пациентов с высоким риском недостаточности кальция и витамина D и у тех, кто получает лечение по поводу ОП, рекомендован комбинированный прием добавок кальция и витамином D. Данный подход патогенетически обоснован и оказывает более выраженный клинический эффект, чем их монотерапия [172].

В РФ широко распространены недостаточность и дефицит витамин D и, например, при обследовании жителей Северо-Западного региона РФ в возрасте от 18 до 70 лет составили 45,7% и 37,5% соответственно [174].

В настоящее время широко обсуждается место кальция и витамина D с точки зрения эффективности и безопасности не только для костной ткани, но и в отношении других систем организма, в том числе и ССС. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что кальций и витамин D важны не только для костного метаболизма, но и вносят определенный вклад в сложный многогранный патогенез васкулярной кальцификации и, как следствие, развитие ССЗ-АС. В большом количестве проведенных исследований выявлена взаимосвязь низкого уровня витамина D и ССЗ: ИМ, рецидивами и постинфарктными осложнениями, инсультом, сердечной недостаточностью, а также у пациентов с АГ [175–178].

В литературе немало данных, свидетельствующих о том, что пищевые источники кальция, в частности молочные продукты, способствуют снижению ССР. В мета-

анализах и систематических обзорах [179, 180], суммировавших наблюдательные исследования, было продемонстрировано, что потребление молочных продуктов обратно пропорционально частоте ССЗ и связано с уменьшением риска развития метаболического синдрома, СД 2 типа, АГ [181, 182]. Однако в других мета-анализах не было выявлено влияния молочных продуктов на развитие ССЗ [183]. Более того, в настоящее время недостаточно исследований, которые позволили бы сравнить влияние молочных продуктов с низким и высоким содержанием жиров на ССС. На сегодняшний день все же рекомендован прием молочных продуктов с пониженным содержанием насыщенных жиров. А возможность применения добавок витамина D в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами кальция для профилактики ССЗ противоречивы и требуют проведения дальнейших проспективных наблюдений и РКИ [172].

Таким образом, питание с повышенным содержанием насыщенных жиров, соли и недостаточным количеством полиненасыщенных жирных кислот, овощей, фруктов, может способствовать развитию как АС, так и ОП. Данные многочисленных исследований позволяют предположить, что дефицит кальция и витамина D является общим ФР ОП и ССЗ-АС, однако эти показатели не включены в шкалы FRAХ® и SCORE из-за того, что их влияние на конечные точки: переломы и сердечно-сосудистые инциденты, опосредовано другими факторами, например, такими как МПК или АГ.

СД 2-го типа

СД 2-го типа является важнейшим независимым ФР ССЗ-АС, наличие которого значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности. СД 2-го типа широко распространен в большинстве стран мира, в том числе и в РФ. «Согласно результатам масштабного российского эпидемиологического исследования NATION у 19,3% взрослого населения (20-79 лет) наблюдается предиабет, у 5,4% – СД 2-го типа, причем у 54% заболевание ранее не было диагностировано» [184]. «АС при СД начинается на 8-10 лет раньше по сравнению с теми, у кого диабет отсутствует, и может быть диагностирован еще у пациентов на стадии нарушения толерантности к глюкозе» [185]. Риск развития ССЗ у мужчин с СД в 2-3 раза, а у женщин – в 3-5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Также, продемонстрировано, что у больных СД 2-го типа риск развития ИБС в 2–4 раза, ИМ – в 2,4 раза, ХСН – в 2-3 раза выше, чем у лиц без этого заболевания [186]. «При одинаковой выраженности ИБС у больных СД и

без диабета у первых в 2–4 раза повышен риск летального исхода в ближайшем периоде после острого ИМ» [187].

«У больных с СД не следует применять шкалу SCORE с целью оценки ССР, так как СД 2 типа сам по себе относится к группе высокого ССР, а в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, либо при их отсутствии, но при наличии одного или более ФР, либо при поражении органов-мишеней – к группе очень высокого ССР» [30].

В последние годы широко обсуждается роль СД 2-го типа как ФР ОП и переломов. По данным исследований последних лет, риск возникновения низкотравматичных переломов, в том числе ПБ, при СД 2-го типа превышает средний риск в популяции независимо от пола [188, 189]. Доказано, что у пациентов с СД 2-го типа и переломами развивается больше осложнений, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. Кроме того, перелом шейки бедра при СД 2-го типа был подтвержден как независимый предиктор смерти [190]. Также, было показано, что диабет связан с более высоким риском падений, особенно среди пожилых женщин, что приводило к увеличению переломов. В настоящее время СД 2-го типа признан значимым независимым от других ФР ОП и переломов [191]. Однако причины увеличения хрупкости костной ткани при данном заболевании до настоящего времени до конца не ясны. Особенностью ОПП у пациентов с СД 2-го типа является то, что они развиваются на фоне нормальных значений МПК или остеопении по данным ДРА [192]. Это говорит о том, что основной причиной повышенной хрупкости кости при СД 2-го типа и, следовательно, повышенного риска переломов является не снижение количества костной массы, а нарушения микроархитектоники кости, которые методом стандартной ДРА определить не возможно. Таким образом, отсутствие снижения МПК на фоне нарушений прочности костной ткани при СД 2-го типа значительно ограничивают использование ДРА у таких больных. В настоящее время в рутинной клинической практике не применяются методы для оценки качества кости. С учетом значимого влияния гипергликемии на качество костной ткани, СД 2-го типа планируется включить в компьютерную программу индивидуальной оценки 10-летней вероятности переломов (FRAX[®]) как независимый ФР ОП и переломов, что позволит более точно прогнозировать риск переломов у больных СД 2-го типа и выявлять группы высокого риска для своевременного начала терапии [193].

Таким образом, СД 2-го типа является общим ФР для ССЗ-АС и ОП, наличие которого сопряжено с большим количеством осложнений и худшим прогнозом.

Среди биологических ФР, ассоциированных с развитием ССЗ и ОП, особо выделяют АГ, дислипидемию и низкую МПК.

Артериальная гипертензия

АГ является общепризнанным ФР развития ССЗ-АС. В глобальном международном исследовании INTERSTROKE [194], АГ была самым мощным ФР инсульта вне зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности. Наличие АГ в анамнезе ассоциировалось с повышением риска инсульта более чем в 2,5 раза. АГ – один из доминирующих ФР ССЗ-АС, является причиной мозгового инсульта в 80% случаев, ИБС – в 40% случаев. АГ представляет важную составляющую кардиоваскулярного риска, уровень САД включен в оценку ССР по SCORE. «В последние годы распространенность АГ среди лиц трудоспособного возраста в России выросла и составляет 43%, причем это произошло за счет роста распространенности гипертонии среди мужской части населения (47,3%)» [195].

В ряде экспериментальных и клинических исследований установлена взаимосвязь АГ с повышенной потерей МПК и переломами. Было показано, что высокое АД связано с нарушениями в гомеостазе кальция, что приводит к гиперкальциурии, отрицательному кальциевому балансу, вторичной активации паращитовидных желез, повышенной выработки ПТГ и снижению минерализации костной ткани, тем самым увеличивает риск ОП [196]. Эти данные подтверждаются положительным влиянием на костную ткань тиазидных диуретиков, способных уменьшать выведение кальция с мочой, и отрицательным влиянием петлевых диуретиков, значительно повышающих экскрецию кальция с мочой. «Наблюдательные исследования свидетельствуют о возможности тиазидных диуретиков сохранять или повышать костную массу и снижать риск переломов» [197, 198], «в то время как петлевые диуретики оказывает противоположное действие» [199]. В доклинических исследованиях была отмечена положительная корреляция уровня альдостерона с ПТГ и повышением экскреции кальция, а использование спиронолактона ослабляло эти изменения [200].

В перекрестном обсервационном исследовании 3301 постменопаузальных женщин продемонстрировано, что распространенность АГ значительно выше среди женщин с ОП, а ОП достоверно чаще встречается у женщин с АГ, причем низкое

потребление молочных продуктов, как источника кальция, может увеличить риск обоих заболеваний, выступая в качестве возможного патогенного звена [201]. В наблюдательном когортном исследовании, включавшем лиц, перенесших низкотравматичные переломы (n=124655) и сопоставимого по возрасту и полу контроля (n=373962), авторы доказали, что АГ, наряду с инсультом выступают значимыми ФР ОПП как при краткосрочном, так и при долгосрочном наблюдении (в течение ≤ 3 лет и в течение > 6 лет с момента постановки диагноза, соответственно), даже после поправки на другие ФР, в том числе прием лекарственных препаратов [202]. Таким образом, АГ также может рассматриваться как общий ФР для ССЗ-АС и ОП.

Дислипидемия/гиперлипидемия

Дислипидемия – основной ФР АС и ассоциированных с ним ССЗ, что убедительно доказано в многочисленных генетических, эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследованиях [12]. По данным международного исследования INTERHEART, дислипидемия – первый по значимости независимый ФР развития ИМ (из 9) [120]. «ОХС является важнейшим показателем липидного обмена, который используется при оценке ССР, в том числе по шкале SCORE» [30]. По данным исследования ЭССЕ-РФ-I более половины взрослого российского населения (57,6%) имеет повышенный уровень ОХС [95], что свидетельствует об отрицательной динамике данного показателя в сравнении с 2008 годом, когда распространенность повышенного ОХС по данным ежегодного отчета ВОЗ составляла 52,6% [203].

В ряде экспериментальных и клинических исследований была обнаружена прямая связь между дислипидемией и ОП. Orozco P. и соавт. показали, что женщины в постменопаузе с атерогенным липидным профилем имеют более низкую МПК в поясничном отделе позвоночника, ПОВ и шейке бедра, чем женщины с нормальным липидным профилем [204]. В одномоментном исследовании 759 корейских женщин в пре- и постменопаузе продемонстрировано, что высокий уровень ОХС ассоциируется с низкой МПК в группе женщин в пременопаузе и положительно коррелирует с сывороточными маркерами костного ремоделирования – СТХ и остеокальцином. Это позволило авторам предположить, что уровень ОХС можно использовать для прогнозирования ОП у женщин в пременопаузе [205]. Kim Y-H и соавт. выявили положительную корреляцию высоких уровней ОХС и ХС ЛПНП с низкой МПК у мужчин [206]. Касательно взаимоотношений МПК и ХС ЛПВП в клинических

исследованиях получены противоречивые данные. Одни авторы продемонстрировали положительную ассоциацию между низкой МПК и снижением ХС ЛПВП, другие авторы нашли обратную зависимость [207, 208]. В экспериментальных моделях на животных подтверждена связь гиперлипидемии, индуцированной атерогенной диетой, с уменьшением поверхности и объема кости, с потерей кортикальной и трабекулярной кости в бедре и позвонках, повышением в крови уровней ПТГ, кальция, фосфора, маркера костной резорбции (СТХ) и более низкими уровнями маркера костеобразования (P1NP) [209].

В систематических обзорах Tintut Y. [210] и Mendal C. [211] были представлены доказательства, подтверждающие, что высокий сывороточный ОХС и атерогенные липиды, способствующие развитию АС, также негативно влияют на костную ткань. Их прямое воздействие на кости заключается в том, что они ингибируют дифференцировку остеобластов, формирующих кость, и стимулируют при этом дифференцировку резорбирующих кость остеокластов, в конечном итоге приводя к потере костной массы. Окисленные липиды стимулируют развитие АС, способствуя минерализации артериальной стенки, и могут вызывать ОП, уменьшая минерализацию костей и подавляя дифференцировку остеобластов. Кроме того, известно, что использование препаратов, снижающих уровень ОХС, в частности статинов, связано с уменьшением риска ОПП и ассоциируется с более высокой МПК [44].

Таким образом, в настоящее время имеется довольно много данных, позволяющих говорить о дислипидемии не только как о ФР ИБС, но и факторе, ассоциированном с низкой костной массой.

Низкая МПК

Низкая МПК – один из наиболее значимых ФР ОП и ОПП. Значения МПК используются для диагностики ОП. Ранее была доказана ассоциация низкой костной массы, измеренной с помощью ДРА, с возрастанием риска переломов. Так, при снижении МПК в позвоночнике, бедре или предплечье на 1 СО возрастает риск перелома в любом участке скелета в 1,5-2 раза. Каждое снижение МПК на 1 СО в области шейки бедра повышает риск ПБ в 2,6 раза и в 1,6 раза – любого другого перелома [212]. МПК в области шейки бедра (г/см^2) включена в алгоритм оценки риска переломов FRAX[®], хотя при отсутствии этих данных, алгоритм FRAX[®] можно использовать и без учета МПК. Однако применение FRAX[®] вместе с ДРА повышает

чувствительность обоих методов, поэтому ДРА должна проводиться, по возможности, во всех необходимых случаях.

В многочисленных исследованиях обсуждается влияние низкой МПК на развитие ССЗ-АС. Одни авторы предполагают, что «низкая МПК может непосредственно выступать в роли независимого ФР АС коронарных артерий» [48], другие авторы подтверждают, что «низкая МПК в бедре рассматривается как предиктор АС у пожилых» [213]. В ряде исследований продемонстрированы ассоциации низкой МПК с более выраженной кальцификацией магистральных артерий, повышенным кальциевым индексом коронарных артериях и наличием АСБ у мужчин и женщин, независимо от факторов кардиоваскулярного риска [214, 215]. В систематическом обзоре и мета-анализе 25 исследований ($n = 10299$) показано, что снижение МПК независимо связано с ССЗ-АС, даже после поправки на возраст, пол, ИМТ и другие сосудистые ФР (ОШ = 2,96, 95% ДИ [2,25-3,88], $p < 0,00001$) как у мужчин, так и у женщин [10]. По результатам данного мета-анализа авторами был сделан вывод, что снижение МПК является самостоятельным предиктором развития АС у пожилых людей.

Также в ряде исследований было продемонстрировано, что низкая МПК не только прогнозирует атеросклеротический процесс, но и ассоциируется с повышенной смертностью от ССЗ-АС. В крупном эпидемиологическом исследовании 9704 женщин в возрасте старше 65 лет было показано, что каждое снижение МПК в проксимальном участке лучевой кости на 1 СО увеличивает риск преждевременной смерти от ССЗ на 40% в течение последующих 2 лет и, особенно, смерти от инсульта. «Было обнаружено, что частота фатального геморрагического или ишемического инсульта увеличивалась на 60% у пожилых женщин при снижении МПК» [216]. Эта связь не теряла своей силы при применении мультифакторной модели, которая включала следующие предикторы: возраст, АГ, СД, курение, ожирение, предшествующий инсульт. Примечательно, что снижение МПК ассоциировалось с риском инсульта в большей степени, чем повышение АД [217]. В исследовании Von der Recke P. и соавт., включившем две популяции здоровых женщин в раннем и позднем периодах постменопаузы, было показано, что каждое снижение МПК на 1 СО связано с повышением риска смерти от ССЗ в 2,3 раза в течение 17 лет после менопаузы. Пожилые женщины (старше 70 лет) имели увеличение этого риска в 1,8 раза. Эти данные указывают на то, что низкая МПК во время менопаузы является ФР ССЗ как в раннем, так и позднем периоде [48].

Данные исследований позволяют обсуждать низкую МПК не только как независимый ФР ОП и ОПП, но и ССЗ-АС и смертности от них.

Вышесказанное подтверждает, что ССЗ-АС и ОП являются многофакторными заболеваниями, в развитии которых, помимо возраста, играют роль другие общие ФР, часть из которых включена в программы прогнозирования вероятности этих заболеваний и их осложнений. Каждый из ФР в отдельности способен повышать риск коморбидной патологии, а их сочетание приводит к существенному увеличению риска. Поэтому скрининг ФР и разработка общих комплексных подходов, направленных на выявления высокого риска сочетанной патологии ССС и костной ткани еще на доклиническом этапе, является актуальной задачей.

1.3. Методы прогнозирования суммарного ССР и риска остеопорозных переломов

Принимая во внимание многофакторную этиологию и бессимптомное в дебюте течение ССЗ-АС и ОП профилактика этих заболеваний базируется, в первую очередь, на оценке риска их развития с использованием клинических ФР. Комбинации основных ФР, доказавших свое влияние на развитие заболеваний в представительных для популяции выборках, легли в основу разработки различных моделей прогнозирования рисков. Такой интегральный подход обусловлен тем, что ФР могут оказывать аддитивное и синергическое действие друг на друга.

1.3.1. Методы оценки суммарного ССР. Европейская шкала SCORE

Суммарный ССР – это обобщенное значение сочетания тех или иных ФР, показывающее вероятность развития связанного с АС сердечно-сосудистого события в течение определенного периода времени. Для оценки ССР созданы различные инструменты, причем многие из них специфичны для стран, в которых были разработаны с учетом национальных данных по распространенности ФР и смертности. Наиболее известны среди них: Framingham Risk Tool (Фрамингемская шкала, США), PROCAM (Перспективное Мюнстерское исследование сердечно-сосудистых заболеваний, Германия), ASSIGN (Шотландская модель, Великобритания). Так, «Фрамингемская шкала – это первая модель суммарного ССР, разработанная на основании самого продолжительного проспективного исследования (Framingham Heart

Study, 1949-1984 гг.) и базирующаяся на 5 ФР (пол, возраст, курение, уровень САД, ОХС)» [218]. «Американская шкала ССР позволяет прогнозировать смертельные и не смертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет и применима для когорты белых американцев и афроамериканцев, а также для некоторых других регионов, например, Новой Зеландии» [219]. «На протяжении ряда лет Framingham Risk Tool применяли не только на американском континенте, но и в европейском регионе» [218]. Русифицированный вариант этой модели был подготовлен в ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ, однако в практической медицине она не нашла широкого применения. В дальнейшем европейскими экспертами были представлены работы, в которых анализировалась целесообразность применения Framingham Risk Tool в европейской популяции. «Так, в British Regional Heart Study ее использование привело к завышению АР коронарной смерти на 47%, а суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий – на 57%» [220]. Более точные данные по определению суммарного ССР дает компьютерная программа PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster), разработанная на основании результатов проспективного исследования PROCAM, проведенного в немецкой популяции (Мюнстер, Германия) [221]. Эта модель оценивает риск развития коронарных осложнений как фатальных, так и нефатальных в ближайшие 8 лет на основании оценки 9 ФР: 3 немодифицируемых (возраст, ИМ в анамнезе, отягощенная наследственность) и 6 модифицируемых (статус курения, САД, ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, наличие СД). «Поскольку каждая нация имеет свои социально-этнические особенности, распространение результатов этого национального исследования на другие популяции нецелесообразно, что и являлось основным ограничением для широкого применения данного инструмента» [218]. В дальнейшем были разработаны модифицированные варианты этой программы с учетом всех европейских популяций, в том числе России. Однако эта модель менее доступна для широкого применения в рутинной врачебной практике на территории РФ. Шкала риска ASSIGN (Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment) была предложена шотландскими учеными по результатам проведенного с 1984 по 1995гг. в г. Данди (Великобритания) проспективного исследования на репрезентативной когорте добровольцев [222]. Эта шкала позволяет оценивать 10-летний риск развития фатальных и нефатальных осложнений ИБС и включает следующие ФР: возраст, пол, САД, интенсивность курения, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ОХС и ХС ЛПВП,

наличие у обследуемого РА, индекс социального статуса. Данная шкала также не нашла широкого применения в российской популяции.

В то же время разработаны международные прогностические модели, которые позволяют при оценке ССР получать сопоставимые данные. Так, с 2003 г. в Европе широко используется шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая была разработана на основании результатов когортных исследований, проведенных в 12 европейских странах, включая Россию (ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ), с участием 205178 пациентов [223] и в дальнейшем валидирована [224]. «Объединенные Европейские рекомендации по профилактике ССЗ рекомендуют использовать систему SCORE, так как она основана на репрезентативных данных, полученных в Европейском регионе» [12].

Европейская шкала SCORE

Шкала SCORE позволяет оценить АР фатальных сердечно-сосудистых событий, связанных с АС, в предстоящие 10 лет жизни. В отличие от других калькуляторов риска, шкала SCORE оценивает не только риск смерти от ИБС, а от всех фатальных осложнений АС: инсульта или другого окклюзионного заболевания сосудов, включая внезапную сердечную смерть. Изначально при построении шкалы закладывалась оценка именно риска смерти от ССЗ, а не риска фатальных и нефатальных событий, что также имеет преимущества в сравнении другими калькуляторами риска. При дальнейшем анализе данных были предложены коэффициенты перерасчета для оценки ориентировочного комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений (фатальных+нефатальных) [225]. «Оценка риска нефатальных осложнений всегда менее определена, так как постановка диагноза нефатальных событий может существенно различаться в зависимости от страны, диагностических возможностей учреждения, принятых клинических подходов. Тем не менее, оценка комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений (фатальных+нефатальных) имеет значение при проведении профилактического консультирования, выбора тактики ведения пациента, и шкала SCORE позволяет такую оценку провести» [30].

Оценка ССР по шкале SCORE базируется на 5 основных ФР: пол, возраст, курение, уровень САД и ОХС. ССР менее 1% считается низким, в пределах ≥ 1 до 5% – умеренным, в пределах ≥ 5 до 10% – высоким, $\geq 10\%$ – очень высоким. «Шкала SCORE проста и удобна в использовании, как для пациентов, так и медицинских работников.

Шкала SCORE применяется у лиц в возрасте 40-65 лет включительно, за исключением тех, кто автоматически относится к категории высокого и очень высокого ССР, включая больных с доказанными ССЗ-АС, СД 1 типа с поражением органов мишеней, СД 2 типа, умеренной или выраженной хронической болезнью почек и очень высокими уровнями отдельных ФР» [12]. Такие пациенты нуждаются в активных мероприятиях по снижению уровней всех ФР, в т.ч. с применением медикаментозных вмешательств. Шкала SCORE не применима у граждан старше 65 лет, в связи с тем, что данная группа лиц имеет наивысшую степень суммарного 10-летнего ССР, и для лиц моложе 40 лет, так как вне зависимости от наличия ФР (за исключением очень высоких уровней отдельных ФР) они имеют низкий АР фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни.

Разработаны 2 модификации шкалы SCORE: «одна для стран с низким, другая для стран с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. В России рекомендована к использованию шкала SCORE для стран с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности (смертность от ССЗ >450 случаев на 100 000 населения у мужчин и >350 на 100 000 населения у женщин)» [30].

Многие ССЗ-АС длительное время протекают скрыто. Система SCORE представляет надежный инструмент скрининга, нацеленного на активное выявление среди условно здоровых людей, не имеющих клинических и доклинических признаков заболевания, лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и проведение им своевременных профилактических мероприятий. Последующие профилактические мероприятия зависят от степени ССР: чем выше риск, тем активнее должны быть профилактические мероприятия (от коррекции и контроля поведенческих ФР вплоть до медикаментозных и/или высокотехнологичных вмешательств), направленные на достижение целевых уровней. «Показано, что у лиц с исходно очень высоким ССР эффективный контроль АД с помощью антигипертензивной терапии обеспечивает существенно большее снижение риска, чем у лиц с исходно низким ССР» [226]. «И хотя наибольшую пользу от профилактических вмешательств по контролю ФР получают лица с высоким и очень высоким ССР, тем не менее проведение определенных профилактических мероприятий у лиц с низким и умеренным риском необходимо, поскольку наибольшее число смертей в популяции происходит именно в этих группах по причине многократно большей численности» [30].

1.3.2. Методы оценки риска остеопорозных переломов. Калькулятор FRAX®

Долгое время ДРА, будучи «золотым стандартом» диагностики ОП, являлась также методом прогнозирования переломов и выбора дальнейшей тактики лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению ОП. Т.е. у пациентов, у которых на ДРА регистрировались низкие значения МПК (согласно критериям, предложенным ВОЗ, Т-критерий $\leq -2,5\text{CO}$), диагностировался ОП, что свидетельствовало о высоком риске переломов, и таким пациентам с целью профилактики переломов рекомендовалось назначение специфической антиостеопорозной терапии.

Сравнительно недавно в популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что чувствительность ДРА недостаточна для прогнозирования переломов и не позволяет в полной мере выявить лиц, имеющих повышенный риск переломов только на основании измерения МПК. Как оказалось, многие больные, перенесшие низкоэнергетический перелом, имели показатели МПК, которые не соответствовали ОП, а переломы случались при остеопении и даже при нормальных значениях МПК [13, 14]. Этот факт можно объяснить тем, что ОП является мультифакторным заболеванием, в развитии которого, кроме низкой МПК, играют роль и другие, независимые от нее ФР. ФР могут влиять не только на количественные характеристики, но и изменять качественные свойства кости, приводя к снижению прочности и повышению риска переломов. Таким образом, «МПК является основной детерминантой перелома, но не единственной, и для более точной оценки вероятности перелома необходимо учитывать и другие, хорошо известные и легко определяемые ФР, которые дают дополнительную к МПК информацию» [227].

После проведения этих исследований научные эксперты в области ОП рекомендовали практическим врачам концентрировать внимание не на выявлении низкой костной массы, а на оценке риска переломов. Ограничения денситометрического обследования, включая и плохую оснащенность денситометрами многих регионов, послужили поводом для поисков альтернативных методов прогнозирования риска переломов. Приоритетным направлением стала разработка различных алгоритмов с использованием клинических ФР, показавших свое независимое от МПК влияние на риск переломов, в ходе ранее выполненных исследований и проведения мета-анализов. В течение последнего десятилетия были представлены несколько инструментов для прогнозирования риска ОП, с помощью которых можно определить 5- и 10-летний AP

как переломов основных для ОП локализаций, так и отдельно переломов ПОБ. Впоследствии некоторые из них вошли в национальные клинические рекомендации по ведению больных с ОП и нашли применение в клинической практике. Так, например, в Австралии используются два алгоритма – Garvan fracture risk calculator и FRAX[®] [228], в Великобритании – FRAX[®] и Qfracture [229], в Канаде, наряду с FRAX[®], решение о назначении лечения может быть принято по результатам подсчета CAROC (Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada) [230].

Garvan tool основан на данных, полученных в одном проспективном исследовании в Австралии (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study – DOES), в котором приняло участие около 2500 мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше. Garvan tool прогнозирует 5- и 10-летний индивидуальный АР любого ОПП на основании следующих ФР: возраста, пола, предшествующих переломов при низком уровне травмы после 50 лет, падений в течение последних 12 месяцев и МПК шейки бедра. В случаях, когда данные МПК в шейке бедра не доступны, в Garvan tool учитывается вес обследуемого [231].

Qfracture tool был предложен в 2009 г. для прогнозирования АР ОПП в условиях первичной медицинской помощи в Великобритании и основан на проспективном открытом когортном исследовании Великобритании, в котором регулярно собирались данные более чем у 2 миллионов мужчин и женщин в возрасте 30-85 лет из 357 лечебных учреждений [232]. Данный алгоритм был дополнен и обновлен в 2012, прошел внутреннюю, а также независимую внешнюю валидацию, но только на базе данных, представленных клиниками в Великобритании [233]. Данный инструмент позволяет рассчитать индивидуальный 5- и 10-летний риск основных ОПП и ПБ, а также риск перелома в течение любого периода времени от 1 года до 15 лет на основании следующих ФР: возраст, ИМТ, статус курения, потребление алкоголя, анамнез ОП у родителей и/или ПБ у родственников первой линии родства, предшествующие ОПП в анамнезе, падения в прошлом в течение неопределенного периода времени, ССЗ, бронхиальная астма, ХОБЛ, РА, СД 1 и 2 типа, хронические заболевания печени, деменция, прием ГК, антидепрессантов, и другие причины вторичного ОП, этническая принадлежность.

Калькуляторы Garvan и Qfracture, в отличие от FRAX[®], не учитывают риск смерти как конкурирующее с переломом событие при оценке риска ОПП, и

предсказывают инцидентность основного ОПП или ПБ, в то время как FRAX[®] рассчитывает вероятность ОПП [231, 234].

Обновленный инструмент CAROC был разработан в качестве упрощенной версии инструмента оценки риска переломов – канадской модели FRAX[®], с участием двух независимых канадских когорт из исследований Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) и Manitoba Bone Density Program cohort (Manitoba) [235]. Данный инструмент основан на оценке следующих ФР: пол, возраст, МПК шейки бедра, предшествующий низкоэнергетический перелом и прием ГК, не требует доступа к компьютеру или интернету, и классифицирует 10-летний риск основных ОПП на низкий (<10%), умеренный (10-20%) или высокий (>20%). Программа CAROC хорошо откалибрована для населения Канады и продемонстрировала высокую степень соответствия с канадским инструментом FRAX[®], и рекомендована как альтернатива для оценки риска переломов в первичном звене здравоохранения при невозможности применения канадской модели калькулятора FRAX[®].

Наиболее широкое признание в мире получила математическая модель расчета 10-летнего AP переломов (10-летней вероятности переломов) – калькулятор FRAX[®] (WHO Fracture Risk Assessment Tool), инициированный и одобренный ВОЗ в 2008 г. [15, 16]. В отличие от других калькуляторов риска, в частности SCORE, FRAX[®] учитывает эпидемиологические особенности регионов (случаи переломов, смертность) и разрабатывается индивидуально для каждой страны, располагающей собственными эпидемиологическими данными по низкотравматичным переломам. На сегодняшний день в 65 странах мира используются национальные или суррогатные модели FRAX[®]. Российская модель FRAX[®] доступна для практического применения с 2012 г.

Исходя из имеющихся возможностей в арсенале у практического врача на современном этапе, риск перелома можно установить на основании перенесенного низкотравматичного перелома, диагностики ОП с помощью ДРА и результатов FRAX[®].

Калькулятор FRAX[®]

Калькулятор FRAX[®] прогнозирует вероятность или AP переломов, связанных с ОП, в ближайшие 10 лет жизни на основании оценки клинических ФР с учетом МПК или без нее [15].

«Разработка данного алгоритма проводилась по инициативе ВОЗ группой исследователей под руководством проф. J.A. Kanis из Шеффилдского Университета при

поддержке ряда международных научных организаций, таких как Международный фонд остеопороза, Национальный фонд остеопороза США, Международное общество клинической денситометрии и Американское общество исследований кости и минералов» [15]. «Важной целью проекта создания инструмента FRAX[®] была разработка такого алгоритма оценки риска переломов, который мог бы использоваться в первичной медицинской сети любого региона мира, даже в отсутствие денситометрической аппаратуры» [227]. В алгоритм FRAX[®] были включены только те ФР, которые показали свое независимое от МПК или значимое влияние на риск переломов. К ним после тщательно анализа и валидации в 9 крупных популяционных когортах, сформированных в Канаде, странах Европы, Японии и Австралии, и охвативших, таким образом, население нескольких континентов, были отнесены: пол, возраст, ИМТ, предшествующий низкоэнергетический перелом, ПБ у родителей, поведенческие ФР (злоупотребление алкоголем и табакокурение), прием ГК, РА, другие причины вторичного ОП – СД 1-го типа, несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (ранее 45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени. В дальнейшем алгоритм FRAX[®] был апробирован на 11 независимых популяционных когортах, что составило более 1 миллиона человеко-лет [236]. FRAX[®] является компьютерной программой, которую можно изменить и добавить ФР, значимость которых будет доказана на популяционном уровне. Так были введены дополнительные коэффициенты в расчет АР переломов с учетом различных доз ГК [237]. В недавних исследованиях было показано, что СД 2-го типа тоже независимо от МПК повышает риск переломов и будет включен в калькулятор FRAX[®]. До момента включения СД 2-го типа в калькулятор, авторы рекомендуют приравнивать его к РА и в анкете отмечать наличие РА [193].

FRAX[®] Tool представляет собой систему шкал и таблиц, конечный результат которых выражается в виде процентного показателя вероятности перелома. Алгоритм создан так, чтобы его можно было легко использовать любому врачу, не специализирующемуся в области ОП, в частности, врачу первичного звена. Программа FRAX[®] позволяет рассчитать у конкретного человека 10-летнюю вероятность как основных ОПП – позвонков, предплечья, ПОБ, плеча, так и отдельно перелома ПОБ. «Выбор 10-летнего периода времени объясняется тем, что в модель заложена ожидаемая

продолжительность жизни, а это вносит неопределенность в прогнозирование событий на период, превышающий 10 лет. Имеет значение и то, что набор клинических ФР со временем может измениться» [227]. Применим FRAX[®] к женщинам в постменопаузе (с 40 лет – при ранней менопаузе) и мужчинам в возрасте от 40 до 90 лет, ранее не получавшим лечение по поводу ОП. Использование алгоритма FRAX[®] без учета МПК позволяет широко применять его в регионах, где ДРА не доступна, для выявления пациентов с высоким риском переломов и своевременного назначения им лечения. Недавно опубликованное исследование, проведенное в Великобритании среди женщин 70-85 лет, продемонстрировало, что популяционный скрининг в этой возрастной группе, проведенный с помощью FRAX[®] и сопровождавшийся назначением лечения ОП у лиц с высоким риском переломов, за последующие 5 лет привел к статистически значимому снижению риска переломов ПОВ на 28% в группе скринированных по сравнению с теми, кто получал обычную помощь [238].

Вероятность переломов значительно варьирует в разных регионах мира из-за различий в частоте переломов и продолжительности жизни населения, в связи с чем оба параметра легли в основу калькулятора FRAX[®], что делает оценку прогноза более точной [239]. На частоту переломов также влияют множественные ФР, уровни которых могут различаться не только между разными странами, но и внутри отдельных стран, имеющих большие территории и этническую гетерогенность [240]. Учитывая эти обстоятельства, в дальнейшем были разработаны национальные модели FRAX[®], базирующиеся на собственных эпидемиологических данных по переломам и смертности. Российская модель FRAX[®] была построена на основании полных эпидемиологических данных по периферическим переломам (бедро, плеча и предплечья) и смертности, стандартизованных по полу и возрасту, двух городов с наиболее стабильными популяциями – Ярославля и Первоуральска [34].

Градация 10-летней вероятности переломов осуществляется на основании ПТВ, то есть той индивидуальной вероятности перелома, при которой оправдано начинать специфическое лечение ОП. ПТВ разрабатывается для каждой страны с учетом локальных условий, прежде всего экономических. Основным фактором, объясняющим различия в уровнях ПТВ между отдельными странами, был назван показатель общественной готовности оплаты медицинских расходов за год при сохранении качества жизни населения, то есть уровень, начиная с которого лечение ОП с целью

снижения риска переломов становится стоимостно-эффективным [241, 242]. Так, в Великобритании вариации ПТВ (в зависимости от применения FRAX[®] с МПК и без нее), рассчитанные с учетом стоимостной эффективности лечения, позволили идентифицировать в зависимости от возраста от 6 до 20% пациентов, нуждающихся в выполнении ДРА для окончательной диагностики, и от 23 до 46% пациентов, которым требуется терапия, на основании чего профилактика переломов была признана экономически эффективной.

В российскую модель FRAX[®] фармако-экономический анализ не был включен за отсутствием на тот момент экономических исследований, льготного обеспечения граждан с определенным уровнем риска переломов необходимыми лекарствами, и потому, что диагностика и лечение ОП в России оплачивались самим пациентом.

В странах Евросоюза в основном применяется возраст-зависимый ПТВ, который включен в клинические рекомендации Международного общества по остеопорозу и Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита и называется европейским порогом вмешательства [237]. В Америке, Канаде и некоторых других странах используется фиксированный ПТВ независимый от возраста, который рекомендован Национальным фондом остеопороза США [243]. ПТВ для РФ был разработан на основании тех же эпидемиологических данных, что и российская модель FRAX[®], и рассчитывался с учетом 10-летней вероятности основных ОПП и возраста у женщин с ИМТ 24 кг/м² и имевшим только 1 ФР – низкоэнергетический перелом, который самостоятельно является поводом для назначения специфической терапии [236]. Этот ПТВ рекомендован также для мужчин, поскольку клиническая и экономическая эффективность вмешательства у мужчин аналогична таковой у женщин при эквивалентном риске перелома. В настоящее время существует 2 модификации (графика) данного ПТВ: один рекомендовано использовать при возможности выполнить ДРА, второй – при недоступности ДРА. Важно, что при высокой по FRAX[®] вероятности переломов, превышающей ПТВ, больному можно начинать лечение без проведения денситометрии [17].

FRAX[®] является одним из перспективных и развивающихся методов скрининга населения для выделения групп высокого риска переломов. Однако как и любая математическая модель, FRAX[®] имеет ограничения и недостатки: «1) не рассматривает уровни (степень выраженности) ФР (например, два предшествующих перелома имеют в

2 раза больший вес в оценке суммарного риска, чем один, но в модели это не учитывается; ГК также оказывают дозозависимый вклад в формирование суммарного риска); 2) в модели учитываются только клинически выраженные переломы позвонков, и это может снизить показатель риска при наличии у пациента бессимптомных переломов позвонков, диагностированных морфометрически; 3) допускается применять только показатели МПК (Т-критерий) шейки бедра, и нельзя использовать результаты измерений других локализаций, т.к. Т- и Z-критерии зависят от оборудования, на котором проводится измерение костной массы» [244]; 4) в модели не учитывается склонность к падениям, которые являются важной причиной периферических переломов; 5) не включены биохимические маркеры костного обмена. Предполагается, что в будущем указание на падения в анамнезе будет включено в последующие версии FRAX[®]. А на сегодняшний день при интерпретации FRAX[®] врач должен рассматривать частые падения как дополнительный ФР и, соответственно, корректировать риск в сторону его увеличения. «Биохимические маркеры костного обмена не включены в современную версию FRAX[®], в связи с тем, что их независимость от МПК четко не доказана в исследованиях на представительных выборках. Таким образом, модель оценки АР переломов, как и любая математическая, не может предусмотреть все сценарии развития заболевания, и в практической деятельности надо полагаться на знания и клиническое мышление врача» [244].

1.3.3. Использование шкал SCORE и FRAX[®] в клинической практике среди российской популяции

Шкалы SCORE и FRAX[®] являются надежными инструментами прогнозирования рисков сердечно-сосудистых событий и низкоэнергетических переломов, соответственно. Эти шкалы разработаны с использованием данных российских исследований, следовательно, учитываются социально-этнические особенности нашей страны. Российская модель FRAX[®] применима именно для нашей страны и входит в национальные клинические рекомендации по ведению больных с ОП.

Данные инструменты просты и удобны в использовании, имеют наглядный дизайн, объективны в оценке рисков, не затрачивают много времени и легкодоступны врачам. Более того, определение учитываемых в них ФР не требует значительных экономических затрат. Шкалы SCORE и FRAX[®] оценивают риски осложнений АС и

ОП, которые поддается немедикаментозному и терапевтическому воздействию. Оба инструмента рассчитывают 10-летнюю вероятность осложнений, т.к. в них заложены показатели смертности. Необходимо подчеркнуть, что определение ССР и риска ОПП не должно происходить однократно, а должно повторяться с течением времени, поскольку ФР могут меняться, что приведет, соответственно, к изменению риска.

Концепция ССР в настоящее время является базисной при проведении кардиоваскулярной профилактики и направлена, в первую очередь, «на максимально раннее выявление среди населения лиц с высоким суммарным ССР и проведение у них активных профилактических мероприятий с целью наиболее полной коррекции ФР, в том числе медикаментозной» [30]. Исследования по изучению распространенности и вариабельности ФР ССЗ-АС в РФ проводятся с определенной периодичностью, по результатам которых отслеживается динамика ФР и корректируются профилактические мероприятия. Так в основной части крупного эпидемиологического многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-I показано, что примерно треть трудоспособного населения нашей страны (26,3%) относится к группе очень высокого ССР. Также была продемонстрирована региональная вариабельность ФР ССЗ, в том числе составляющих суммарный показатель SCORE, в зависимости от географических и экономических характеристик регионов. Учитывая эти особенности, рассматриваются адресные профилактические программы для регионов [245].

Оценка ССР (SCORE) входит в систематический скрининг населения РФ, который проводится в рамках целевых профилактических программ. «В России определение ССР является обязательным у лиц 40-65 лет при проведении им комплексного обследования в центрах здоровья (1 раз в год), профилактических медицинских осмотрах (1 раз в 2 года) и диспансеризации определенных групп взрослого населения (1 раз в 3 года). Также оценка ССР входит в оппортунистический скрининг (например, когда человек по какой-либо причине посещает врача общей практики или участкового терапевта)» [30].

Современная стратегия профилактики переломов основывается на раннем выявлении лиц с высокой вероятностью переломов и назначении им антиостеопорозных препаратов, особенно если первый перелом уже произошел [246]. Учитывая, что ДРА не способна выявить всех пациентов с высоким риском переломов и не всегда доступна, алгоритм FRAX[®] на сегодняшний день представляет собой важный инструмент оценки

риска переломов, который помогает врачу принять решение о необходимости назначения лечения пациенту даже без проведения ДРА. Что очень актуально для РФ в связи с недостаточной обеспеченностью регионов денситометрической техникой. Алгоритм FRAX[®] в отличие от SCORE не входит в систематический скрининг населения РФ и в настоящее время не так активно применяется в первичном звене здравоохранения, так как в нашей стране проблема ОП и его осложнений остается недооцененной и профилактика переломов не является первостепенной задачей. В настоящее время статистические данные, опубликованные Министерством здравоохранения и социального развития РФ, лишь частично показывают распространенность ОП и его осложнений в нашей стране, не отражая истинную эпидемиологическую ситуацию.

Распространенность ФР ОП и переломов в нашей стране изучена недостаточно, небольшие исследования проводились в отдельных группах российской популяции и показали, что частота периферических переломов и распространенность ФР в разных регионах значительно различались [247, 248]. Существует недостаток масштабных специально спланированных эпидемиологических исследований высокого качества, что является трудоемким, требует больших финансовых затрат и выполнимо только в рамках государственных программ. Одно такое исследование при поддержке Российской ассоциации по остеопорозу было инициировано в 2012 г. В крупном эпидемиологическом одномоментном исследовании, проведенном в рамках социальной программы Остеоскрининг-Россия (ОСР), «опрос 3296 женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше в Приволжском ФО» [249] и «анкетирование 5057 мужчин старше 40 лет из 14 городов 5 ФО – Северо-западного, Сибирского, Уральского, Приволжского и Центрального» [250], показали значительные различия по распространенности ФР, входящих во FRAX[®]. Так же имеется ограниченное количество работ по применению российской модели FRAX[®] в популяции. По данным того же исследования ОСР среди 16 265 жителей старше 50 лет из 20 городов 5 ФО 31% женщин и 4% мужчин имели высокий риск ОПП по FRAX[®] и, как следствие, нуждались в назначении специфической терапии [251]. Здесь же продемонстрирована значимая региональная неоднородность распределения риска переломов, что может быть обусловлено различиями в климатогеографических и экономических условиях регионов.

На сегодняшний день опубликованы единичные работы на небольшом числе пациентов с неоднозначными результатами по применению российского ПТВ. В ретроспективном исследовании 224 женщин в возрасте старше 50 лет российский ПТВ показал недостаточную чувствительность при адекватной специфичности [252]. Но, при оценке его прогностической способности в сравнении с порогами вмешательства других стран (фиксированный американский, возраст-зависимый европейский и др.) в качестве рассмотрения возможности их применения как альтернативы российскому ПТВ, был сделан вывод, что на сегодняшний день российский возраст-зависимый ПТВ для популяции нашей страны остается оптимальным [18]. В другой отечественной работе [19] авторы заключают, что сохраняется потребность в более адекватном использовании существующего ПТВ, либо разработки нового, например гибридного, порога вмешательства. Эта ситуация требует более широкой апробации российской модели FRAX[®] на случайных выборках в разных регионах РФ.

Учитывая также, что территория РФ велика по протяженности, занимает несколько климатических поясов, отличается этническим разнообразием, разным экономическим обеспечением регионов, данные, полученные в базовом исследовании, результаты которого послужили основой для создания русской версии программы FRAX[®], возможно, не отражают реальную эпидемиологическую ситуацию в целом по стране и риски переломов в разных климатогеографических ареалах могут отличаться. Целесообразно продолжать масштабные эпидемиологические исследования по изучению распространенности ФР переломов и применению российской модели FRAX[®] в разных регионах для выявления различий в рисках переломов и разработки подходов их профилактики с учетом особенностей региона, что в рамках данной работы весьма актуально. Чем больше регионов будет охвачено исследованиями, тем более полная картина о популяционном риске переломов будет получена.

1.3.4. Взаимосвязь суммарного ССР и риска остеопорозных переломов

Шкалы SCORE и FRAX[®] направлены на раннее выявление лиц с высоким риском осложнений АС и ОП, соответственно. В эти программы входит общие ФР, участие которых в развитии обоих заболеваний было доказано в многочисленных исследованиях.

Несмотря на то, что во многих экспериментальных, эпидемиологических, клинических исследованиях доказана высокая частота коморбидности АС и ОП, в настоящее время в мировой литературе описаны лишь единичные работы, изучающие связи между этими заболеваниями на уровне формирования рисков, причем данные работы проведены с участием небольшого числа пациентов, и, только женщин. На сегодняшний день не представлены универсальные алгоритмы, которые позволили бы одновременно прогнозировать эти бессимптомно манифестирующие коморбидные заболевания на доклинической стадии. В связи с чем, обнаружение дополнительных общих маркёров осложнений АС и ОП, действующих на уровне ФР, позволит разработать стратегии, направленные на ранее выявление сочетанной патологии.

Ограниченное количество исследований по взаимосвязи ССР и риска ОПП проведено за рубежом. В исследовании Makovey J. и соавт., включившем выборку из 358 австралийских женщин-близнецов в пери- и постменопаузе в возрасте 45-74 лет, изучалась взаимосвязь риска ОПП, оцененного с помощью австралийской модели FRAX[®] с учетом МПК и без нее, и риска ССЗ с использованием Фрамингемской шкалы, которая рекомендована для использования в Австралии в первичной медико-санитарной сети [253]. Авторы доказали положительную связь между этими рисками. Показано, что женщины с более высоким 10-летним риском основных ОПП имели значительно более высокий ССР. В множественном регрессионном анализе 5-летний риск ССЗ достоверно ассоциировался с 10-летним риском как основных ОПП ($\beta=0,095$, $p=0,001$), так и ПБ ($\beta=0,055$, $p=0,001$). У женщин с самым высоким ССР вероятность развития основных ОПП была в 5,4 раза и ПБ – в 3 раза выше, чем с низким риском ССЗ. В другом исследовании, проведенном в Польше среди 79 постменопаузальных женщин, оценивалась корреляция между 10-летним риском фатальных ССЗ с применением европейской шкалы SCORE и 10-летним риском ОПП с помощью польской модели FRAX[®] и фиксированного ПТВ [254]. Так же пациентам выполнялась ДРА, на основании чего они были разделены на 2 группы: основная – с ОП (Т-критерий $\leq -2,5$ СО) и контрольная – без ОП (Т-критерий $> -2,5$ СО). Результаты исследования показали, что 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий (SCORE) коррелирует с ОП (диагностированным по ДРА) и с 10-летним риском (FRAX[®]) как основных ОПП, так и ПБ.

В РФ была выполнена единственная работа по изучению взаимосвязи рисков осложнений АС и ОП. В группе 107 женщин старше 45 лет продемонстрировано, что «пациенты с высоким кардиоваскулярным риском имели высокий риск как основных ОПП, так и ПОБ» [11]. Поэтому изучение взаимодействия шкал SCORE и FRAX[®] в случайной выборке населения РФ представляет интерес с тем, чтобы разработать подходы для выявления сочетанной патологии на этапе формирования рисков. Расширение таких знаний, с позиций доказательной медицины, даст возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые могли быть успешно применены в клинической практике и обеспечивали бы эффективное снижение развития сочетанной патологии.

1.4. Полиморбидность ОП с некоторыми другими ХНИЗ

ОП является заболеванием с многообразным коморбидным фоном. Наряду с кардиоваскулярными заболеваниями, доказана высокая частота коморбидности ОП с некоторыми другими ХНИЗ [255, 256], что обусловлено как возрастными изменениями в организме, так и в определенной степени прямым или косвенным влиянием на костный метаболизм или кальций-фосфорный обмен. Коморбидные состояния могут влиять на течение ОП и увеличивать риск переломов [257]. David C. и соавт. показали, что тяжесть ОП нарастала не только в связи с накоплением ФР, но и количеством сопутствующих заболеваний, включающих воспалительные заболевания кишечника, заболевания суставов с применением ГК или без, рак легкого и предстательной железы, СД 1-го типа, леченные химиотерапией или гормонотерапией. Был сделан вывод, что в практической деятельности наличие этих заболеваний должно учитываться при расчете риска переломов и принятии решений о терапевтическом вмешательстве [258]. Также установлена высокая степень коморбидности ОП и переломов с когнитивными нарушениями [259], саркопенией [260], ХОБЛ [261], РА [262], депрессией [263], спондилоартритом [264], дорсопатией и остеоартрозом [256]. В крупном кросс-секционном исследовании немецкой популяции старше 50 лет (n=10 600) более 95% взрослых с ОП имели хотя бы одно сопутствующее заболевание и около 2/3 (65,7%) – три и более коморбидных заболевания [256]. Сочетание заболеваний снижает приверженность лечению ОП, с одной стороны, и способствует повышению частоты падений и переломов костей, с другой, а также, ухудшает восстановление и отдаленные

результаты после оперативных вмешательств по поводу переломов костей, в частности шейки бедра [265].

В когортных отечественных исследованиях было показано, что у пациентов с ХОБЛ 10-летний риск ОПП (FRAX[®]) выше, чем у пациентов, не страдающих ХОБЛ. И наивысший риск ОПП, особенно шейки бедра, имеют пациенты с более тяжелыми стадиями ХОБЛ [266, 267]. В другом исследовании установлено, что большинство пациентов с ХНИЗ (ИБС, АГ, ХОБЛ и бронхиальная астма) имеют высокий риск как основных ОПП, так и ПБ [268].

Таким образом, в настоящее время имеются четкие доказательства негативного влияния сопутствующих заболеваний на течение ОП, однако не так много исследований, показывающих связь коморбидных состояний с риском ОПП. С позиции современной медицины представляется крайне важным объективная оценка коморбидного статуса и выявление определенных взаимосвязей между заболеваниями на разных уровнях их проявления с целью выработки, с одной стороны, комплексного, с другой стороны, персонализированного подхода к лечению и профилактике заболеваний.

1.5. Заключение по обзору литературы

ССЗ-АС и ОП являются возраст-ассоциированными заболеваниями, характеризующимися бессимптомным началом и прогрессирующим, высокой и постоянно растущей распространенностью и тяжелыми социально-значимыми последствиями. На сегодняшний день проведено большое количество исследований, раскрывающих общие патогенетические звенья атеросклеротического и остеопоротического процессов, подтверждающие их высокую коморбидность, а не простое накопление с возрастом. Также в настоящее время определены общие ФР ССЗ-АС и ОПП, доказавших свое влияние на развитие и прогрессирование обоих заболеваний, некоторые из которых включены в прогностические модели оценки рисков осложнений АС и ОП. Продолжается поиск общих доклинических маркеров для раннего выявления сочетанной патологии и проведения своевременных профилактических мероприятий. Несмотря на большое количество работ, доказавших ассоциации ССЗ-АС и ОП, в настоящее время практически нет работ, отражающих связь этих заболеваний на ранних этапах, а именно на уровне формирования рисков. Наиболее простыми и

доступными, но в тоже время надежными инструментами оценки рисков осложнений АС и ОП для российской популяции признаны шкалы SCORE и FRAX[®]. Причем, использование алгоритма FRAX[®] без учета данных МПК позволяет широко применять его в регионах, плохо обеспеченных денситометрической техникой. В связи с чем, большой интерес представляет в рамках эпидемиологического исследования изучить взаимодействие шкал SCORE и FRAX[®] и предложить алгоритмы с их применением, направленные на раннее выявление сочетанной патологии ССС и костной ткани.

Кроме того, в настоящее время имеется недостаточное количество данных по эпидемиологии ФР ОП, ограниченное количество исследований по применению российской модели FRAX[®] и неоднозначные данные о прогностической значимости российского ПТВ. В связи с чем, учитывая обширную территорию РФ, разное экономическое обеспечение регионов, целесообразно продолжать масштабные эпидемиологические исследования в разных регионах для формирования адресных программ эффективного управления риском переломов. Знание эпидемиологических закономерностей заболевания необходимо для планирования бюджета здравоохранения, в том числе на местном уровне, формирования групп риска и разработки наиболее эффективных программ профилактики и лечения с учетом региональных особенностей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика работы

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в отделе профилактики остеопороза (рук. отдела, д.м.н. Скрипникова И.А.), отделе эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний (рук. отдела, д.м.н. профессор Шальнова С.А.), лаборатории биостатистики (рук. отдела, к.физ-мат.н. Деев А.Д.).

Одномоментное эпидемиологическое исследование проводилось в рамках проекта ЭССЕ-РФ-I. Проведен анализ общей базы данных ЭССЕ-РФ-I, в результате которого сформирована новая электронная база данных, согласно цели и задачам работы. В исследование были включены случайные представительные выборки городского мужского и женского населения в возрасте 40-69 лет из 8 регионов РФ.

2.2. Материал исследования

Данная работа выполнена в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-I, проводимого в период с 2012г. по 2014г., в котором приняло участие взрослое неорганизованное население 25-64 лет из 13 регионов РФ. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России. Все участники исследования подписывали информированное согласие.

Организация исследования ЭССЕ-РФ-I в регионах была возложена на ведущие научные и учебные учреждения с привлечением ЛПУ практического здравоохранения. В каждом регионе формировалась стратифицированная трехступенчатая случайная выборка по территориальному принципу на базе ЛПУ по методу Киша [269]. На каждой ступени, согласно протоколу исследования, последовательно отбирались муниципальные ЛПУ, врачебные участки и домохозяйства [270]. В конечном виде выборка включала более 20 тыс. человек, отклик составил ~80%. Во всех регионах работы проведены по единому протоколу. Перед началом исследования региональные исполнители прошли специальное обучение с целью стандартизации выполняемых процедур.

Объектом исследования настоящей работы явились представительные выборки мужского и женского населения из 8 регионов РФ, данные о которых доступны для

анализа по всем изучаемым показателям: Вологда (Северо-Западный ФО), Иваново (Центральный ФО), Волгоград (Южный ФО), Владикавказ (Северо-Кавказский ФО), Тюмень (Уральский ФО), Кемерово (Сибирский ФО), Красноярск (Сибирский ФО), Владивосток (Дальневосточный ФО) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема расположения исследуемых городов на карте РФ

Крайней северной (а вместе с тем и самой западной) точкой исследования оказался г. Вологда ($59,2239^{\circ}$ С.Ш., $39,884^{\circ}$ В.Д.), крайней южной – г. Владикавказ ($43,0367^{\circ}$ С.Ш., $44,6678^{\circ}$ В.Д.), крайней восточной – г. Владивосток ($43,1056^{\circ}$ С.Ш., $131,874^{\circ}$ В.Д.) (приложение 1). Месторасположение каждого из восьми населенных пунктов определяет специфику природных условий (от умеренного и умеренно-континентального до муссонного климата), и, наряду с экономическими особенностями региона, способно повлиять на образ жизни населения, на частоту и уровни ФР ССЗ и ОП.

Схема исследования и этапы формирования базы данных для анализа представлены на рисунке 2.

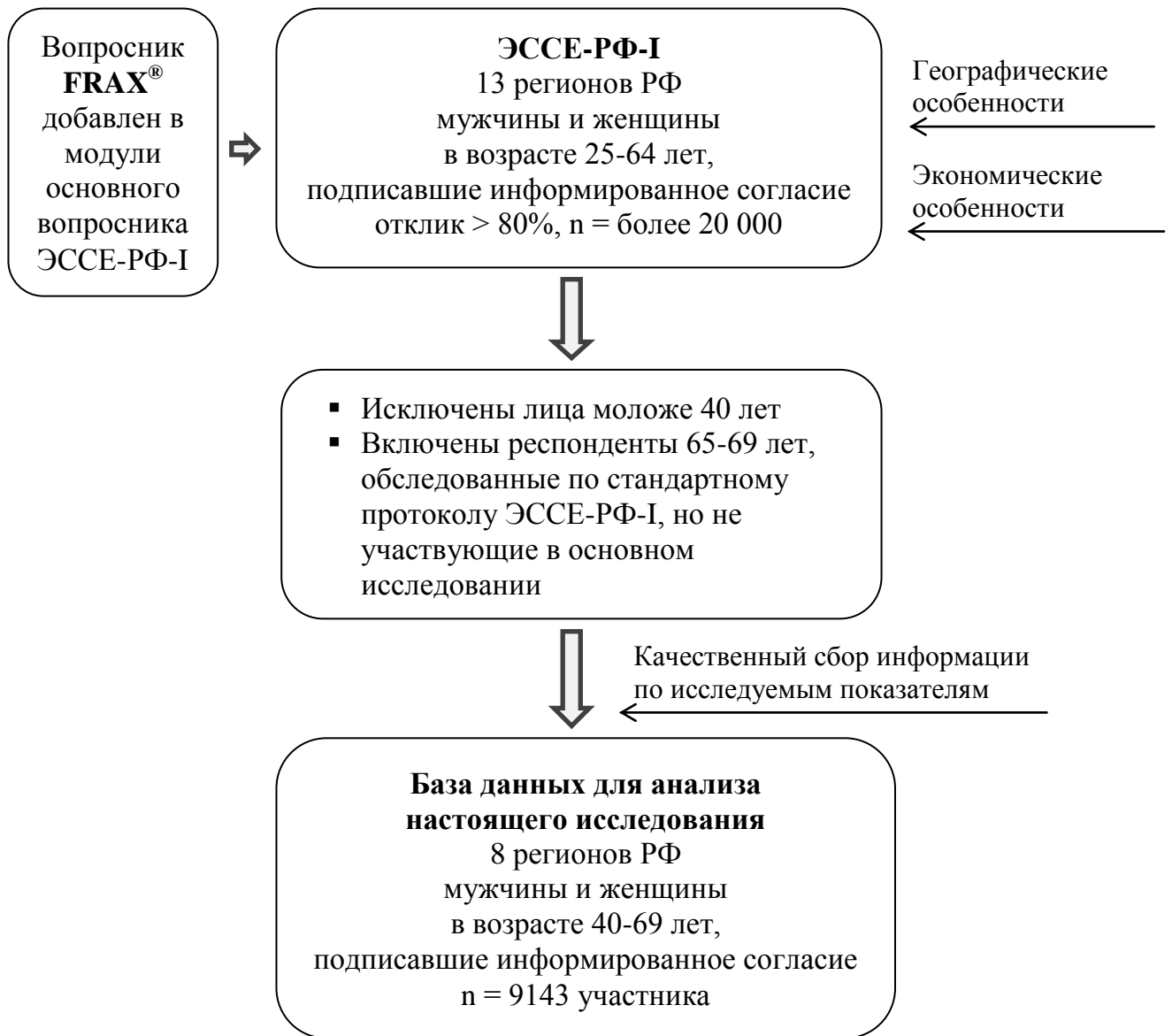


Рисунок 2 – Формирования базы данных для исследования

Учитывая, что абсолютный ССР и АР переломов начинают постепенно возрастать с 40 лет и являются минимальными у лиц моложе 40 лет, и шкалы SCORE и FRAX[®] применяются у лиц 40 лет и старше, все респонденты молодого возраста были исключены из анализа. Поскольку частота переломов значительно возрастает после 65 лет, для получения более полной картины о риске переломов, в рамках данного исследования в каждом регионе были оставлены респонденты, которым на момент приглашения уже исполнилось 65 лет. Эта группа участников исследования в возрасте 65-69 лет была обследована по стандартному протоколу ЭССЕ-РФ-I, но не вошла в основное исследование. Таким образом, всего в одномоментном исследовании приняли участие 9143 респондента: женщины (n=6324; 69,2%) и мужчины (n=2819; 30,8%) в возрасте от 40 до 69 лет.

2.3. Методы обследования

В ходе работы использовались стандартные эпидемиологические методы обследования и критерии диагнозов ХНИЗ [271].

Все участники были опрошены по единому стандартному вопроснику ЭССЕ-РФ-I, сформированному по модульному принципу на основе адаптированных международных методик, в который включены социально-демографические данные обследуемого, поведенческие особенности и привычки, состояние здоровья, медицинские характеристики, связанные с заболеваниями, тревога и депрессия (приложение 2). Для оценки клинических ФР ОП и переломов в определенные модули вопросника были встроены вопросы, содержащие информацию о ФР, входящих в калькулятор риска переломов FRAX[®]: пол, возраст, ИМТ, предшествующий низкоэнергетический перелом, ПБ у родителей, прием ГК, диагноз РА, причины вторичного ОП, курение, злоупотребление алкоголем.

2.3.1. Инструментальные и лабораторные методы исследования

Всем участникам измеряли антропометрические параметры (рост (см), вес (кг)) и уровни АД (мм рт.ст.), проводили однократное определение уровня ОХС, глюкозы, креатинина в сыворотке крови натощак, регистрировали ЭКГ покоя в 12-ти стандартных отведениях в положении лежа на спине, с последующим кодированием по МК.

Антропометрия

МТ измеряли с помощью медицинских электронных настольных весов марки ВЭМ-150-Масса-К (2012) однократно с точностью до 100 грамм, без обуви и верхней одежды, результаты измерения считывались с экрана прибора. Рост обследуемого измерялся с помощью ростомера РМ-1 Диакомс 1 раз, в положении стоя, без обуви и верхней одежды, и оценивали с точностью до 0,5 см. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: вес (кг) / рост (м²). Данные измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, используемой в эпидемиологических исследованиях [271].

Артериальное давление

Измерение АД проводилось автоматическим электронным тонометром OMRON M3 Expert на лучевой артерии руки обследуемого в положении сидя, после 5-минутного отдыха. АД регистрировалось дважды с интервалом 2-3 минуты, при анализе учитывалось среднее из двух измерений. Измерение АД проводилось в

соответствии с требованиями к процедуре, представленной в Национальных рекомендациях РМОАГ и РКО 2010г. [272].

Электрокардиограмма

Обследование проводилось с унифицированным технико-аппаратным обеспечением. ЭКГ регистрировалась в покое после 5-минутного отдыха, в положении участника лежа на спине, в 12-ти стандартных отведениях на компьютеризированном комплексе, выполненном на платформе PADSU (производитель «Medset Medizintechnik GmbH», Гамбург, Германия). Процедура осуществлялась в местах проведения исследования – в регионах. Зарегистрированные ЭКГ экспортировались на сервер федерального центра в Единую федеральную базу данных для проведения стандартного централизованного анализа по МК. Кодирование ЭКГ осуществлялось по МК версии 2009 [273] двумя независимыми экспертами с привлечением третьего в случае несогласия. ЭКГ для кодирования представляли на бумаге со скоростью протяжки 25 мм/сек.

Исследование крови

«Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак, спустя 12 часов после приема пищи. Образцы биологического материала замораживали и хранили при температуре не выше -20°C до момента отправки специализированными службами в федеральный центр, курирующий регион [270]. Проводили однократное определение уровня ОХС, глюкозы, креатинина «в сыворотке крови на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США). Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями и материалами Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований» [270].

2.3.2. Шкала SCORE для оценки кардиоваскулярного риска

Оценка суммарного ССР в течение ближайших 10 лет проводилась у лиц до 65 лет на основании шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ, рекомендованной Европейским обществом кардиологов в 2016 году и включенной в Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017 года [12, 30]. Основными факторами, используемыми для подсчета кардиоваскулярного риска, являются: 2 немодифицируемых (возраст, пол) и 3 модифицируемых (статус курения, САД, уровень ОХС) (приложение 3). Помимо традиционного деления SCORE на низкий (SCORE <

1%), умеренный ($\text{SCORE} \geq 1\%$ и $< 5\%$), высокий ($\text{SCORE} \geq 5\%$ и $< 10\%$) и очень высокий риск ($\text{SCORE} \geq 10\%$), в категорию очень высокого ССР были включены: пациенты с наличием ССЗ атеросклеротического генеза (ИБС, СН, ИМ, инсульт), с СД с ≥ 1 ФР или поражениями органов мишеней, с хронической почечной недостаточностью – СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². В группу высокого ССР также вошли пациенты с наличием значительно повышенных ФР (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. или ОХС ≥ 8 ммоль/л), СД без ФР, СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м².

2.3.3. Шкала FRAX[®] для оценки абсолютного риска остеопорозных переломов

Компьютерная программа FRAX[®] разработана группой исследователей из Шеффилдского Университета в 2008 году по инициативе ВОЗ [15]. С 2012г. для практического применения доступна российская модель FRAX[®] <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>.

10-летняя вероятность (AP) основных ОПП (позвонков, ПОБ, плечевой кости, дистального отдела предплечья) и отдельно ПБ рассчитывалась с помощью российской модели FRAX[®] без учета МПК с применением пакетной обработки данных и оценивалась в процентах (приложение 3).

Для оценки клинических ФР, входящих во FRAX[®], использовали критерии, прилагаемые к инструменту FRAX[®] [16]:

- *предшествующий перелом* означал ранее имевший место перелом, произошедший самопроизвольно или в результате такой травмы, от которой у здорового человека перелома бы не возникло;

- *информация о ПБ у родителей* была получена из данных о наследственности из анамнеза отца и матери;

- *к курящим в настоящее время* относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки, курильщики в прошлом не были отнесены в группу курящих. «Статус курения оценивался с помощью стандартных вопросников, заимствованных из исследований «Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения» (Russian Longitudinal Monitoring Survey)» [274] и «Стресс, старение и здоровье в России» (The survey on Stress, Aging and Health in Russia)» [275];

- *ИМТ* рассчитывали как соотношение МТ (кг) / рост (м²), за низкую МТ принимали ИМТ < 20 кг/м²;

- прием ГК расценивался как ФР, если респондент принимал таблетированные ГК в настоящее время;

- о наличии РА и заболеваний, вызывающих вторичный ОП и являющихся компонентами калькулятора (СД 1-го типа, несовершенный остеогенез, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (≤ 45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хронические заболевания печени), узнавали со слов респондентов и не всегда подтверждали медицинской документацией;

- потребление спиртных напитков считали значимым, если респондент употреблял в день три или более единицы алкоголя (одна единица алкоголя = 12 г (18 мл) этанола), что соответствует приему трех стандартных бокалов пива (855 мл) и более, трех бокалов вина средних размеров (360 мл) и более, трех стандартных порций крепкого спиртного напитка (90 мл) или трех порций аперитива (180 мл) и более. Информация о статусе потребления алкоголя собиралась с помощью вопросов оценки потребления алкоголя (Alcohol Use Disorder Identification Test – AUDIT), разработанных в рамках проекта ВОЗ «Выявление и ведение алкогольных проблем в общей медицинской практике» [276].

Для стратификации риска переломов применялся график ПТВ, предложенный Российской ассоциацией по остеопорозу в 2012 г., в котором выделяют 2 категории риска: высокий (выше пороговой кривой) и низкий (ниже пороговой кривой) (рисунок 3) [17].

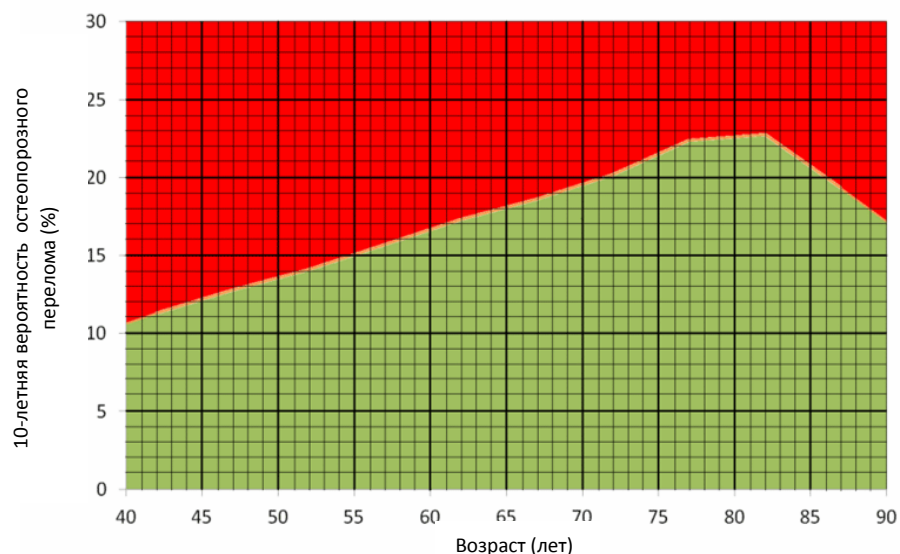


Рисунок 3 – ПТВ в РФ на основании определения 10-летнего АР основных ОП и возраста

2.3.4. Базовые показатели благосостояния регионов

Для изучения ассоциаций суммарного ССР и АР переломов с базовыми экономическими показателями, характеризующими благосостояние населения: ВРП, СДД и ОМС, были использованы отчет Росстата [277, 278] и официальные данные территориальных фондов ОМС за 2013 г. [279] (приложение 1).

2.3.5. Эпидемиологические критерии диагностики ХНИЗ

Изучалась взаимосвязь АР переломов со следующими ССЗ и другими ХНИЗ: ИБС, ИМ, НРС, инсульт, АГ, СД, тревогой/депрессией, хроническим бронхитом, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки, остеохондрозом/спондилоартрозом.

Для диагностики заболеваний использовались эпидемиологические критерии и учитывались анамнестические сведения:

- ИБС диагностировали с помощью вопросника ВОЗ – Rose, а также по результатам ЭКГ (по МК). Для ИБС было характерно наличие хотя бы одного из следующих состояний: СН (по вопроснику ВОЗ), ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (4-1, 4-2, 5-1, 5-2, без 3-1, 3-3 по МК), перенесенный крупноочаговый ИМ (1-1, 1-2 по МК) или нарушения ритма и проводимости сердца (6-1, 6-2, 7-1, 8-3 по МК) [280, 273];

- ИМ в анамнезе определяли с помощью вопросника ВОЗ – Rose [280];

- НРС оценивали на основании характерных изменений ЭКГ (по МК) [273] и анамнестических данных;

- наличие инсульта в анамнезе определяли с помощью анкеты для выявления острого нарушения мозгового кровоснабжения в анамнезе и начальных форм хронической цереброваскулярной патологии [281];

- АГ определяли при уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или при приеме обследуемым антигипертензивных препаратов;

- критериями СД явились уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или прием гипогликемической терапии;

- для оценки уровня тревоги/депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS – The Hospital Anxiety and Depression scale) [282].

В связи с методологией исследования и ограничением инструментальных методов диагностики, которые возможно выполнить в эпидемиологических условиях, дифференциальная диагностика между ишемическим и геморрагическим типами мозгового инсульта, НРС ишемического и не ишемического генеза, не проводилась. В связи с чем, все случаи инсульта и НРС условно были отнесены к событиям, связанным с АС.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился в лаборатории биostatистики ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

В связи с тем, что структура выборок в разных городах различались, проводилась стандартизация по полу и возрасту. При сравнительном анализе в г. Тюмень регистрировались наименьшие значения большинства исследуемых показателей, в связи с чем, этот город был принят за референсный центр.

При статистической обработке результатов использовали пакет прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA), включая алгоритмы описательной статистики, анализ средних и распределений ($\text{mean} \pm \text{SD}$; $\text{mean} \pm \text{S.E.}$), а также частот изучаемых показателей, дисперсионный анализ (ANOVA), корреляционный анализ с применением линейного коэффициента Пирсона, ранговых коэффициентов Спирмана и Кендалла. Достоверность различий между показателями оценивали с помощью стандартных критериев значимости: χ^2 Пирсона, F-критерия Фишера, коэффициентов сопряженности Крамера. Для оценки независимости ассоциаций между рисками (ССР и АР переломов), географическими условиями и социально-экономическими особенностями регионов, применяли многомерный линейный регрессионный и логистический регрессионный анализы. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика исследуемой выборки

Исследуемая выборка включала 9143 респондента в возрасте от 40 до 69 лет (средний возраст составил $53,3 \pm 0,02$ лет), среди них женщин – 6324, мужчин – 2819 человек (средний возраст женщин – $53,3 \pm 0,02$, мужчин – $53,3 \pm 0,03$). Демографическая характеристика всей выборки продемонстрирована в таблице 1.

Таблица 1 – Демографическая характеристика исследуемой выборки

Возраст, годы	Мужчины		Женщины		Всего респондентов	
	n	%	n	%	n	%
40-44	442	4,8	863	9,5	1305	14,3
45-49	547	6,0	1029	11,3	1576	17,3
50-54	601	6,6	1528	16,7	2129	23,3
55-59	584	6,4	1475	16,1	2059	22,5
60-64	606	6,6	1356	14,8	1962	21,4
65-69	39	0,4	73	0,8	112	1,2
Всего	2819	30,8	6324	69,2	9143	100

Преобладали лица молодого и среднего возраста (77%), респондентов в возрасте 65 лет и старше было всего 112 человек, а лица после 70 лет, когда начинает значительно возрастать риск переломов, особенно ПБ, не включались в исследование ЭССЕ-РФ-I согласно протоколу. Малочисленность группы участников в возрасте 65-69 лет по сравнению с остальными возрастными группами безусловно относится к ограничениям исследования, не внесла значимого вклада в средние значения и тренды ССР и АР переломов в разных регионах.

Структура выборок в отдельных городах по полу и возрасту представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Поло-возрастная структура выборок в отдельных городах

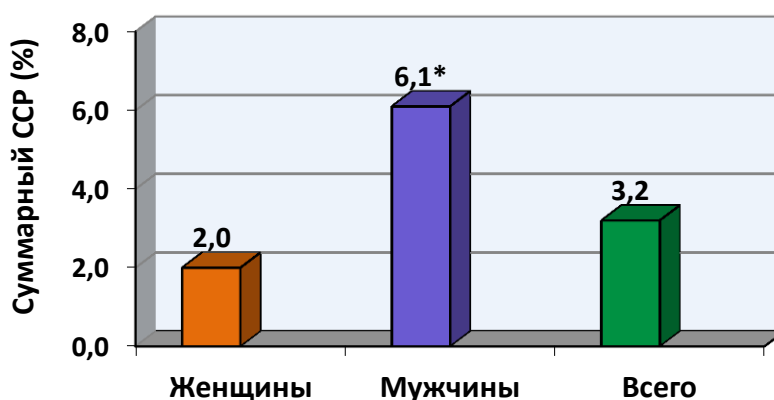
Населенный пункт	Мужчины			Женщины			Всего респондентов		
	n	%	средний возраст, лет (M±S.E.)	n	%	средний возраст, лет (M±S.E.)	n	%	средний возраст, лет (M±S.E.)
Владивосток	382	4,1	53,09±0,08	1000	11,0	52,94±0,12	1382	15,1	52,96±0,06
Волгоград	316	3,5	53,25±0,08	781	8,5	53,21±0,05	1097	12	53,22±0,04
Красноярск	65	0,7	52,92±0,19	333	3,7	53,18±0,10	398	4,4	53,14±0,10
Иваново	397	4,3	53,03±0,09	912	10,0	53,07±0,05	1309	14,3	53,07±0,06
Вологда	443	4,9	52,91±0,06	533	5,8	52,96±0,07	976	10,7	52,94±0,05
Владикавказ	465	5,1	53,18±0,11	1156	12,6	53,22±0,05	1621	17,7	53,22±0,04
Тюмень	313	3,4	51,21±0,08	966	10,6	53,31±0,14	1279	14	53,29±0,14
Кемерово	438	4,8	51,3±0,07	643	7,0	51,33±0,06	1081	11,8	51,32±0,04

Примечание. M – среднее значение, S.E. – стандартная ошибка

3.2. Оценка суммарного ССР с помощью шкалы SCORE

3.2.1. Распределение суммарного ССР в зависимости от возраста и пола

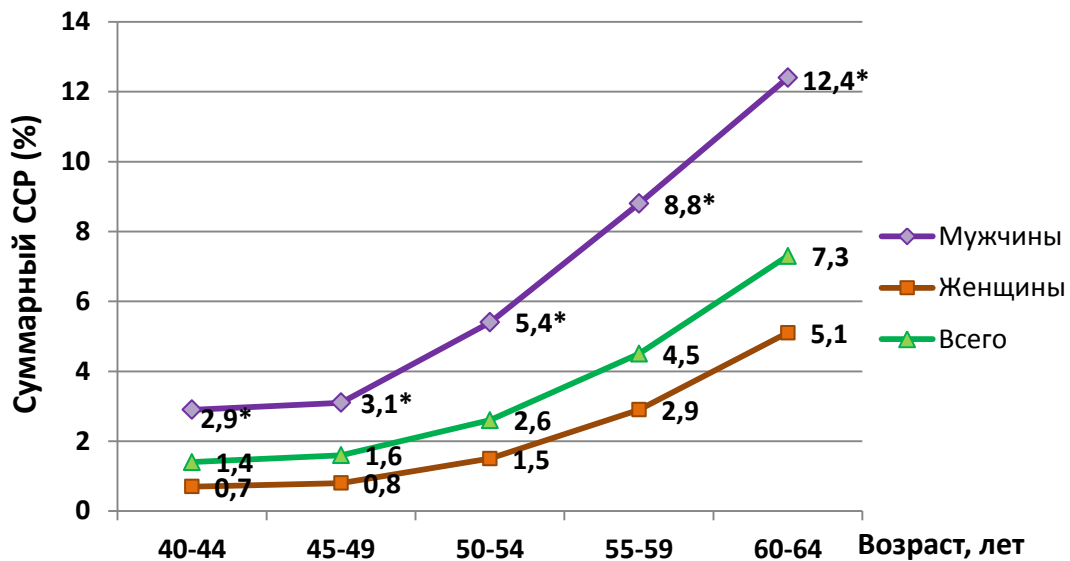
При анализе распределения суммарного ССР у лиц без клинических проявлений ССЗ, средний показатель суммарного ССР в выборке 40-64 лет (n = 6848) составил 3,2%, что свидетельствовало об умеренном ССР в данной популяции. У мужчин (n = 2050) среднее значение суммарного ССР соответствовало высокому риску (6,1%), а у женщин (n = 4798) данный показатель был в категории умеренного ССР и составил 2,0%. У мужчин средний суммарный ССР был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у женщин (рисунок 4).



Примечание. Статистическая достоверность различий между мужчинами и женщинами: * - $p < 0,001$

Рисунок 4 – Средние значения суммарного ССР в зависимости от пола

Распределение суммарного ССР в зависимости от возраста было следующим (рисунок 5).



Примечание. Статистическая достоверность различий между мужчинами и женщинами:
* - $p < 0,001$

Рисунок 5 – Средние значения суммарного ССР в зависимости от возраста и пола

В общей выборке суммарный ССР достоверно ($p < 0,001$) увеличивался с возрастом от умеренного в группах 40-44 года, 45-49 лет, 50-54 года и 55-59 лет до высокого в группе 60-64 года. Суммарный ССР у мужчин с 40 до 65 лет возрастал в 4,3 раза от умеренного до очень высокого ($p < 0,001$), у женщин – в 7,3 раза от низкого до высокого ($p < 0,001$). У мужчин суммарный ССР был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у женщин во всех возрастных группах, и опережал показатели суммарного ССР у женщин на 10 лет.

3.2.2. Межрегиональные различия суммарного ССР

При анализе распространенности средних значений суммарного ССР в зависимости от географии города, были получены следующие данные (таблица 3).

Наиболее высокие значения ССР выявлены в г. Вологда, а самые низкие показатели ССР отмечены в г. Владикавказ, которые были сравнимы с таковыми в г. Тюмень, принятым за референсный центр. Суммарный ССР был выше в северной точке – в Вологде по сравнению с южной – во Владикавказе (4,28% vs 2,53%; $p < 0,0001$) и плавно снижался с севера на юг в городах, географически близко расположенных к

восточному меридиану 40° В.Д. (Вологда, Иваново, Волгоград и Владикавказ) ($p < 0,05$). Однако при учете остальных четырех городов, географически расположенных значительно восточнее (Тюмень, Кемерово, Красноярск и Владивосток, имеющих координаты В.Д. между 65° и 132°), этот градиент нивелировался. В крайних городах на западе и востоке наблюдалась достоверная разница ($p < 0,05$) между средними значениями ССР: выше на западе (г. Вологда, 4,28%), ниже на востоке (г. Владивосток, 3,65%), но градиента с запада на восток выявлено не было.

Таблица 3 – Распределение средних значений суммарного ССР у мужчин и женщин в городах РФ

	Города РФ							
	Вологда (59,2239° с.ш./ 39,884° в.д.)	Влади- восток (43,1056° с.ш./ 131,874° в.д.)	Влади- кавказ (43,0367° с.ш./ 44,6678° в.д.)	Кеме- рово (55,333° с.ш./ 86,0833° в.д.)	Волгог- рад (48,719° с.ш./ 44,5018° в.д.)	Иваново (56,9972° с.ш./ 40,9714° в.д.)	Крас- ноярск (56,0184° с.ш./ 92,8672° в.д.)	Тюмень (57,1522° с.ш./ 65,5272° в.д.)
Женщины, n	376	824	940	473	541	754	163	727
Ср. суммарный ССР, %	2,11*	2,82***	1,58	2,55**	1,85	2,03	1,89	1,54
Мужчины, n	370	322	207	371	209	330	10	231
Ср. суммарный ССР, %	6,88**	5,85*	6,15	6,17**	6,21	6,12	5,85	5,47
Всего, n	746	1146	1147	844	750	1084	173	958
Ср. суммарный ССР, %	4,28**	3,65**	2,53	3,61**	3,16	3,22	2,92	2,62

*Примечание. Статистическая достоверность различий между показателями различных городов по сравнению с г. Тюмень: *- $p < 0,05$, **- $p < 0,001$, ***- $p < 0,0001$;
с.ш. – северная широта, в.д. – восточная долгота*

При оценке гендерных особенностей распространенности среднего суммарного ССР, оказалось, что у мужчин самые высокие значения среднего ССР выявлены в Вологде, наименьшие – в Тюмени, Красноярске и Владивостоке, в то время как у женщин наиболее высокие показатели ССР – во Владивостоке, а самые низкие – в Тюмени и Владикавказе. Суммарный ССР преобладал у мужчин во всех исследуемых городах в сравнении с женщинами ($p < 0,001$).

3.2.3. Распределение категорий суммарного ССР среди городского населения РФ

При стратификации суммарного ССР у мужчин и женщин 40-64 лет ($n = 8567$) чаще выявлялся умеренный ССР (51,4%) и преобладал у женщин (54,2% vs 41,7%, $p < 0,001$). Доля лиц высокого и очень высокого ССР составила 36,7% (более трети населения), причем среди них мужчин было значимо больше, чем женщин (52,8% vs 31,7%, $p < 0,001$) (рисунок 6).

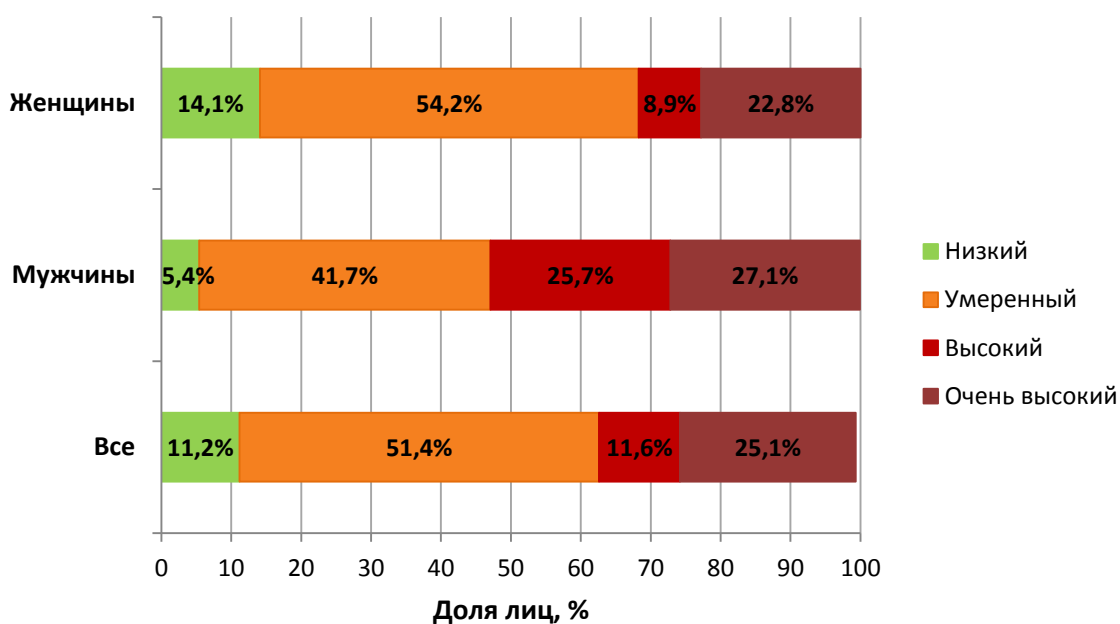
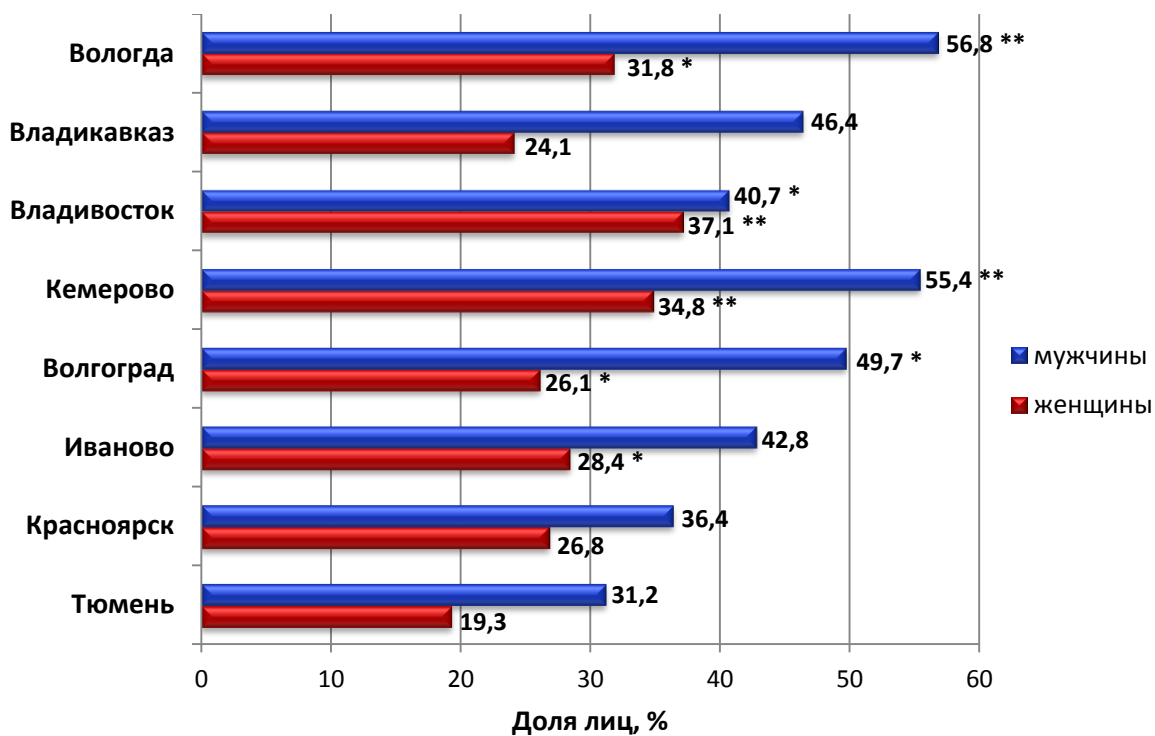


Рисунок 6 – Распределение категорий суммарного ССР у мужчин и женщин

На рисунке 7 представлены данные по распространенности высокого и очень высокого суммарного ССР у мужчин и женщин в зависимости от региона проживания.



*Примечание. Статистическая достоверность различий между показателями различных городов по сравнению с г. Тюмень: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$*

Рисунок 7 – Распределение мужчин и женщин с высоким и очень высоким суммарным ССР в городах РФ

У женщин максимальные значения ССР встречались во Владивостоке (37,1%) и Кемерово (34,8%), наименьшее число женщин с высоким и очень высоким ССР регистрировалось в Тюмени (19,3%). Наибольший процент мужчин с высоким и очень высоким ССР выявлялся в Вологде (56,8%) и Кемерово (55,4%), а в Тюмени доля мужчин с высоким и очень высоким ССР была наименьшей (31,2%).

Очевидно, что прямой связи между ССР и местоположением города не существует, и на риск действуют множественные факторы образа жизни, сформировавшиеся у жителей данной местности. Именно на эти факторы влияют климатогеографические условия. Тем не менее, мы проанализировали эти связи, чтобы узнать есть ли вообще различия между ССР в разных регионах.

При оценке корреляционной связи между ССР и географическими показателями, были получены высоко достоверные коэффициенты: ССР с С.Ш. – $r = 0,04$, $p < 0,001$, ССР с В.Д. – $r = -0,03$, $p < 0,001$.

При сравнительном анализе групп респондентов с разными категориями суммарного ССР, в частности, при отрезных значениях низкого и высокого риска, в

группе респондентов с ССР $\geq 10\%$ число жителей, проживающих в северных регионах, было достоверно больше, чем в южных. То есть факт проживания в северных областях подтверждался значимо чаще у людей с высоким и очень высоким ССР. Наоборот, в группе участников с ССР $< 1\%$ большая часть из них проживала в южных городах. Эти данные подтверждают визуальный градиент снижения ССР с севера на юг.

Аналогичная тенденция была отмечена при прослеживании ССР с запада на восток. У лиц с высоким ССР (SCORE $\geq 10\%$) в сравнении с таковыми с низким ССР (SCORE $< 1\%$) факт проживания в более западных координатах отмечался чаще, но не достигал достоверности (таблица 4).

Таблица 4 – Связь градаций суммарного ССР с географическими характеристиками регионов

Факт проживания пациента:	SCORE $< 1\%$	SCORE $\geq 10\%$	р
севернее 45° с.ш.	60,45%	66,93%	0,05
севернее 50° с.ш.	50,61%	60,24%	0,001
севернее 55,5° с.ш.	35,85%	44,78%	0,003
севернее 56,5° с.ш.	31,91%	40,66%	0,005
севернее 57° с.ш.	19,98%	29,12%	0,002
Факт проживания пациента:	SCORE $< 1\%$	SCORE $\geq 10\%$	р
восточнее 43° в.д.	70,05%	75,94%	0,05
восточнее 44,5° в.д.	62,36%	63,09%	н/д
восточнее 65° в.д.	41,89%	44,78%	н/д
восточнее 85° в.д.	28,25%	35,02%	0,04
восточнее 90° в.д.	18,29%	20,6%	н/д

Примечание. р – достоверность, н/д – не достоверно; с.ш. – северная широта, в.д. – восточная долгота

Был выполнен обратный анализ, в котором было показано, что в городах, расположенных севернее отрезной точки 50° С.Ш., высокий и очень высокий ССР встречался достоверно чаще, чем в городах, расположенных южнее (22,32% vs 14,8%, $p < 0,05$). При анализе направления с запада на восток, в городах, расположенных западнее меридиана 65° В.Д., частота высокого и очень высокого ССР была выше, в сравнении с городами более восточных координат, но эта зависимость определялась на уровне тенденций (19,4% vs 18,07%, $p = 0,09$). Похожие данные отмечались при отрезной точке 85° В.Д. (19,91 vs 17,29%, $p = 0,06$).

3.2.4. Оценка связи суммарного ССР с показателями благосостояния населения в разных городах РФ

Важной характеристикой региона являются экономические показатели, в связи с чем помимо изучения ассоциаций суммарного ССР с географическими характеристиками регионов, была проведена оценка его связи с некоторыми базовыми экономическими показателями регионов, характеризующими уровень благосостояния населения (таблица 5). Согласно отчету Росстата за 2013г. – в период проведения данного исследования, наиболее благоприятная экономическая ситуация определялась в Тюменской области и Красноярском крае, где уровень ВРП на 1 жителя в 1,5-3 раза был выше, чем в других регионах и отмечался максимальный уровень СДД. Кроме того, согласно официальным данным территориальных фондов ОМС на 2013г., в Тюменской области и Красноярском крае стоимость территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (на 1 жителя в год) была самой высокой.

Таблица 5 – Распределение суммарного ССР в зависимости от благосостояния населения в разных городах РФ

Город	ВРП на 1 жителя, руб.	СДД, руб.	ОМС, руб.	Ср. суммарный ССР (%)	Доля лиц с высоким и очень высоким ССР (%)
Тюмень (без автономных округов)	604 921,2	24 731,3	12 782,87	2,62	22,6
Красноярск	441 084,9	24 921,7	11 915	2,92	27,4
Владивосток	297 224,3	24 342,5	10 459,34	3,65	38,5
Вологда	289 782,8	20 513,2	8 451	4,28	42,9
Кемерово	243 932,3	19 697,4	9 050,3	3,61	40,3
Волгоград	235 814,1	17 589,6	7 234,9	3,16	35,3
Владикавказ	168 268,3	17 788,1	7 595,7	2,53	34,6
Иваново	151 263,6	18 123,2	7 903,7	3,22	36,6

В городах с относительно высоким уровнем благосостояния населения, таких как Тюмень и Красноярск, зарегистрированы наиболее низкие средние значения суммарного ССР и доля лиц с высоким и очень высоким ССР была значимо ниже, чем в других городах.

При оценке корреляционных связей между ВРП и СДД со средним ССР были получены достаточно высокие коэффициенты корреляции, но они не достигали

достоверности из-за небольшого количества регионов, включенных в исследование. Однако, при исследовании этих же экономических показателей, включая ОМС, были получены высоко достоверные обратные корреляционные связи с индивидуальным ССР каждого участника (таблица 6).

Таблица 6 – Корреляции суммарного ССР с показателями благосостояния населения

	ВРП, руб.		СДД, руб.		ОМС, руб.	
	r	p	r	p	r	p
Средний суммарный ССР, % (n=8)	-0,45	0,17	-0,51	0,19	-	-
Индивидуальный ССР, % (n=8567)	-0,05	0,0001	-0,06	0,0001	-0,06	0,0001

Примечание. r – коэффициент корреляции, p – достоверность

Для подтверждения самостоятельного характера связи ССР с географическими и экономическими показателями проведено пошаговое линейное регрессионное моделирование, где основной исследуемой переменной был ССР (SCORE), а влияющими переменными были С.Ш. и В.Д. городов, ВРП, СДД и ОМС. В результате анализа была подтверждена достоверность связи ССР со всеми изучаемыми экономическими показателями (ВРП, СДД и ОМС) и только с одним географическим – С.Ш. городов (таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь суммарного ССР с географическими и экономическими показателями по данным многомерного линейного регрессионного анализа

ССР (SCORE) – зависимая переменная		
Объясняющие переменные: С.Ш., В.Д., ВРП, СДД, ОМС		
Предиктор	β	p
Intercep	-1,1615	0,05
С.Ш. (°)	0,0401	0,0001
В.Д. (°)	-0,0042	н/д
ВРП (руб.)	-0,0002	0,05
СДД (руб.)	-0,0003	0,0001
ОМС (руб.)	-0,0005	0,0001

Примечание. β – коэффициент регрессии, p – достоверность, н/д – не достоверно

С целью более углубленного изучения связи ССР с географическими и экономическими показателями городов, был проведен логистический регрессионный анализ. В модели, составленной в отношении предсказания повышенного ССР $\geq 5\%$, в качестве предикторов использовались бинарные показатели тех географических и экономических параметров, которые продемонстрировали наиболее достоверные различия при анализе межгрупповых различий (при сравнении средних и частот), а также оказались более достоверными при корреляционном анализе (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты логистического регрессионного анализа, где повышенный ССР $\geq 5\%$ – зависимая переменная

Модель 1. Объясняющие переменные: факт проживания севернее параллели 50° С.Ш., факт проживания восточнее меридиана 85° В.Д., ВРП на душу населения менее 250 тыс. руб., СДД менее 20 тыс. руб., подушевой норматив ОМС менее 10 тыс. руб.			
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	χ^2 статистики Вальда	p
ВРП	0,68 \pm 0,09	56,28	0,0001
СДД	0,69 \pm 0,08	56,09	0,0001
ОМС	0,79 \pm 0,11	56,13	0,0001

Примечание. β – коэффициент регрессии, S.E. – стандартная ошибка, p – достоверность

По данным логистического регрессионного анализа наиболее значимыми детерминантами повышения ССР явились относительно низкие экономические показатели, а именно: ВРП < 250 тыс. руб. на душу населения, СДД < 20 тыс. руб., ОМС < 10 тыс. руб. Независимость связи ССР с географическими показателями (С.Ш., В.Д.) не была подтверждена.

Таким образом, в результате комплексной оценки суммарного ССР показано, что более трети городского населения РФ 40-64 лет имели высокий и очень высокий ССР и нуждались в медикаментозной коррекции риска для снижения фатальных сердечно-сосудистых событий. У мужчин ССР был выше во всех возрастных группах и городах в сравнении с женщинами. Выявлена межрегиональная неоднородность в распределении суммарного ССР. Максимально высокий ССР и наибольшее число лиц с высоким и очень высоким ССР были выявлены в самом северном регионе (г. Вологда), но отчетливого градиента снижения к югу (г. Владикавказ) не наблюдалось. В результате применения различных статистических методов была обнаружена и подтверждена

независимая связь между ССР и базовыми социально-экономическими показателями, характеризующими благосостояние населения (ВРП, СДД, ОМС). В то время как географические показатели, такие как С.Ш. и В.Д. городов, ассоциировались с ССР, но не являлись независимыми факторами повышения ССР. Вероятно, географические особенности региона оказывают влияние на формирование ССР, которое модулируется традиционными и другими ФР ССЗ.

3.3. Распространенность клинических факторов риска остеопорозных переломов среди городского населения РФ

Учитывая, что распространенность ФР ОПП в российской популяции изучена недостаточно в связи с ограниченным количеством масштабных специально спланированных эпидемиологических исследований, в рамках данной работы проведен анализ основных клинических ФР ОПП, являющихся компонентами калькулятора FRAX[®], в репрезентативных выборках большинства округов РФ.

Среди них в исследуемой выборке (n=9143) наиболее часто встречались заболевания, вызывающие вторичный ОП (19,3%), курение в настоящее время (17,2%) и предшествующие переломы (15,6%). Семейный анамнез ПБ у родителей и использование ГК встречались в 3-4 раза реже, а распространенность таких ФР, как избыточное потребление алкоголя (по критериям, принятым для оценки риска переломов), РА и ИМТ <20 кг/м² была наименьшей. Распределение клинических ФР ОПП в общей выборке представлено на рисунке 8.

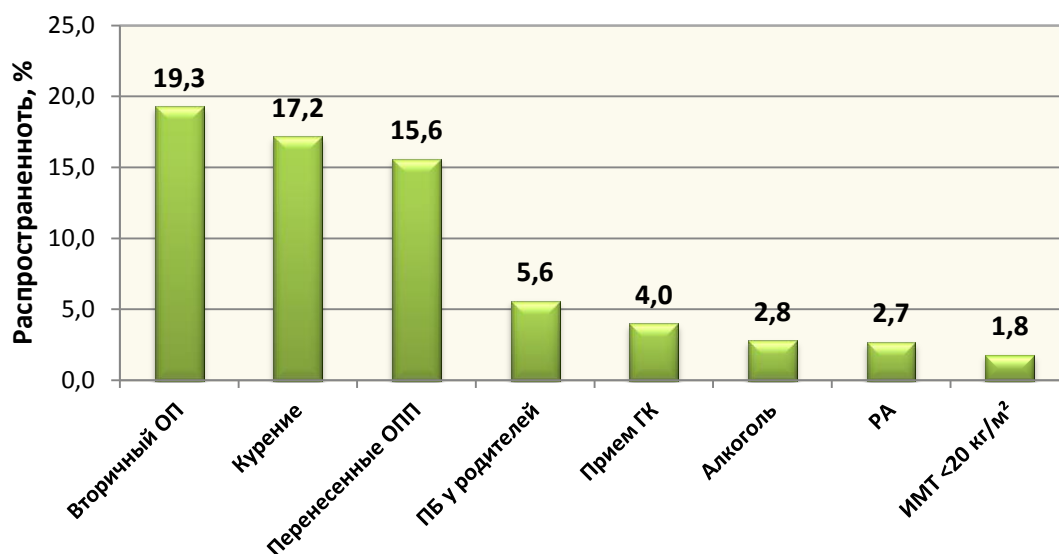
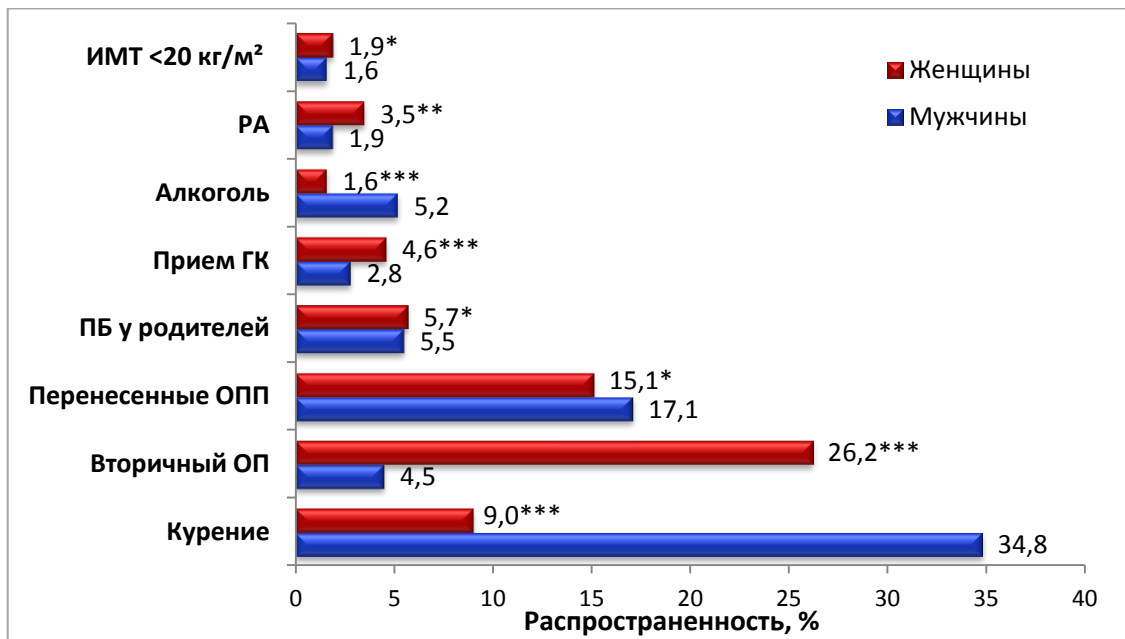


Рисунок 8 – Распространенность ФР ОПП в общей выборке

Среди учитываемых в калькуляторе заболеваний, вызывающих вторичный ОП и повышающих риск переломов, наиболее часто встречались нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм у мужчин или ранняя менопауза, СД 1 типа. Мальабсорбция и хроническое заболевание печени выявлялись в единичных случаях по данным анкетирования.

Гендерные различия распространенности клинических ФР ОПП были следующими. У мужчин распространенность предшествующих переломов, курения и злоупотребления алкоголем была достоверно выше, чем у женщин, в то время как у последних преобладала распространенность следующих ФР: ПБ у родителей, причины вторичного ОП, прием ГК, наличие РА и низкая МТ. Наиболее выраженные различия среди мужчин и женщин были отмечены в распространенности причин вторичного ОП (26,2% у женщин vs 4,5% у мужчин, $p < 0,0001$) и поведенческих ФР (курение: 34,8% у мужчин vs 9,0% у женщин, $p < 0,0001$; избыточное потребление алкоголя: 5,2% у мужчин vs 1,6% у женщин, $p < 0,0001$) (рисунок 9).



Примечание. Статистическая достоверность различий между ФР у женщин и мужчин:

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,001$, ***- $p < 0,0001$

Рисунок 9 – Гендерные особенности распространенности ФР ОПП среди городского населения РФ

При оценки возрастных особенностей распространенности ФР ОПП у мужчин и женщин городского населения РФ, были получены следующие данные (рисунок 10).

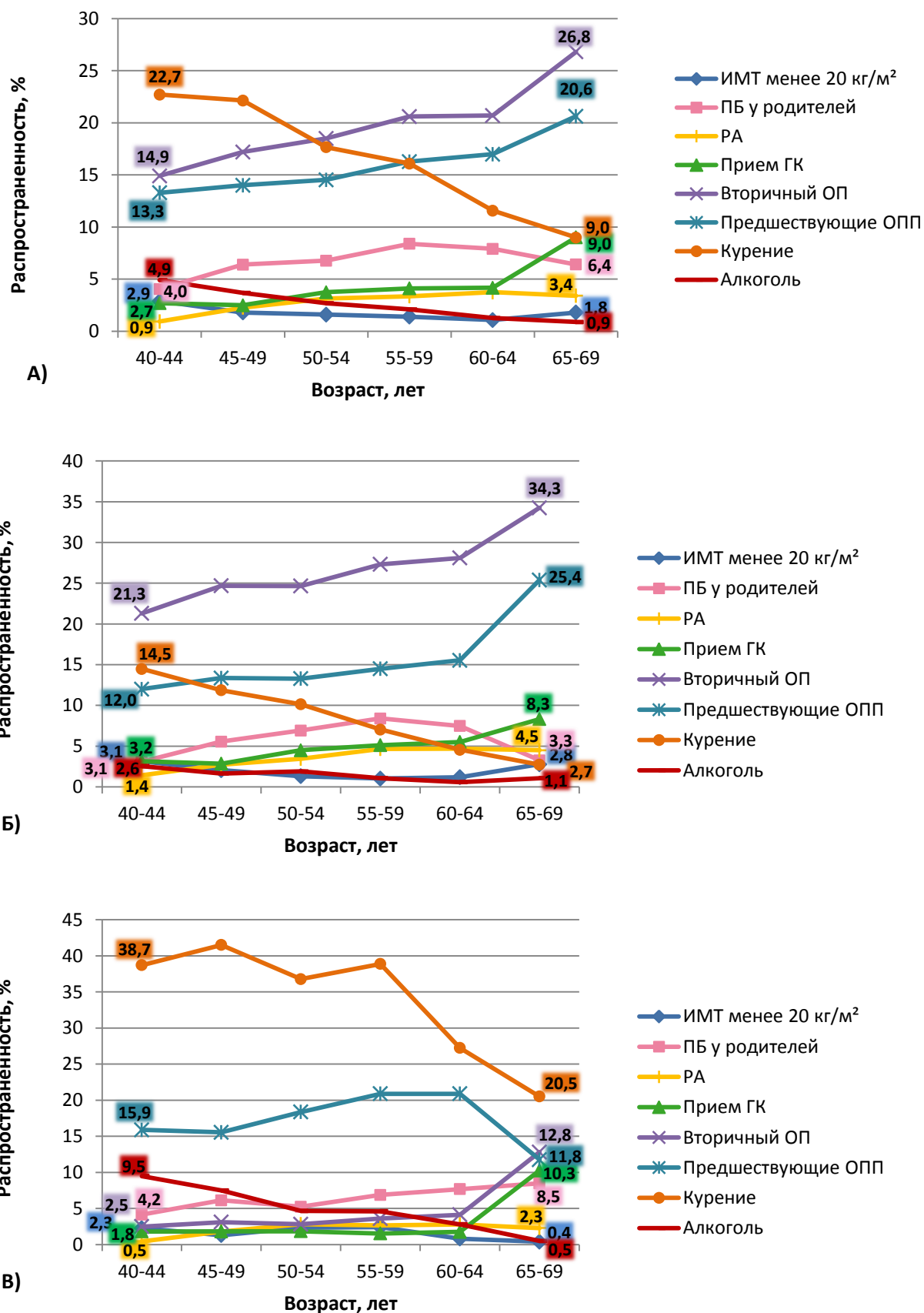


Рисунок 10 – Распространенность ФР ОПП в зависимости от возраста в общей выборке (А), у женщин (Б), у мужчин (В)

В общей выборке с возрастом увеличивалась распространенность предшествующих переломов, причин вторичного ОП и приема ГК.

Частота предшествующих переломов в общей выборке неуклонно возрастала с 13,3% в группе 40-44 лет до 20,6% в группе 65-69 лет. Распространенность предшествующих переломов как у женщин, так мужчин, постепенно возрастала с 12,0% и 15,9% в группе 40-44 лет до 15,5% и 20,3% в группе 60-64 лет соответственно. С 65 лет у женщин данный показатель резко возрастал и в группе 65-69 лет достиг 25,4%, в то время как у мужчин отмечалась тенденция к снижению и в группе 65-69 лет частота предшествующих переломов составила 11,8%.

Распространенность заболеваний, вызывающих вторичный ОП, увеличивалась с 14,9% в группе 40-44 лет до 26,8% в группе 65-69 лет. У женщин распространенность причин вторичного ОП планомерно возрастала с 21,3% в группе 40-44 лет до 34,3% в группе 65-69 лет. У мужчин данный показатель также увеличивался с возрастом с 2,5% в группе 40-44 лет до 4,1% в группе 60-64 лет, после чего резко возрастал и в группе 65-69 лет составил 12,8%.

Частота приема ГК в общей выборке была наименьшей в группах 40-44 лет (2,7%) и 45-49 лет (2,5%), с возрастом постепенно увеличивалась до 4,2% в группе 60-64 лет, после 65 лет значительно возрастала и достигла 9% в группе 65-69 лет. У женщин распространенность терапии ГК была наименьшей в группах 40-44 лет (3,2%) и 45-49 лет (2,9%) и с возрастом медленно возросла до 8,3% в группе 65-69 лет. У мужчин же в возрастном диапазоне с 40 до 64 лет достоверных различий в распространенности данного показателя не наблюдалось, но с 65 лет частота приема ГК возрастала более 5 раз и в группе 65-69 лет составила 10,3%.

Напротив, распространенность поведенческих ФР – курения и избыточного потребления алкоголя, с возрастом снижалась.

Показатель курения неуклонно снижался с возрастом: так, наиболее высокая частота курения в общей выборке отмечалась в группе 40-44 лет (22,7%), тогда как в группе 65-69 лет – только 9%. Среди женщин наиболее высокий процент распространенности курения наблюдался в группе 40-44 лет (14,5%), а наименьший процент курящих – в самой старшей возрастной группе 65-69 лет (2,7%), $p < 0,001$. Среди мужчин наиболее высокие показатели курения были выявлены в группе 45-49 (42%), а самые низкие – также в самой старшей возрастной группе 65-69 лет (20,5%), $p < 0,001$. У

женщин возрастной градиент снижения частоты курения был более четкий, чем у мужчин.

Частота избыточного потребления алкоголя была максимальной в возрасте 40-44 лет в общей выборке (4,9%), у мужчин (9,5%) и у женщин (2,6%), затем медленно снижалась. И к 70 годам в общей выборке составила 0,9%, у мужчин – 0,5%. В то время как у женщин минимальные значения данного показателя регистрировались в возрасте 60-64 лет (0,6%), а к 70 годам намечалась тенденция к повышению (1,1%).

В распространенности таких ФР ОПП, как ПБ у родителей, РА и ИМТ менее 20 кг/м², четкой зависимости от возраста не прослеживалось.

Отягощенная наследственность в отношении ПБ наиболее редко встречалась в самой молодой возрастной группе 40-44 лет в общей выборке (4,0%), у женщин (3,1%) и у мужчин (4,2%). Максимальные значения распространенности ПБ у родителей встречались в возрастной группе 55-59 лет в общей выборке (8,4%) и у женщин (8,4%), после чего отмечалось снижение данного показателя. В то время как у мужчин доля лиц с отягощенным семейным анамнезом ПБ в возрасте 65-69 лет составила 8,5%.

Распространенность РА была минимальной в возрастной группе 40-44 лет в общей выборке (0,9%), у женщин (1,4%) и у мужчин (0,5%). С возрастом распространенность РА медленно нарастала до 64 лет и составила 3,8% в общей выборке, 4,7% у женщин и 2,8% у мужчин. С 65 лет отмечалось незначительное снижение данного показателя.

ИМТ <20 кг/м² в общей выборке наиболее часто встречался в группе 40-44 лет (2,9%), а наименьшие значения были в группе 60-64 лет (1,1%). У женщин 40-44 лет низкая МТ встречалась в 3,1% случаев, в интервале от 45 до 59 лет отмечалось снижение данного показателя, но с 60 лет – вновь увеличения процента лиц с низкой МТ. У мужчин частота низкой МТ была максимальной в группе 55-59 (2,4%).

3.3.1. Межрегиональные различия клинических факторов риска остеопорозных переломов

АР переломов, определяемый с помощью калькулятора FRAX[®], зависит от уровня ФР, заложенных в калькулятор, следовательно межрегиональные различия в частоте ФР могут влиять на средние значения этого показателя в регионе. В таблице 9 представлены данные распространенности ФР ОПП в исследуемой выборке в зависимости от региона проживания.

Таблица 9 – Распространенность ФР ОПП у мужчин и женщин в зависимости от географии города (%)

Город	Пол	ИМТ < 20 кг/м ²	РА	ПБ у родителей	Предшествующие ОПП	Причины вторичного ОП	ГК	Алкоголь	Курение
Вологда	В	2,4	2,7***	5,6**	21,8***	19,1**	2,0*	1,7	25,0**
	М	3,2*	1,4***	4,7	25,2***	2,7*	0,9	2,7	36,3*
	Ж	1,7	3,6***	6,3**	18,9***	32,1***	3,0*	1,0	13,9***
Иваново	В	1,1	2,5**	7,0**	10,4**	11,6*	5,0**	4,8**	13,5
	М	0,2	2,5	9,6*	10,7	1,3***	2,7*	9,8***	30,6
	Ж	1,5	3,4***	5,7***	10,3***	15,0*	3,4**	2,5	9,0
Волгоград	В	2,1	2,2*	5,7***	10,8***	17,3*	3,0*	1,8	15,6*
	М	2,3	1,3*	6,6*	20,3***	3,9**	2,5	3,8	42,7*
	Ж	2,0	3,8**	5,8***	15,9***	22,8	3,2*	1,1	5,7
Владикавказ	В	2,2	3,0***	10,5***	18,8***	28,8***	7,5**	1,2	12,5*
	М	1,1	1,7***	8,7***	21,9***	13,2	5,8	2,9	41,1*
	Ж	2,5	3,5***	13,5***	16,6***	35,5***	8,4***	0,5*	2,9 **
Тюмень	В	1,2	1,9	2,0	4,8	11,5	0,8	2,4	11,2
	М	0,7	0,9	1,6	7,1	1,5	0,8	3,5	27,4
	Ж	1,4	3,0	2,1	4,5	14,9	0,8	2,0	5,1
Кемерово	В	2,0	4,5**	5,5***	15,9***	22,0***	2,6*	6,5**	28,6**
	М	2,2	3,4	7,2*	19,2***	4,5*	2,2	11,9***	45,9**
	Ж	1,8	4,5***	5,1***	13,4***	34,2***	2,9*	2,3	14,6***
Красноярск	В	1,7	3,2	3,6	11,2	20,5	2,1	1,6	18,4
	М	4,1*	3,2	3,6	7,9	1,7	0,9	1,7	34,7
	Ж	1,3	3,2*	3,6	12,1	28,3	2,5	1,6	11,7**
Владивосток	В	1,7	2,9***	5,8*	17,3***	15,5*	6,3**	2,3	23,2*
	М	1,5	1,7***	7,1*	15,7*	3,2*	1,1	4,1	24,0*
	Ж	1,7	3,5***	5,2*	20,6***	23,1*	11,0***	1,4	21,6***

Примечание. Статистическая достоверность различий между распространенностью ФР в разных городах РФ и в Тюмени: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, *** - $p < 0,0001$;

В – все, М – мужчины, Ж – женщины

Отмечено, что распространенность предшествующих низкотравматичных переломов, являющихся важнейшим компонентом риска ОПП, значительно варьировала в разных городах – от 4,8% в Тюмени до 21,8% в Вологде. У мужчин предшествующие переломы встречались с частотой 7,1 – 25,2% (Тюмень – Вологда), у женщин – 4,5 – 20,6% (Тюмень – Владивосток). Только в двух городах распространенность перенесенных переломов была выше у женщин, чем у мужчин: во Владивостоке (у мужчин 15,7%, у женщин 20,6%) и в Красноярске (у мужчин 7,9%, у женщин 12,1%). Распространенность предшествующих переломов менялась в зависимости от географии города: частота переломов была выше в крайнем северном из обследуемых городов (г. Вологда) и значимо меньше – в южной точке (г. Владикавказ) (21,8% vs 18,8% соответственно), но плавного снижения частоты переломов от северной широты к южной не выявлено, что демонстрирует небольшой вклад климатических и географических условий в риск переломов.

Другой ФР – ПБ у родителей, расцениваемый как отягощенная наследственность по переломам, наиболее часто выявлялся на юге страны – во Владикавказе (10,5%), в сравнении с таковым в Тюмени (2,0%), $p < 0,0001$. В Волгограде, Иваново, Кемерово и Владивостоке фактор наследственности чаще встречался у мужчин, в Вологде, Тюмени и Владикавказе – у женщин, а в Красноярске – с одинаковой частотой у мужчин и у женщин.

Наиболее высокая распространенность РА отмечена в Кемерово (4,5%), наименьшая – в Тюмени (1,9%), $p < 0,001$. В остальных обследуемых городах показатели РА распределились относительно равномерно как у мужчин, так и у женщин, и во всех городах были выше у женщин.

Наибольшая доля лиц, принимающих ГК, регистрировалась во Владикавказе (7,5%), наименьшая – в Тюмени (0,8%), $p < 0,001$. Частота приема ГК у женщин варьировала от 0,8% в Тюмени до 11,0% во Владивостоке, у мужчин – от 0,8% в Тюмени до 5,8% во Владикавказе. У женщин данный показатель был выше, чем у мужчин во всех городах, за исключением Тюмени, где распределение было равномерным у мужчин и у женщин.

Заболевания, вызывающие вторичный ОП, чаще встречались у жителей Владикавказа (28,8%). В других городах распространенность причин вторичного ОП колебалась от 22,0% в Кемерово до 11,5% в Тюмени и 11,6% в Иваново.

Распространенность причин вторичного ОП у мужчин менялась от 1,3% в Иваново и 1,5% в Тюмени до 13,2% во Владикавказе, у женщин – от 15,0% в Иваново и 14,9% Тюмени до 35,5% во Владикавказе. Во всех городах распространенность причин вторичного ОП была выше у женщин.

Достоверных различий в распространенности низкой МТ в общей выборке и в отдельных городах не наблюдалось. У мужчин низкая МТ чаще встречалась в городах Вологда и Красноярск и достигала 4,1%, у женщин не было отмечено зависимости ИМТ менее 20 кг/м² от географии города.

В изучаемых городах распространенность курения имела широкий диапазон – от 11,2% в Тюмени до 28,6% в Кемерово. У мужчин распространенность курения варьировала от 24% во Владивостоке до 45,9% в Кемерово, у женщин – от 2,9% во Владикавказе до 21,6% во Владивостоке. Во всех городах мужчины курили чаще, чем женщины. Наиболее существенные различия в частоте курения были обнаружены у женщин. В крупных северных и восточных городах, таких как Вологда, Кемерово, Владивосток, наблюдалась тенденция к более высокой распространенности курения женщин до 21,6%, в то время как во Владикавказе определялась низкая частота курения (2,9%).

Наибольший процент лиц, злоупотребляющих алкоголем, регистрировался в Кемерово (6,5%) и Иваново (4,8%), наименьший – во Владикавказе (1,2%). Во всех городах частота избыточного потребления алкоголя ожидаемо была выше среди мужчин, в сравнении с женщинами. Существенная географическая вариабельность показателей избыточного потребления алкоголя наблюдалась преимущественно у мужчин. Распространенность избыточного потребления алкоголя у мужчин варьировала от 11,9% в Кемерово до 1,7% в Красноярске. У женщин выраженных различий в частоте данного ФР не наблюдалось.

Таким образом, в исследовании отмечена значительная географическая вариабельность клинических ФР ОПП, главным образом предшествующих переломов, заболеваний, вызывающих вторичный ОП, и поведенческих ФР. Распространенность таких ФР как предшествующие переломы, курение и избыточное потребление алкоголя была выше у мужчин, чем у женщин независимо от региона. У женщин чаще встречались заболевания, вызывающие вторичный ОП, РА, прием ГК, наличие переломов в семейном анамнезе. Распространенность низкоэнергетических переломов у

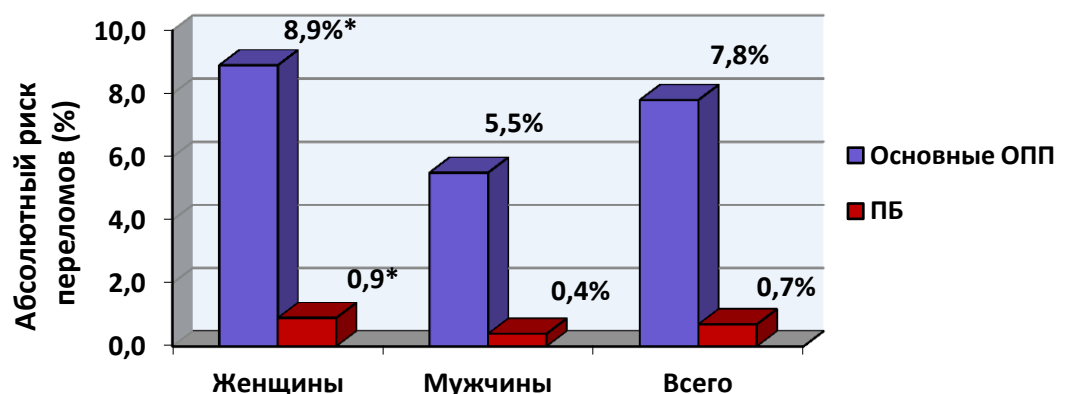
населения меняется в зависимости от географии города и несколько выше на северо-западе страны (г. Вологда) по сравнению с югом и Дальним Востоком (г. Владикавказ, г. Владивосток), но градиента между городами не отмечается, что демонстрирует небольшой вклад географических особенностей региона в риск переломов. Наиболее низкая распространенность большинства ФР ОПП отмечена в самом благополучном по базовым экономическим характеристикам из исследуемых городе – в Тюмени. Вероятно, социально-экономические условия или, скорее, сочетание различных факторов играют бóльшую роль в формировании риска переломов, нежели географические характеристики региона.

3.4. Оценка абсолютного риска остеопорозных переломов с помощью калькулятора FRAX®

3.4.1. Распределение абсолютного риска основных остеопорозных переломов и переломов бедра в зависимости от возраста и пола

Для оценки АР основных ОПП и ПБ без учета данных ДРА (МПК) была использована российская модель FRAX®, что позволило широко применить метод в регионах, недостаточно обеспеченных денситометрическим оборудованием, и провести апробацию российской модели FRAX® на популяционном уровне.

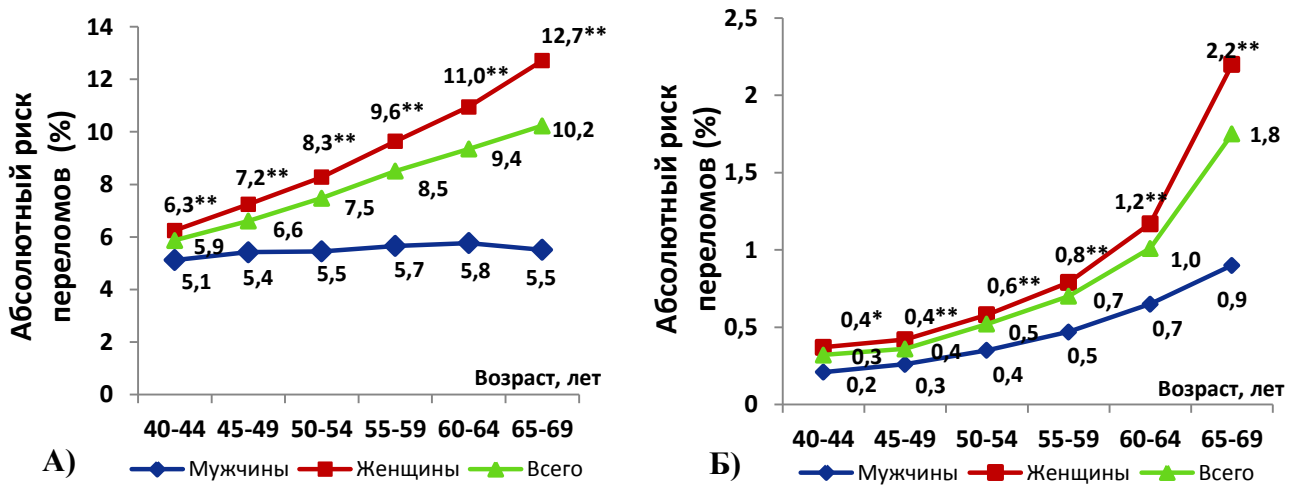
В общей выборке (n=9143) выявлены умеренные риски переломов: средний АР основных ОПП составил 7,8% ПБ – 0,7%, и у женщин был достоверно выше, чем у мужчин (p<0,0001) (рисунок 11).



*Примечание. Статистическая достоверность различий между мужчинами и женщинами: * - p<0,0001*

Рисунок 11 – Средние значения АР основных ОПП и ПБ в зависимости от пола

Распределение АР ОПП в зависимости от возраста было следующим (рисунок 12).



Примечание. Статистическая достоверность различий между мужчинами и женщинами:

* - $p < 0,001$, ** $p < 0,0001$

Рисунок 12 – Средние значения АР основных ОПП (А) и ПБ (Б) в зависимости от возраста и пола

Отмечался постепенный рост среднего АР основных ОПП с возрастом с 5,9% в группе 40-44 года до 10,2% в группе 65-69 лет в общей выборке ($p < 0,0001$). Риск основных ОПП увеличивался к 70 годам у женщин в 2 раза ($p < 0,0001$), у мужчин в 1,2 раза ($p < 0,05$). Если у женщин средний риск переломов неуклонно увеличивался с возрастом, то у мужчин наиболее высокий риск переломов отмечался в возрасте 60-64 года и затем имел тенденцию к снижению (рисунок 12А). Похожая закономерность прослеживалась и в отношении АР ПБ. Выявлено увеличение среднего АР ПБ с возрастом с 0,3% в группе 40-44 лет до 1,8% в группе 65-69 лет в общей выборке ($p < 0,0001$). У женщин данный показатель резко возрастал после 60 лет, в то время как линия тренда у мужчин была более пологая. Риск ПБ от 40 к 70 годам увеличивался в 5,5 раз у женщин ($p < 0,0001$) и 4,5 раза у мужчин ($p < 0,0001$) (рисунок 12Б). Таким образом, у женщин средний АР как основных ОПП, так и ПБ был достоверно выше во всех возрастных группах в сравнении с мужчинами и нарастал быстрее с возрастом.

3.4.2. Межрегиональные различия абсолютного риска основных остеопорозных переломов и переломов бедра

Особенности распространенности АР основных ОПП и ПБ в зависимости от географии города представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение средних значений АР основных ОПП и ПБ у мужчин и женщин в городах РФ

	Города РФ							
	Вологда (59,2239° с.ш./ 39,884° в.д.)	Влади- восток (43,1056° с.ш./ 131,874° в.д.)	Влади- кавказ (43,0367° с.ш./ 44,6678° в.д.)	Кеме- рово (55,333° с.ш./ 86,0833° в.д.)	Волгог- рад (48,719° с.ш./ 44,5018° в.д.)	Ивано- во (56,997° с.ш./ 40,9714° в.д.)	Крас- ноярск (56,0184° с.ш./ 92,8672° в.д.)	Тюмень (57,1522° с.ш./ 65,5272° в.д.)
Женщины (n)	533	1000	1156	643	781	912	333	966
Ср.10-летняя вероятность основных ОПП, %	10,04***	9,52***	9,81***	9,37***	9,16***	8,92***	8,54*	7,73
Ср.10-летняя вероятность ПБ, %	1,05***	1,03***	0,95***	0,97***	0,92***	0,86***	0,84*	0,71
Мужчины (n)	443	382	465	438	316	397	65	313
Ср.10-летняя вероятность основных ОПП, %	5,96***	5,94***	5,36**	5,58***	5,54***	5,15*	4,81	4,69
Ср.10-летняя вероятность ПБ, %	0,56***	0,52***	0,43*	0,47***	0,48***	0,42	0,41	0,37
Всего(n)	976	1382	1621	1081	1097	1309	398	1279
Ср.10-летняя вероятность основных ОПП, %	8,15***	7,95***	7,72***	7,58***	7,47***	7,12**	7,08	6,66
Ср.10-летняя вероятность ПБ, %	0,80***	0,77***	0,70***	0,72***	0,70***	0,64**	0,62	0,54

Примечание. Статистическая достоверность различий между показателями различных городов по сравнению с г. Тюмень: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, *** - $p < 0,0001$;
с.ш. – северная широта, в.д. – восточная долгота

Самые высокие показатели среднего АР основных ОПП и ПБ, как у мужчин, так и у женщин, регистрировались в г. Вологда, а самые низкие значения, как и большинства

ФР ОПП, были отмечены в г. Тюмень независимо от пола. АР основных ОПП и ПБ во всех городах был выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,001$).

АР основных ОПП и ПБ значимо менялся в зависимости от географии города и был выше в северной точке – в Вологде по сравнению с южной – во Владикавказе (8,15% vs 7,72%, $p < 0,05$ и 0,8% vs 0,7%, $p < 0,05$), но градиента от северной широты к южной не наблюдалось. Между крайними городами на западе и востоке достоверной разницы в риске основных ОПП и ПБ выявлено не было.

3.4.3. Распределение категорий абсолютного риска основных остеопорозных переломов среди городского населения РФ

В рамках данного исследования ДРА, позволяющая оценить состояние костной массы, не предусмотрена и не проводилась, и АР ОПП (FRAX[®]) рассчитывался без учета данных МПК. В связи с этим для стратификации риска ОПП применялся график ПТВ, в котором не предусмотрена дополнительная оценка МПК.

В соответствии с данным ПТВ, в общей выборке ($n=9143$) доля лиц с высоким АР основных ОПП составила 7% ($n=640$), причем среди них женщин было значимо больше, чем мужчин (8,9% vs 1,7%, $p < 0,05$). Остальные участники исследования ($n=8503$) были отнесены к категории низкого риска основных ОПП.

В таблице 11 представлены данные распространенности высокого АР основных ОПП у мужчин и женщин в зависимости от географии города.

Наименьшее число женщин с высоким риском основных ОПП было отмечено в Тюмени (4%), во всех остальных городах доля женщин с высоким риском основных ОПП была достоверно выше. Среди мужчин не было отмечено значимых межрегиональных различий в частоте высокого риска основных ОПП.

Таблица 11 – Распределение женщин и мужчин с высоким риском основных ОПП в городах РФ

Город РФ	Женщины			Мужчины		
	Доля лиц с высоким риском основных ОПП (%)	p	ОШ (ДИ 95%)	Доля лиц с высоким риском основных ОПП (%)	p	ОШ (ДИ 95%)
Вологда	13,9	0,0001	4,5 (2,9-7,0)	1,9	н/д	6,5 (0,8-51,8)
Владикавказ	12,7	0,0001	4,0 (2,7-6,0)	2,0	н/д	7,0 (0,9-55,1)
Владивосток	12,2	0,0001	3,8 (2,5-5,7)	2,4	0,05	8,5 (1,1-66,6)
Кемерово	11,8	0,0001	3,6 (2,3-5,6)	2,5	0,05	8,4 (1,1-65,0)
Волгоград	8,8	0,001	2,5 (1,6-3,9)	1,2	н/д	4,4 (0,5-39,2)
Иваново	8,0	0,05	2,2 (1,4-3,5)	0	н/д	1,5 (0,1-16,2)
Красноярск	7,6	0,05	2,1 (1,2-3,7)	0	н/д	0,0 (0,0-999,0)
Тюмень	4	-	-	0	-	-

Примечание. p – статистическая достоверность различий между показателями различных городов по сравнению с г. Тюмень; н/д – не достоверно; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов

Доля лиц, имевших в анамнезе низкоэнергетические переломы (лица с заведомо высоким риском переломов), составила 15,2% (1211 респондентов, 438 мужчин и 773 женщины), из них, согласно графику, определяющему ПТВ в РФ, в категорию высокого риска были распределены 30,6% респондентов (371 человек), а в категорию низкого риска – 69,4% респондентов (840 человек), что свидетельствовало о низкой прогностической значимости метода, по-видимому, связанной с завышенным ПТВ. Также небольшую долю респондентов с высоким риском основных ОПП можно объяснить возрастными ограничениями выборки до 70 лет, поскольку именно у лиц старше 70 лет значительно возрастает риск переломов.

Учитывая несовершенство FRAX[®], как любой математической модели, и недостаточную прогностическую значимость ПТВ, в группу пациентов, отнесенных к высокому риску переломов в соответствии с ПТВ (7%), были включены лица с предшествующими низкоэнергетическими переломами, но которые были распределены в зону ниже пороговой кривой ПТВ (9,2%). Такие пациенты, согласно многим современным европейским, американским и отечественным клиническим рекомендациям, являются кандидатами для назначения антиостеопорозной терапии. Таким образом, доля лиц с высоким риском основных ОПП, которым требуется назначение специфической терапии для профилактики первого или последующего перелома, составила 16,2% (n = 1480) от общей выборки.

Очевидно, что, как и для ССР, на формирование АР переломов оказывает большее влияние сочетание различных факторов, в том числе образа жизни населения, ФР, являющихся компонентами риска, на которые в свою очередь влияют социально-экономические, этнические, культурные особенности и множество других факторов, нежели просто географическое положение города. Тем не менее, нами были проанализированы связи АР переломов с географическими характеристиками городов, чтобы понять существуют ли вообще межрегиональные различия АР ОПП.

В корреляционном анализе были выявлены достоверные корреляционные связи между АР переломов и географическими показателями: АР основных ОПП с С.Ш. – $r = 0,03$, $p < 0,001$, с В.Д. – $r = -0,02$, $p < 0,05$; АР ПБ с С.Ш. – $r = 0,02$, $p < 0,05$, с В.Д. – $r = -0,02$, $p < 0,05$.

Был проведен сравнительный межгрупповой анализ респондентов с разными категориями АР (FRAX[®]) основных ОПП и ПБ, в частности, при отрезных значениях низкого и высокого риска. Для этого в зависимости от степени АР ОПП респонденты были условно поделены на группы, где низкая градация АР основных ОПП составила $<5\%$, АР ПБ – $<0,5\%$, а высокая градация АР основных ОПП была $\geq 20\%$, АР ПБ – $\geq 2\%$ (таблица 12).

Таблица 12 – Связь градаций АР переломов с географическими характеристиками регионов

Факт проживания пациента:	FRAX [®] основных ОПП			FRAX [®] ПБ		
	$<5\%$	$\geq 20\%$	p	$<0,5\%$	$\geq 2\%$	p
севернее 45° с.ш.	69,45%	72,2%	н/д	68,35%	70,81%	н/д
севернее 50° с.ш.	49,67%	59,95%	0,001	50,27%	59,17%	0,05
севернее 55,5° с.ш.	40,97%	45,81%	н/д	39,82%	44,79%	н/д
севернее 56,5° с.ш.	30,02%	39,84%	0,05	33,96%	39,08%	н/д
севернее 57° с.ш.	17,67%	25,2%	0,04	20,85%	28,33%	0,05
Факт проживания пациента:	FRAX [®] основных ОПП			FRAX [®] ПБ		
	$<5\%$	$\geq 20\%$	p	$<0,5\%$	$\geq 2\%$	p
восточнее 43° в.д.	70,41%	76,29%	0,05	73,55%	73,61%	н/д
восточнее 44,5° в.д.	63,6%	66,81%	н/д	62,02%	62,23%	н/д
восточнее 65° в.д.	38,79%	43,49%	н/д	42,25%	44,86%	н/д
восточнее 85° в.д.	27,88%	34,19%	0,05	29,82%	36,04%	0,05
восточнее 90° в.д.	16,68%	20,69%	н/д	17,84%	22,18%	н/д

Примечание. p – достоверность, н/д – не достоверно, с.ш. – северная широта, в.д. – восточная долгота

Данный анализ показал, что в группе респондентов с высоким АР как основных ОПП, так и ПБ, факт проживания в более северных широтах подтверждался значимо чаще, чем у лиц с низкими рисками переломов. Напротив, в группе участников с низким риском как основных ОПП, так и ПБ, большая часть из них проживала в южных областях, но данные ассоциации сохранялись преимущественно на уровне тенденций.

Похожая тенденция была отмечена при анализе АР ОПП в направлении с запада на восток. В группах респондентов с высокими рисками переломов, как основных, так и бедра, в сравнении с лицами с низкими рисками переломов, факт проживания в более западных координатах регистрировался чаще, но не достигал достоверности.

При обратном анализе отмечено, что в городах, расположенных севернее отрезной точки 50° С.Ш., высокие АР как основных ОПП ($\geq 20\%$), так и ПБ ($\geq 2\%$), встречались достоверно чаще, чем в городах, расположенных южнее (6,45% vs 2,0%, $p < 0,05$; 5,68% vs 2,87%, $p < 0,05$, соответственно). При прослеживании АР ОПП с запада на восток, в городах, расположенных западнее меридиана 85° В.Д., частота высокого АР переломов, как основных, так и бедра, была выше, в сравнении с городами более восточных координат, но эта зависимость определялась на уровне тенденций (2,9% vs 2,1%, $p = 0,2$; 5,7% vs 4,2%, $p = 0,1$, соответственно).

3.4.4. Оценка связи абсолютного риска остеопорозных переломов с показателями благосостояния населения в разных городах РФ

Аналогично с суммарным ССР была проведена оценка связи АР ОПП не только с географическими показателями регионов, но и с некоторыми базовыми экономическими характеристиками регионов (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение АР переломов в зависимости от благосостояния населения в разных городах РФ

Город	ВРП на 1 жителя, руб.	СДД, руб.	ОМС, руб.	Ср. АР основных ОПП (%)	Ср. АР ПБ (%)	Доля лиц с высоким АР основных ОПП (%)
Тюмень (без автономных округов)	604 921,2	24 731,3	12782,87	6,66	0,54	8,2
Красноярск	441 084,9	24 921,7	11 915	7,08	0,62	8,7
Владивосток	297 224,3	24 342,5	10 459,34	7,95	0,77	16,6
Вологда	289 782,8	20 513,2	8 451	8,15	0,8	17,4
Кемерово	243 932,3	19 697,4	9 050,3	7,58	0,72	15,9
Волгоград	235 814,1	17 589,6	7 234,9	7,47	0,7	11,3
Владикавказ	168 268,3	17 788,1	7 595,7	7,72	0,7	9,9
Иваново	151 263,6	18 123,2	7 903,7	7,12	0,64	9,2

В городах с наиболее благоприятной экономической ситуацией и лучшим обеспечением бесплатной медицинской помощью (г. Тюмень и г. Красноярск) выявлялись наименьшие значения среднего АР как основных ОПП, так и ПБ. Кроме того, в этих же городах регистрировалась наименьшая доля лиц с высоким риском низкоэнергетических переломов.

В корреляционном анализе выявлены достаточно высокие обратные коэффициенты корреляции между ВРП и СДД со средним АР основных ОПП и ПБ, но они не достигали достоверности из-за небольшого количества регионов, включенных в исследование. Однако, при исследовании этих же экономических показателей, включая ОМС, с индивидуальным АР основных ОПП и ПБ каждого участника была получена высоко достоверная обратная корреляционная связь независимо от пола (таблица 14).

Таблица 14 – Корреляции АР ОПП с показателями благосостояния населения

	ВРП, руб.		СДД, руб.		ОМС, руб.	
	г	р	г	р	г	р
Средний АР основных ОПП, % (n=8)	-0,48	0,19	-0,49	0,18	-	-
Средний АР ПБ, % (n=8)	-0,44	0,24	-0,46	0,21	-	-
Индивидуальный АР основных ОПП, % (n=9143)	-0,05	0,0001	-0,06	0,0001	-0,07	0,0001
Индивидуальный АР ПБ, % (n=9143)	-0,02	0,05	-0,03	0,002	-0,05	0,0001

Примечание. г – коэффициент корреляции, р – достоверность

Для обнаружения независимой связи АР переломов с географическими и экономическими показателями был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, где зависимой переменной был АР ОПП, а в качестве объясняющих переменных выступали С.Ш. и В.Д. городов, ВРП, СДД и ОМС. По данным анализа взаимосвязь АР как основных ОПП, так и ПБ, со всеми изучаемыми показателями благосостояния населения (ВРП, СДД, ОМС) оставалась высоко достоверной. Достоверность связи АР основных ОПП подтвердились только с одним географическим показателем – С.Ш. городов, а ассоциации АР ПБ ни с одним географическим показателем (таблица 15).

Таблица 15 – Взаимосвязь АР переломов с географическими и экономическими показателями по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Предиктор	АР основных ОПП – зависимая переменная		АР ПБ – зависимая переменная	
	β	p	β	p
Intercep	-8,1190	0,01	-0,5721	0,01
С.Ш. (°)	0,0399	0,0001	0,0039	н/д
В.Д. (°)	-0,0002	н/д	-0,0009	н/д
ВРП (руб.)	-0,0002	0,04	-0,00002	0,05
СДД (руб.)	-0,0003	0,0001	-0,00005	0,0001
ОМС (руб.)	-0,0004	0,0001	-0,00009	0,0001

Примечание. β – коэффициент регрессии, p – достоверность, н/д – не достоверно

В логистическом регрессионном анализе в модели, составленной в отношении прогнозирования повышенного АР основных ОПП $\geq 10\%$, в роли влияющих географических и экономических факторов выступали следующие бинарные показатели: факт проживания севернее параллели 50° С.Ш., факт проживания восточнее меридиана 85° В.Д., ВРП на душу населения менее 250 тыс. руб., СДД менее 20 тыс. руб., подушевой норматив ОМС менее 10 тыс. руб. Аналогичные факторы использовались в модели, где в качестве зависимой переменной принят повышенный АР ПБ $\geq 1\%$ (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты логистического регрессионного анализа, где повышенный АР основных ОПП $\geq 10\%$ и АР ПБ $\geq 1\%$ – зависимые переменные

Модель 1. АР основных ОПП $\geq 10\%$ – зависимая переменная			
Объясняющие переменные: факт проживания севернее параллели 50° С.Ш., факт проживания восточнее меридиана 85° В.Д., ВРП на душу населения менее 250 тыс. руб., СДД менее 20 тыс. руб., подушевой норматив ОМС менее 10 тыс. руб.			
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	χ^2 статистики Вальда	p
ВРП	0,58±0,11	27,77	0,0001
СДД	0,66±0,11	36,41	0,0001
ОМС	0,81±0,12	47,38	0,0001
Модель 2. АР ПБ $\geq 1\%$ – зависимая переменная			
Объясняющие переменные: факт проживания севернее параллели 50° С.Ш., факт проживания восточнее меридиана 85° В.Д., ВРП на душу населения менее 250 тыс. руб., СДД менее 20 тыс. руб., подушевой норматив ОМС менее 10 тыс. руб.			
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	χ^2 статистики Вальда	p
ВРП	0,65±0,11	33,32	0,0001
СДД	0,67±0,12	35,52	0,0001
ОМС	0,75±0,12	40,67	0,0001

Примечание. β – коэффициент регрессии, S.E. – стандартная ошибка, p – достоверность

В результате логистического регрессионного анализа была подтверждена независимость связи АР переломов с экономическими показателями, значимыми предикторами повышения АР переломов являются относительно низкие экономические показатели. В то время как самостоятельная роль географических факторов (С.Ш. и В.Д.) в формировании риска переломов не выявлена.

Таким образом, в результате комплексной оценки АР ОПП показано, что в общей выборке более 15% городских жителей РФ имели высокий риск переломов. Риски переломов увеличивались с возрастом у мужчин и у женщин, но с разной скоростью. У женщин АР как основных ОПП, так и ПБ был выше, чем у мужчин независимо от возраста и преобладал во всех городах. Выявлена межрегиональная неоднородность АР ОПП, но, несмотря на это, весомого вклада географических условий региона в риск переломов, как и для ФР ОПП, проследить не удалось. В тоже время с помощью различных статистических методов продемонстрирован значимый независимый вклад социально-экономических условий региона и уровня благосостояния населения в

формирование AP ОПП. Также показано, что принятый на сегодняшний день ПТВ в РФ обладает невысокой прогностической значимостью и не совсем удовлетворяет клиническим требованиям и рекомендациям по лечению ОП и профилактике переломов.

3.5. Ассоциации суммарного ССР с абсолютным риском остеопорозных переломов

Анализ ассоциаций суммарного ССР (SCORE) и AP ОПП (FRAX[®]) проведен у лиц в возрасте до 65 лет (n=8567), поскольку в данной работе используется шкала SCORE для возрастного диапазона от 40 до 65 лет.

Распределение категорий суммарного ССР у женщин и мужчин с высоким AP ОПП представлено на рисунке 13. Продемонстрировано, что у женщин с высоким AP ОПП достоверно чаще ($p<0,001$) встречался высокий и очень высокий ССР (60%), умеренный и низкий ССР наблюдался в 35% и 5% случаев соответственно. У мужчин с высоким AP ОПП также достоверно чаще ($p<0,001$) отмечался высокий и очень высокий ССР (64,5%), умеренный ССР – в 35,5% случаев, низкий ССР не встречался.

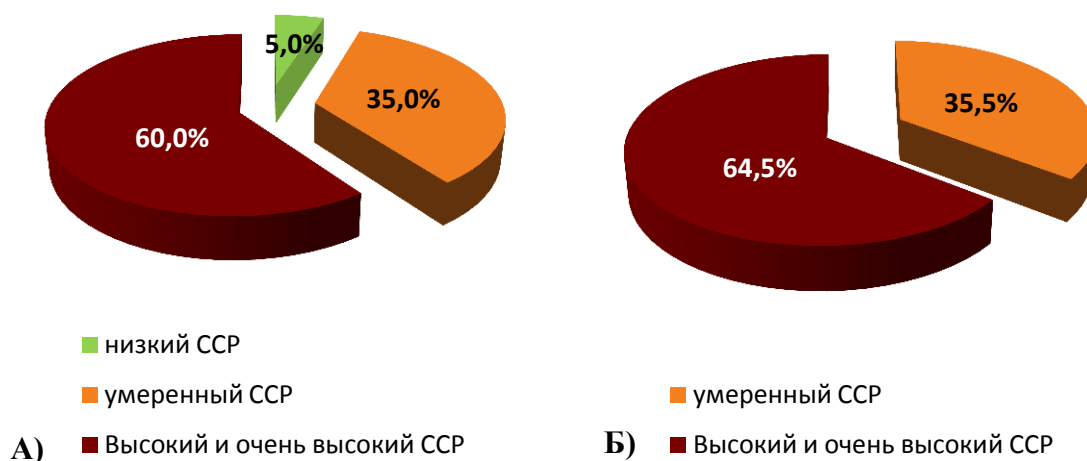


Рисунок 13 – Распределение суммарного ССР у женщин (А) и мужчин (Б) с высоким AP ОПП

В корреляционном анализе получена умеренная и сильная положительная связь суммарного ССР как с AP основных ОПП, так и с AP ПБ, причем наиболее высокие коэффициенты корреляции отмечены с AP ПБ как у мужчин, так и у женщин (таблица 17).

Таблица 17 – Корреляции суммарного ССР с АР ОПП у женщин и мужчин

	Суммарный ССР, %					
	женщины	r	p	мужчины	r	p
АР основных ОПП, %			0,48		0,0001	
АР ПБ, %		0,55	0,0001		0,62	0,0001

Примечание. r – коэффициент корреляции, p – достоверность

Таким образом в данном исследовании, выполненном на случайной представительной выборке городского населения РФ, показано, что риск переломов, определяемый с помощью алгоритма FRAX[®], позитивно коррелирует с суммарным ССР (SCORE) как у мужчин, так и у женщин.

3.6. Абсолютный риск остеопорозных переломов (FRAX[®]) и сопутствующие ХНИЗ

В рамках данной работы помимо ССЗ, была изучена распространенность и проведен анализ ассоциаций АР ОПП со следующими ХНИЗ: СД, хронического бронхита, язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, остеохондроза/спондилоартроза, тревоги/депрессии.

3.6.1. Распространенность сопутствующих ХНИЗ среди городского населения РФ

Распространенность исследуемых ХНИЗ среди городского населения РФ составила 24,6% в общей выборке (22,5% у мужчин и 25,3% у женщин), т.е. у каждого четвертого участника встречалось хотя бы одно из заболеваний. Примечательно, что сочетание большого количества заболеваний (4 и более) встречалось почти с такой же частотой – 22,7% в общей выборке (21,2% у мужчин и 23,5% у женщин). Вероятность выявления хотя бы одного ХНИЗ к 70 годам увеличивалась в 2 раза, а четырех и более ХНИЗ – в 1,8 раза как у мужчин, так и у женщин. В общей выборке число пациентов, имеющих одно ХНИЗ, увеличивалось с 16,8% в группе 40-44 года до 34,8% в группе 65-69 лет (p=0,0001), четыре и более ХНИЗ – с 16,3% в группе 40-44 года до 29,7% в группе 65-69 лет (p=0,0001). У женщин данные показатели были выше во всех возрастных группах в сравнении с мужчинами (таблица 18).

Таблица 18 – Распространенность ХНИЗ у городского населения РФ в зависимости от возраста и пола

Возраст, годы	Мужчины				Женщины			
	одно ХНИЗ (%)	p	четыре ХНИЗ и более (%)	p	одно ХНИЗ (%)	p	четыре ХНИЗ и более (%)	p
40-44	15,4	-	15,2	-	17,3	-	16,9	-
45-49	17,9	0,007	17,3	0,004	19,7	0,0003	19,2	0,0001
50-54	22,3	0,0001	21,2	0,0001	24,4	0,0001	23,0	0,0001
55-59	26,4	0,0001	24,2	0,0001	28,0	0,0001	25,8	0,0001
60-64	28,9	0,0001	25,9	0,0001	31,7	0,0001	28,4	0,0001
65-69	31,1	0,0001	28,1	0,0001	36,8	0,0001	30,7	0,0001

Примечание. p – статистическая достоверность различий между группой 40-44 года и другими возрастными группами

При сравнении распространенности ХНИЗ среди женщин в городах РФ самые низкие показатели отмечались в г. Тюмень, а в остальных городах распространенность ХНИЗ была достоверно выше. Среди мужчин не было отмечено значимых межрегиональных различий в распространенности ХНИЗ (таблица 19).

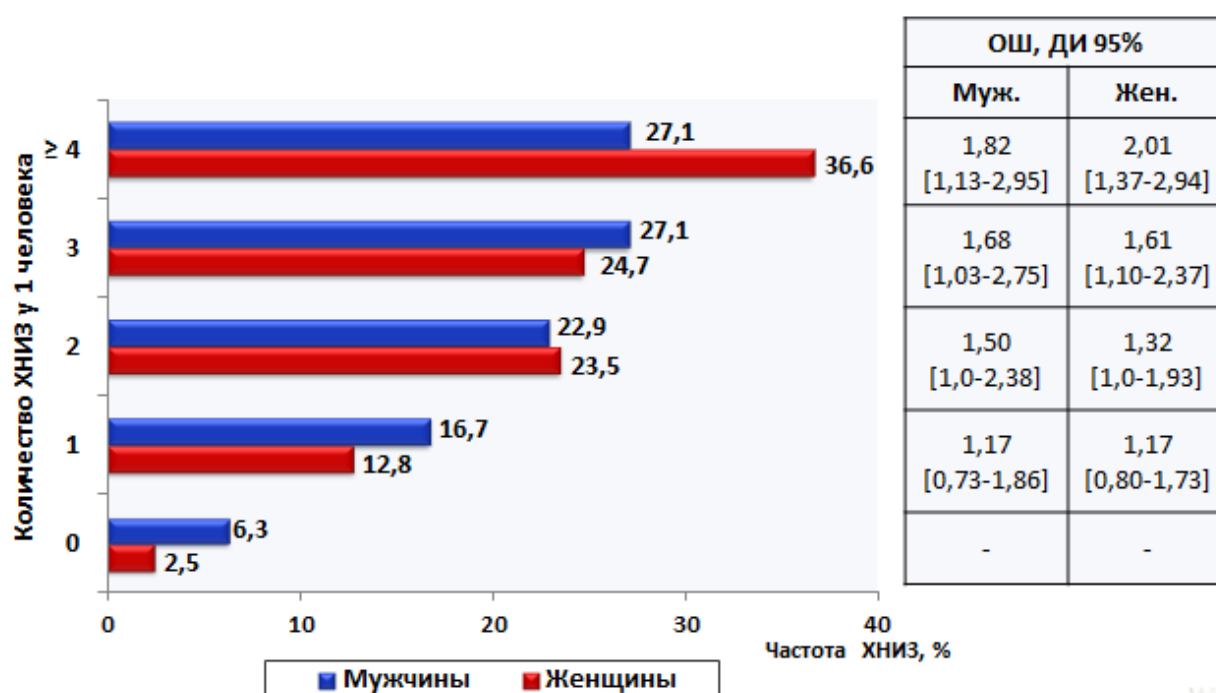
Таблица 19 – Распространенность ХНИЗ среди мужчин и женщин в городах РФ

Города РФ	Мужчины				Женщины			
	одно ХНИЗ (%)	p	четыре ХНИЗ и более (%)	p	одно ХНИЗ (%)	p	четыре ХНИЗ и более (%)	p
Вологда	21,8	н/д	20,8	н/д	25,0	0,001	23,5	0,001
Владивосток	24,6	0,05	22,3	н/д	28,1	0,0001	24,9	0,0001
Владикавказ	24,2	0,05	22,1	н/д	29,3	0,0001	25,9	0,0001
Кемерово	23,9	0,05	22,3	н/д	26,4	0,0001	24,1	0,0001
Волгоград	23,2	н/д	21,8	н/д	26,0	0,0001	23,6	0,0001
Иваново	23,5	н/д	21,8	н/д	25,6	0,0001	23,8	0,0001
Красноярск	25,9	0,05	23,9	0,05	27,7	0,0001	24,8	0,0001
Тюмень	21,8	-	20,8	-	22,4	-	21,3	-

Примечание. p – статистическая достоверность различий между показателями, зарегистрированными в различных городах, по сравнению с г. Тюмень; н/д – не достоверно

3.6.2. Анализ ассоциаций абсолютного риска остеопорозных переломов с сопутствующими ХНИЗ у городского населения РФ

Распределение заболеваний у лиц с высоким АР переломов представлено на рисунке 14. Только у 6,3% мужчин и 2,5% женщин с высоким риском переломов отсутствовали сопутствующие ХНИЗ, а у подавляющего большинства участников диагностировали хотя бы одно заболевание. Более того, было отмечено накопление заболеваний и выявление множественной патологии при высоком риске переломов. С поправкой на возраст и город шанс выявления четырех и более заболеваний при высоком АР переломов увеличивался в 1,8 раза у мужчин, и в 2 раза у женщин.



Примечание. ОШ - отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Рисунок 14 – Частота ХНИЗ у мужчин и женщин с высоким АР переломов

У женщин с высоким АР переломов все ССЗ (ИБС, ИМ, инсульта, НРС), за исключением АГ, встречались достоверно чаще, чем у женщин с низким риском. АГ одинаково часто встречалась у женщин с высоким и низким риском ОПП. Другие ХНИЗ (СД, остеохондроз, хронический бронхит, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, тревога, депрессия), аналогично ССЗ-АС, у женщин ассоциировались с высоким риском переломов. В свою очередь, у мужчин с высоким риском переломов ССЗ и другие ХНИЗ встречались чаще, чем при низком риске,

однако, только для тревоги и депрессии были выявлены значимые различия (Таблица 20).

Таблица 20 – Частота ССЗ и других ХНИЗ у мужчин и женщин в зависимости от категории АР переломов

ХНИЗ	Мужчины				Женщины			
	Распространенность, %			р	Распространенность, %			Р
	общая, %	низкий риск, %	высокий риск, %		общая, %	низкий риск, %	высокий риск, %	
АГ	63,6	63,2	66,0	0,2	62,6	62,1	64,9	0,1
ИБС	17,3	16,8	20,2	0,08	19,1	18,4	23,4	0,001
ИМ	5,6	5,3	7,6	0,06	1,5	1,4	2,4	0,02
НРС	19,2	19,0	25,0	0,3	26,6	25,3	40,1	0,001
Инсульт	3,0	2,9	4,0	0,2	2,5	1,5	3,8	0,05
СД	5,4	4,9	5,5	0,5	6,3	5,8	8,8	0,001
Остеохондроз	65,4	65,0	67,3	0,3	78,5	78,0	81,2	0,02
Хр. бронхит	14,5	14,2	16,2	0,2	16,8	15,7	22,7	0,001
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК	18,3	18,2	19,1	0,6	14,3	13,6	17,9	0,001
Тревога	10,8	10,2	13,7	0,03	24,7	23,2	33,1	0,001
Депрессия	7,8	7,3	10,5	0,02	13,8	13,4	15,7	0,01

Примечание: р – статистическая достоверность различий между показателями низкого и высокого АР переломов

Таким образом отмечена высокая распространенность коморбидных ХНИЗ среди городского населения в разных регионах РФ, особенно среди женского населения. Было отмечено накопление заболеваний и выявление множественной патологии у лиц с высоким АР ОПП. Количество коморбидных заболеваний ожидаемо увеличивалось с возрастом, однако, при поправке на возраст, ассоциация сопутствующих заболеваний с высоким риском переломов оставалась высоко достоверной. Высокий риск переломов ассоциировался с наличием сопутствующих ССЗ-АС у женщин, в то время как у мужчин данная ассоциация определялась на уровне тенденций.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стимулом для проведения исследования послужили накопленные знания о коморбидности АС и ОП, основанные на общих механизмах патогенеза этих заболеваний, о важности ранней диагностики и прогнозировании их осложнений, а также доступность и простота методов оценки ССР и риска ОПП на популяционном уровне. В ряде предшествующих исследований изучались связи между риском переломов и ССР на уровне суррогатных маркеров: МПК и сосудистой кальцификации [3, 11, 47]. Основной целью данной работы было изучить интегральные риски (SCORE и FRAX[®]), основанные на клинических факторах, во многом общих для ССЗ-АС и ОПП. Уникальность данной работы состоит в оценке рисков осложнений бессимптомно дебютирующих и наиболее распространенных ХНИЗ с помощью электронных версий шкал SCORE и FRAX[®] в рамках тщательно спланированного эпидемиологического исследования и представлении результатов для дальнейшей разработки профилактических мер с учетом особенностей региона.

В результате проведенного исследования среди городского населения РФ в целом были выявлены умеренные риски ОПП (FRAX[®] основных ОПП – 7,8%, FRAX[®] ПБ – 0,7%) и фатальных сердечно-сосудистых осложнений (SCORE – 3,2%), и показаны возрастные и гендерные особенности распределения рисков.

АР ОПП и ССР увеличивались с возрастом как у женщин, так и у мужчин, но с разной скоростью и в разные возрастные периоды. Нарастание значений FRAX[®] и SCORE с возрастом было ожидаемым, учитывая, что возраст является значимым ФР как для ОП и ОПП, так и для ССЗ-АС и входит в оба калькулятора оценки рисков. Кроме того, с возрастом происходит накопление других важных ФР, что подтверждают данные ранее проводимых исследований.

Суммарный ССР был выше у мужчин независимо от возраста и региона проживания и опережал показатели суммарного ССР у женщин на 10 лет. Так, например, высокий ССР (SCORE $\geq 5\%$) у мужчин зафиксирован в 50 лет, а у женщин ССР достиг значений высокого риска в 60 лет. Средний показатель ССР у мужчин был в категории высокого риска (6,1%) и с 40 до 65 лет возрастал от умеренного до очень высокого, а у женщин – в категории умеренного риска (2%) и возрастал от низкого до высокого. Тренды ССР у мужчин и женщин соответствовали описанным ранее [245, 283,

284, 285]. Во многих исследованиях доказано, что ССЗ-АС у мужчин развиваются в среднем на 10 лет раньше, чем у женщин [87], в то время как у последних раньше в среднем на 10 лет манифестируют ОПП [88].

В основной части исследования ЭССЕ-РФ-I была показана динамика отдельных ФР, являющихся компонентами SCORE, в зависимости от возраста. Так, распространенность гиперхолестеринемии (уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л) увеличивалась практически в 2 раза: от 37,7% в возрастной группе 25-34 года до 74,5% среди лиц 55-64 года [286]. Средние значения САД возрастали от 121,8 мм рт.ст. в группе 25-34 года до 142,3 мм рт.ст. в группе 55-64 года [287]. Но при этом, частота курения с возрастом снижалась: с 33,2% в группе 25-34 года до 15,3% в группе 55-64 года [138].

АР как основных ОПП, так и ПБ ожидаемо был выше у женщин во всех возрастных группах и городах в сравнении с мужчинами и нарастал быстрее с возрастом, особенно риск ПБ. У мужчин же риск переломов, особенно основных ОПП, увеличивался медленно, и линии тренда были более пологие. Полученные результаты частично сопоставимы с данными других исследований отечественных авторов [34, 251], в которых также продемонстрирована возрастная зависимость АР переломов и его преобладание у женщин в сравнении с мужчинами. Так, в эпидемиологическом исследовании Лесняк О.М. и соавт. [34], проведенном в двух городах РФ, показано, что у женщин вероятность основных ОПП увеличивалась с 6,5% в возрасте 50 лет до 10% в возрасте 70 лет и достигла 14% к 80 годам, после чего снижалась, а вероятность ПБ – с 0,3% в возрасте 50 лет до 1,8% в 70 лет и в 85 лет составила 5,5%, затем снижалась. У мужчин отмечалась похожая возрастная динамика вероятности переломов, но менее выраженная по сравнению с женщинами: в 50 лет риск основных ОПП был 4,7%, а в возрасте 80 лет – лишь около 6%, риск ПБ в 50 лет – 0,2%, в 85 лет – около 3,3%. Постоянный рост риска переломов с возрастом в нашем исследовании связан с относительно «молодой» выборкой: лица 70 лет и старше не включались в исследование. С этим связаны и относительно невысокие показатели среднего АР ОПП и, особенно, ПБ в данной работе. В эпидемиологическом исследовании ОСР [251], в котором приняли участие лица 50-80+ лет, средний риск основных ОПП составил 10,2%, нарастал с возрастом и у женщин был выше во всех возрастных группах 50-59, 60-69, 70-79, 80 лет и старше (9,6; 13,2; 16,9 и 21,1% у женщин vs 6,1; 6,7; 7 и 9% у мужчин). Непрерывный рост 10-летней вероятности основных ОПП и ПБ с возрастом и снижение

риска после 80-85 лет из-за преобладания вероятности смерти над риском переломов были отмечены также в зарубежных исследованиях [239, 288]. Касательно возрастной динамики ФР ОПП, являющихся компонентами калькулятора FRAX[®], в нашей работе показано нарастание большинства из них, за исключением поведенческих ФР – курения и злоупотребления алкоголем, с возрастом. Также продемонстрировано, что все ФР (компоненты FRAX[®]), за исключением перенесенных ОПП, курения и злоупотребления алкоголем, у женщин встречались чаще, чем у мужчин. Подробнее особенности распространенности ФР ОПП будут обсуждены ниже.

Таким образом, полученные данные о возрастной зависимости и гендерных особенностях распределения АР ОПП и ССР среди российской популяции не явились исключением из общей закономерности.

Данное исследование является уникальным, так как в ранних работах исследование ССР проводили только в когортах и не сравнивали с АР переломов. В когортном исследовании, проведенном среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга (n=841, средний возраст – 54,9±8 лет) без установленного ранее ССЗ-АС, средний балл по SCORE составил 3,77±0,97 (среди участников преобладали женщины – почти 60%) [289]. В другом когортном исследовании с участием 300 пациентов с устойчивым повышением АД, впервые обратившихся на прием к врачу в первичном звене здравоохранения (г. Москва) по поводу АГ (средний возраст – 53,29±5,83 лет), без ранее установленного клинического АС, среднее значение ССР составило 5,72±4,79 (среди участников преобладали мужчины – 63%) [290].

Анализ распространенности средних значений рисков в зависимости от географии проживания выявил региональные различия в распределении как суммарного ССР, так и риска ОПП. Что предполагалось, учитывая обширную территорию РФ, этническое разнообразие и разное экономическое обеспечение регионов. Кроме того, в основной части исследования ЭССЕ-РФ-I были продемонстрированы региональная вариабельность ФР, в том числе составляющих суммарный показатель SCORE [95, 138, 286, 287], и существенные различия между регионами по показателям смертности от ССЗ-АС [291]. Вместе с тем, в ранее проведенных исследованиях в отдельных выборках российской популяции показана значимая межрегиональная неоднородность ФР ОПП [246, 249, 250], в том числе входящих в калькулятор FRAX[®].

АР основных ОПП и ПБ значимо менялся в зависимости от географии города и был выше в северной точке по сравнению с южной, но градиента от северной широты к южной не наблюдалось, что свидетельствовало о незначительном вкладе географических условий в риск переломов. Между крайними городами на западе и востоке достоверной разницы в риске ОПП выявлено не было. Примечательно, что такая же закономерность определялась и в частоте предшествующих низкотравматичных переломов, являющихся важнейшим компонентом риска ОПП. Географические показатели ассоциировались с АР ОПП, но независимость связи не была подтверждена.

Самые низкие значения среднего АР ОПП, как и большинство ФР ОПП, независимо от пола выявлены в г. Тюмень (УФО) и наиболее приближались к показателям в Ярославле (ЦФО) и Первоуральске (УФО), в которых были собраны эпидемиологические данные для построения Российской модели FRAX[®] [34]. Вероятно, что отечественный алгоритм оценки риска переломов был построен на основании данных относительно благополучных регионов по риску переломов. Самые высокие показатели среднего АР ОПП регистрировались в г. Вологда (СЗФО) у мужчин и женщин.

В то же время другое эпидемиологическое исследование, проведенное в 5 регионах РФ в рамках программы ОСР [251], продемонстрировало, что у женщин самые высокие средние значения риска основных ОПП и наибольшая доля лиц с высоким риском переломов выявлены в СФО, УФО и ЦФО, у мужчин - в СЗФО и УФО. Вероятно, данные различия могут быть обусловлены разными методологическими подходами в формировании выборки, сборе данных и возрастом участников (в ОСР средний возраст обследованных – 61 ± 10 лет, в нашей работе – $53,3 \pm 0,02$ лет). Разные города были включены в территориальные округа. Например, в нашем исследовании УФО был представлен г. Тюмень, а в ОСР - г. Тюмень и г. Челябинск, при этом, по официальным данным статистики, в Тюмени отмечаются высокие показатели благосостояния, а в Челябинске низкие, в том числе ОМС.

В отличие от риска переломов был выявлен градиент суммарного ССР с максимальными значениями на севере и минимальными на юге РФ для городов, географически близко расположенных к восточному меридиану 40° В.Д., но при включении в анализ городов, расположенных восточнее данного меридиана, градиент нивелировался. Более высокие значения ССР были отмечены на западе, по сравнению с

востоком РФ, но плавного снижения ССР по направлению с запада на восток не отмечено. Несмотря на ассоциацию ССР с географическими показателями, независимый вклад их в формирование ССР, как и для АР переломов, не был подтвержден.

Поскольку курение вносит важный вклад в оценку ССР, интересен тот факт, что именно во Владикавказе и Тюмени распространенность курения у женщин была наименьшей, наиболее высокие показатели – во Владивостоке, а у мужчин курение наименее распространено во Владивостоке и Тюмени, что оказалось схожим с гендерными особенностями распределения ССР. Примечательно также, что результаты анализа смертности от болезней системы кровообращения в регионах-участниках на основании данных официальной статистики, проведенного в рамках исследования ЭССЕ-РФ-I [291], свидетельствовали, что смертность от болезней системы кровообращения у мужчин была наивысшей в Вологде, наименьшей – в Тюмени и Красноярске, а среди женщин самые высокие показатели смертности – во Владивостоке, самые низкие – Тюмени и Владикавказе. Следовательно, высокий ССР ассоциирован и с высокой смертностью.

В исследовании, проведенном в Германии среди мужчин и женщин в возрасте 40-65 лет, с применением перекалиброванной шкалы SCORE для населения Германии, показано, что на северо-востоке Германии (Померания) ССР был выше, чем на юго-западе Германии (Аугсбургский округ) [285].

Таким образом, отмечалась межрегиональная неоднородность как АР ОПП, так и ССР, но значимая роль географических характеристик в повышении обоих рисков не обнаружена. По-видимому, социально-экономические условия наряду с традиционными ФР или, скорее, сочетание различных факторов играют большую роль в формировании ССР и риска переломов, нежели география проживания.

Еще одной важной задачей нашей работы было изучить распространенность ФР ОПП в разных регионах РФ. Официальной статистики по распространенности ряда ФР ОП и ОПП в России нет, за исключением поведенческих ФР, таких как курение и злоупотребление алкоголем, и некоторых заболеваний, вызывающих вторичный ОП. Вместе с тем, планирование профилактических программ и организация эффективной профилактической помощи на популяционном уровне требуют детальной и достоверной информации о распространенности не только высокого риска переломов (FRAX®) в разных регионах, но и о ФР, на которые можно влиять. В связи с чем, в рамках данного

широкомасштабного эпидемиологического исследования представлялось своевременным провести анализ основных клинических ФР ОПП на репрезентативных выборках большинства округов РФ.

Среди ФР ОПП в исследуемой выборке наиболее часто встречались заболевания, вызывающие вторичный ОП, курение в настоящее время и предшествующие переломы. Примечательно, что данные ФР также были одними из наиболее часто выявляемых в крупном эпидемиологическом одномоментном исследовании ОСР, в то время как другие ФР выявлялись значимо реже [249].

Предшествующие переломы в анамнезе являются наиболее значимым ФР ОП и ОПП, важнейшим компонентом риска переломов и имеют даже большее значение, чем МПК [17]. Известно, что после перелома любой локализации риск повторного удваивается, и с каждым новым переломом риск последующих растет экспоненциально, что особенно характерно для переломов позвонков – после первого перелома позвонка риск повторных в течение ближайшего года увеличивается в 4-5 раз [31].

Доля лиц с предшествующими переломами в настоящем исследовании составила 15,6%, причем у мужчин переломы встречались чаще, чем у женщин в общей выборке (17,1% vs 15,1% соответственно, $p < 0,05$) и большинстве городов. Только в двух городах распространенность перенесенных переломов была выше у женщин, чем у мужчин: во Владивостоке и в Красноярске. Распространенность переломов в нашем исследовании была ниже, чем в 5-ти городах Приволжского ФО (программа ОСР) [249], где переломы в анамнезе были выявлены у 21,4% населения, причем у женщин переломы регистрировались чаще, чем у мужчин (23% vs 19% соответственно). В работе, в которой проводилась оценка распространенности ФР ОП у мужчин 5 ФО РФ (УФО, СЗФО, СФО, ПФО, ЦФО) (ОСР) [250], показано, что частота перенесенных ОПП у мужчин 50 лет и старше составила 24%. Различия в частоте ОПП, как и других возраст-ассоциированных ФР, могут быть обусловлены разным возрастом участников, а именно в ОСР были включены лица 50 лет и старше, со значительной долей после 70 лет, в то время как в нашем исследовании респонденты были в возрасте 40-69 лет. Вместе с тем, согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в 2008-2010 гг. в Ярославле и Первоуральске [34], в возрастной группе 50-69 лет инцидентность переломов ПОВ среди мужчин была выше, чем у женщин, а после 70 лет и старше она достоверно преобладала у лиц женского пола. Результаты другого эпидемиологического

исследования в Ярославле, в котором проанализирована частота ФР у мужчин с переломом ПОВ в двух возрастных группах (40-69 лет и 70 лет и старше), показали, что у мужчин в возрасте 40-69 лет достоверно чаще, чем у более пожилых пациентов, отмечается большое количество ФР ОПП, особенно предшествующих переломов, курения, систематического употребления/злоупотребления алкоголем [292].

В общей выборке наблюдалось постепенное увеличение частоты переломов с возрастом с 40 до 69 лет, что согласуется с данными других исследований [34, 86]. В рамках данного исследования не представлялось возможным оценить возрастную динамику предшествующих переломов после 70 лет, учитывая возрастные ограничения протокола исследования. С 65 лет распространенность переломов у женщин значительно возрастала, в то время как у мужчин отмечалась тенденция к снижению данного показателя. Вероятно, данные тенденции могут быть обусловлены, как уже упоминалось выше, большим числом ФР, в первую очередь поведенческих – курения и злоупотребления алкоголем, у мужчин молодого возраста в сравнении с пожилыми. Кроме того, вероятность смерти у мужчин начинает превышать риск перелома раньше, в сравнении с женщинами.

Распространенность предшествующих переломов значительно варьировала в разных городах – от 4,8% в Тюмени до 21,8% в Вологде. Предшествующие переломы наименее часто встречались в г. Тюмень как у мужчин (7,1%), так и у женщин (4,5%), но регистрировались чаще у мужчин в Вологде (25,2%), у женщин во Владивостоке (20,6%). В исследовании ОСР у мужчин 50 лет и старше частота переломов в СЗФО (Архангельск и Мурманск) составила 26% и была близка к нашим данным в данном регионе (Вологда – 25,2%). Напротив, распространенность переломов у мужчин в УФО (Челябинск и Тюмень) значительно превышала показатели, полученные в нашей работе (г. Тюмень) (25% vs 7,1% соответственно). Данные различия по переломам, как и распространенность других ФР, в этих двух исследованиях могут быть связаны с включением в выборки населения разных городов и возрастом участников, а также разными методологическими подходами в сборе данных.

Распространенность предшествующих переломов менялась в зависимости от географии города: частота переломов была несколько выше на северо-западе страны (г. Вологда, 21,8%) по сравнению с югом (г. Владикавказ, 18,8%) и востоком (г. Владивосток, 17,3%), но градиента между городами не выявлено, что демонстрирует

небольшой вклад климатических и географических особенностей в риск переломов. Хотя в других странах, например, в Великобритании частота переломов в Лондоне (юго-восток) была на 50% ниже, чем в городах Шотландии (северо-запад) [293].

Курение отнесено к значимым ФР ОП и ОПП. В данном случае учитывалось курение в настоящее время, хотя «курение в анамнезе также ассоциируется с повышенным риском переломов, однако, меньшим, чем при текущем курении» [132, 140].

Распространенность курения в обследованных городах в общей выборке составила 17,2%, что ниже, чем данные, полученные в основной части ЭССЕ-РФ-I (27,7%) [138], и в двух ранее проведенных крупных опросах среди россиян: Росстата в 2011 году (25,7%) [294] и GATS (Global Adult Tobacco Survey) в 2009 году (39,1%) [295]. Различия в показателях можно объяснить разными методологическими подходами и включением в исследования ЭССЕ-РФ-I, Росстат и GATS лиц более молодого возраста. Напротив, в исследовании ОСР частота курения была несколько ниже (14,4%), что, вероятно, обусловлено участием более старших возрастных групп (50 лет и старше) [249]. Несмотря на это, во всех исследованиях и в нашей работе, в частности, распространенность курения среди мужчин была значимо выше, чем среди женщин: в нашем исследовании 34,8% vs 9,0%, в ЭССЕ-РФ-I 39% vs 13,6%, в Росстат 47,6% vs 9,5%, в GATS 60,7% vs 21,7%, в ОСР 30% vs 2,6%, соответственно.

С возрастом распространенность курения значимо снижалась как у мужчин, так и у женщин, причем у женщин возрастной градиент частоты курения был более четкий, чем у мужчин. Тренды возрастной распространенности курения среди мужчин и женщин согласуются с результатами других исследований [138, 249, 250].

В изучаемых регионах распространенность курения имела широкий диапазон – от 11,2% в Тюмени и 12,5% во Владикавказе до 28,6% в Кемерово. В ЭССЕ-РФ-I частота курения также характеризовалась существенной вариабельностью – от 18,7% в Республике Северная Осетия Алания (РСО-Алания) и 20% в Тюменской области до 34,6% в Кемеровской области [138].

У мужчин распространенность курения преобладала во всех городах, включенных в исследование, и варьировала от 24% во Владивостоке до 45,9% в Кемерово. Также высокие показатели курения среди мужчин были отмечены в Волгограде (42,7%) и во Владикавказе (41,1%). Примечательно, что в ЭССЕ-РФ-I были получены схожие данные:

наименьшая распространенность курения у мужчин в Приморском крае (29,3%), наибольшая в Кемеровской (46,2%), Волгоградской областях (45,6%) и РСО-Алания (45,7%) [296]. По данным ОСР в Приволжском ФО частота курения у мужчин составила 40% и была близка к нашим данным, полученным в городах с высокой распространенностью курения [249]. В СЗФО, который был представлен в ОСР Архангельском и Мурманском, а в нашем исследовании Вологдой, курили 32% и 36,3% мужчин соответственно. В УФО (Тюмень, Челябинск) по данным ОСР этот показатель составлял 26%, в нашей работе – 27,4% (Тюмень). В Красноярске (СФО), где проводились оба исследования, курили 36% (ОСР) и 34,7% (наши данные) мужчин [250].

У женщин обнаружены наиболее существенные различия в частоте курения – от 2,9% во Владикавказе до 21,6% во Владивостоке. В северных и восточных городах, таких как Вологда, Кемерово, Владивосток, наблюдалась тенденция к более высокой распространенности курения женщин, чем на юге страны (Владикавказ). Аналогичные данные получены в ЭССЕ-РФ-I: наиболее часто курение у женщин регистрировалось в Санкт-Петербурге (21,3%), Кемеровской (21,3%), Томской областях (18,8%) и в Приморском крае (18,3%), меньше всего курили женщины в РСО-Алания (4,7%) [296]. Столь выраженные различия распространенности курения у женщин, возможно, являются особенностью нашей страны. В крупных северных и восточных городах отмечается характерная для развитых стран тенденция к высокой распространенности курения среди женщин, в то время как в РСО-Алании традиционные этнические и культурные особенности определяют низкую частоту курения.

Причины вторичного ОП, включенные в калькулятор FRAX[®], повышают риск переломов путем снижения МПК. «Включение во FRAX[®] обусловлено их клинической важностью и необходимостью проводить оценку риска переломов у пациентов с данными состояниями даже при отсутствии возможности проведения ДРА» [297].

Заболевания, вызывающие вторичный ОП, были самым часто встречающимся ФР в исследуемых регионах. Его распространенность составила 19,3% со значительной разницей у мужчин и женщин как общей выборке (4,5% vs 26,2% соответственно, $p < 0,0001$), так и во всех городах. В исследовании ОСР причины вторичного ОП выявлялись с такой же частотой (19,1%) и у женщин также встречались чаще, чем у мужчин (22% vs 12% соответственно, $p < 0,0001$) [249].

Распространенность заболеваний, вызывающих вторичный ОП, увеличивалась с возрастом независимо от пола, причем у мужчин данный показатель резко возрастал в группе 65-69 лет. У мужчин в исследовании ОСР [250] причины вторичного ОП достоверно чаще встречались в возрастной группе 50 лет и старше в сравнении с группой 40-49 лет (12% vs 9%, $p < 0,05$).

Наиболее часто заболевания, вызывающие вторичный ОП, встречались во Владикавказе (28,8%), в других городах частота данного показателя варьировала от 22,0% в Кемерово до 11,5% в Тюмени и 11,6% в Иваново. Распространенность причин вторичного ОП у мужчин и женщин была наименьшей в Тюмени и Иваново, наибольшей во Владикавказе. В исследовании ОСР у мужчин причины вторичного ОП наименее часто встречались в ЦФО [250].

Учитывая повсеместно высокую частоту заболеваний, способствующих развитию вторичного ОП, можно полагать о гипердиагностике этих состояний в амбулаторной практике, но нельзя исключить и увеличение их частоты в последние годы.

ПБ у родителей играет большую роль в прогнозе переломов у пациента и является доказанным ФР перелома любой локализации независимо от показателей МПК обследуемого [297].

В данном исследовании распространенность перелома ПБ у родителей составила 5,6% (5,7% у женщин и 5,5% у мужчин). В исследовании ОСР данный ФР регистрировался реже (1,5%), но также встречался чаще у женщин в сравнении с мужчинами (1,6% и 1,3% соответственно) [249]. Наиболее часто отягощенная наследственность в отношении переломов отмечалась во Владикавказе (10,5%), наименьшая – в Тюмени (2%). Чаще всего данный показатель выявлялся у мужчин в Иваново, у женщин во Владикавказе, а наименее часто как у мужчин, так и у женщин – в Тюмени.

Прием ГК – важный ФР ОП и переломов независимый от МПК. При одном и том же уровне МПК пациент, принимающий системные ГК, имеет в 2 раза больший риск перелома по сравнению с теми, кто их не получает [298].

В крупномасштабном исследовании 60 тыс. женщин (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women – GLOW) показано, что 4,6% пациентов с ревматическими заболеваниями и заболеваниями дыхательной системы получали ГК [299]. По данным нашего исследования 4% респондентов (4,6% женщин и 2,8% мужчин, $p < 0,0001$)

получали системные ГК в настоящее время, что согласуется с данными исследования GLOW. Причем, частота приема ГК у женщин была выше во всех городах, за исключением Тюмени, где данный ФР встречался с одинаковой частотой. В исследовании ОСР частота приема ГК была несколько выше наших данных и составила 6,7%, но у женщин также была выше, чем у мужчин (7,3% и 5,4% соответственно) [249]. Согласно исследованию Overman R. и соавт. [300] в США только 2,7% лиц в возрасте 50 лет и старше используют ГК. В Великобритании самая высокая частота приема ГК была у женщин в возрасте 80 лет и старше (3,05%), в остальной популяции значения были значимо меньше. В нашем исследовании частота приема ГК с возрастом увеличивалась независимо от пола и в группе 65-69 лет составила 9%.

В исследуемой выборке наибольшая доля лиц, принимающих ГК, регистрировалась во Владикавказе, наименьшая – в Тюмени (7,5% vs 0,8%, $p < 0,001$). У мужчин чаще всего данный ФР выявлялся во Владикавказе, у женщин во Владивостоке, а наименее часто как у мужчин, так и у женщин – в Тюмени.

РА – системное воспалительное заболевание, ассоциирующееся с развитием системного и локального (периартикулярного) ОП. Вторичный ОП при РА обусловлен множественными причинами, включающими хроническое воспаление, снижение ФА, функциональную недостаточность, прием ГК и другой терапии. Хотя существует много других заболеваний, которые могут быть причиной вторичного ОП, в настоящее время только РА считается независимым от МПК фактором, повышающим риск переломов [297], и поэтому включен во FRAX[®] как самостоятельная единица.

Распространенность РА среди взрослого населения на территории России в среднем составляет 0,6-1% (у женщин в 2-3 раза выше, чем у мужчин), с увеличением его частоты с возрастом [301]. В нашем исследовании распространенность РА составила 2,7% (3,5% у женщин vs 1,9% у мужчин, $p < 0,001$), преобладала у женщин во всех городах и с возрастом постепенно увеличивалась, с 65 лет отмечалась незначимое снижение данного показателя. Наиболее высокая распространенность РА отмечена в Кемерово, наименьшая – в Тюмени как у мужчин, так и у женщин. Поскольку в исследовании ЭССЕ-РФ-I сведения о наличии РА собирались со слов пациентов, вероятно, более высокая частота РА связана с незнанием пациентами точного диагноза. Подтверждением этого являются результаты многоцентрового исследования по распространенности РА с включением 37 057 взрослых жителей России. Заболевание,

по данным анкетирования, было диагностировано в 4,6% случаев. Однако после консультации ревматолога только у 24% пациентов с диагностированным по данным анкетирования РА был подтвержден диагноз, что свидетельствует о существенной гипердиагностике данного заболевания в условиях амбулаторной практики [301].

Избыточное потребление алкоголя (по критериям, принятым для оценки риска переломов – более 2 стандартных доз алкоголя в день) является независимым от МПК ФР переломов и повышает риск любого ОПП в 1,4 раза (95% ДИ [1,16-1,65]) или ПБ в 1,7 раза (95% ДИ [1,19-2,36]) [147]. Распространенность избыточного потребления алкоголя в нашем исследовании составила 2,8% и ожидаемо была выше у мужчин в сравнении с женщинами (5,2% и 1,6% соответственно), причем во всех городах. Данный ФР был максимальным в «самой молодой» возрастной группе 40-44 лет как у мужчин, так и у женщин, и постепенно снижался с возрастом. В ЭССЕ-РФ-I частота избыточного потребления алкоголя (≥ 168 г этанола в неделю для мужчин и ≥ 84 г этанола в неделю для женщин) составила 3,8% (6,3% у мужчин и 2,2% у женщин) и регистрировалась чаще среди мужчин и женщин молодого и среднего возраста 25-44 лет, затем снижалась [138]. В тоже время в исследовании ОСР среди лиц 50 лет и старше данный ФР был выявлен у 1,8% населения (5,4% у мужчин и 0,4% у женщин) [249].

Наибольший процент лиц, злоупотребляющих алкоголем, регистрировался в Кемерово и Иваново, наименьший – во Владикавказе. Среди мужчин отмечена существенная межрегиональная вариабельность показателей избыточного потребления алкоголя: в двух городов (Иваново и Кемерово) данный показатель превысил 9%, в то время как в других городах (Вологда, Красноярск и Владикавказ) не превышал 3%. Сходные нашим данные по регионам отмечались в ЭССЕ-РФ-I [296].

Низкая МТ (ИМТ менее 20 кг/м²) – значимый индикатор низкой МПК и предиктор переломов, в частности ПБ, но имеет наибольшее значение при оценке риска в случае, когда МПК неизвестна [108]. Данный ФР в российской популяции можно отнести к несчастным. Как в нашей работе, так и в исследовании ОСР, он регистрировался в среднем у 1,8% участников и чаще доминировал у женщин [249]. Достоверных различий в распространенности низкой МТ в общей выборке и в отдельных городах не получено.

Таким образом, впервые в России была изучена распространенность клинических ФР ОПП на крупной представительной выборке городского населения большинства ФО РФ. Продемонстрирована значимая гендерная и географическая вариабельность ФР

ОПП. Вместе с тем, следует отметить, что наиболее низкая распространенность большинства ФР ОПП отмечена в самом благополучном по базовым экономическим характеристикам из исследуемых городе – в Тюмени, в этом же городе регистрировался и наименьший риск переломов. Возможно, социально-экономические условия или, скорее, сочетание различных факторов играют большую роль в формировании риска переломов, нежели климатические особенности региона. Мониторинг основных ФР ОПП на репрезентативной выборке позволяет оценить эпидемиологическую ситуацию в целом в стране и в отдельных исследуемых регионах, определить необходимость и приоритеты профилактики как на популяционном, так и на региональном уровне. Полученные данные могут служить научной базой для формирования региональной политики профилактики ОП и ОПП.

Социально-экономические условия играют большую роль в развитии и прогрессировании ХНИЗ. По мнению экспертов ВОЗ, более 80% случаев смерти от ССЗ происходит в странах со средним и низким доходом [302]. В международном многоцентровом проспективном когортном исследовании (средний период наблюдения 4,1 года) с участием 17 стран с разным уровнем дохода ($n = 156\,424$) показано, что частота основных сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальный ИМ, инсульт или сердечная недостаточность) была ниже в странах с высоким уровнем доходов, чем в странах со средним и низким уровнем доходов. Общая летальность также была наименьшей в странах с высоким уровнем доходов [303]. Однако, как показывают исследования, увеличение ВВП на душу населения выше определенного порогового уровня не приводит к снижению заболеваемости и смертности, если оно не сопровождается качественными изменениями системы здравоохранения [303, 304]. Кроме того, зависимость от уровня дохода существует и внутри стран [305]. Так, в США у 5% самых состоятельных лиц продолжительность жизни была на 25% больше, чем у 5% самых бедных [306], а в Великобритании, по данным Cutler D. и соавт. [307], люди умственного труда в 1997-2001 гг. жили на 8,4 года дольше, чем рабочие. Также в Великобритании в исследовании Curtis E.M. и соавт. [293] среди лиц 50 лет и старше были показаны ассоциации относительного риска ПБ с социально-экономическим статусом (индексом множественной депривации), причем у мужчин наиболее выраженные: чем выше уровень депривации, тем выше риск ПБ.

В связи с чем, в рамках данной работы представляло интерес изучение вклада базовых экономических характеристик и показателей обеспечения граждан медицинской помощью в регионах РФ в развитие заболеваний на этапе формирования рисков. Впервые в данной работе была изучена связь АР ОПП и ССР с такими базовыми показателями, характеризующими благосостояние населения, как ВРП, СДД и ОМС.

Анализ этих показателей в регионах-участниках исследования на основании отчета Росстата и официальных данных территориальных фондов ОМС (за 2013 год) показал, что наиболее благоприятная экономическая ситуация и лучшее обеспечение граждан бесплатной медицинской помощью в тот период отмечались в Тюменской области и Красноярском крае. В нашем исследовании именно в городах Тюмень и Красноярск были самые низкие средние риски ОПП и ССР и наименьшая доля лиц с высоким АР ОПП и высоким и очень высоким ССР. Также выявлены высоко достоверные обратные корреляционные связи ВРП, СДД и ОМС с индивидуальными рисками ОПП и ССР каждого участника. В многомерном регрессионном анализе подтверждена самостоятельная роль базовых экономических показателей в формировании обоих рисков.

Таким образом, продемонстрирован значимый вклад экономического обеспечения регионов в формирование как риска ОПП, так и ССР независимо от пола.

Примечательно, что при анализе смертности от БСК в регионах-участниках, проведенного в рамках ЭССЕ-РФ-I, был обнаружен достоверный региональный градиент смертности в зависимости от уровня СДД.

В ходе исследования была определена доля лиц с высокими рисками ОПП и ССР среди городского населения РФ, которым необходима медикаментозная коррекция рисков для предотвращения низкотравматичных переломов и фатальных сердечно-сосудистых событий. Более трети населения 40-64 лет (36,7%) имели высокий и очень высокий ССР, причем среди них мужчин было значимо больше, чем женщин (52,8% и 31,7% соответственно). Полученные данные несколько превышают значения, представленные в основной части исследования ЭССЕ-РФ-I, где доля лиц высокого и очень высокого ССР составила 31,3%, в том числе у мужчин – 42,2%, у женщин – 30,9% [245]. Вероятно, это связано с более молодым возрастом участников ЭССЕ-РФ-I (25-64 года) и включением большего количества регионов.

В другом эпидемиологическом исследовании АЙСБЕРГ (диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза) с участием 142 населенных пунктов 8 ФО РФ каждый четвертый обратившийся в поликлинику имел низкий и умеренный риск в соответствии со шкалой SCORE, в 9% случаев риск сердечно-сосудистых осложнений был расценен как высокий, более 60% участников относились к категории очень высокого ССР за счет наличия ИБС, ее эквивалентов или в соответствии со шкалой SCORE [308]. Столь высокая доля лиц с высоким и очень высоким ССР (более 70%) в исследовании АЙСБЕРГ объясняется тем, что оно проводилось среди лиц, посещающих в поликлиниках терапевтов и кардиологов, а ЭССЕ-РФ-I, в рамках которого проведена данная работа, представляет собой срез населения.

В общей выборке доля лиц с высоким АР основных ОПП в соответствии с принятым ПТВ в РФ составила 7%, причем среди них женщин было значимо больше, чем мужчин (8,9% и 1,7% соответственно). Заслуживает внимания тот факт, что большая часть респондентов (почти 70%) с низкотравматичными переломами (лица с заведомо высоким риском переломов), согласно графику ПТВ, были распределены в категорию низкого риска переломов. Полученные данные свидетельствуют о низкой прогностической значимости метода, по-видимому, связанной с завышенным ПТВ.

Ранее Никитинская О.А. и соавт. в одномоментном исследовании по оценке чувствительности и специфичности российской модели FRAX[®] без учета МПК по шейке бедра у женщин в возрасте 50 лет и старше показали, что возраст-зависимый ПТВ имел низкую чувствительность (41%) при более высокой специфичности (77%). Включение данных о МПК шейки бедра значимо не повлияло на чувствительность (38%) и специфичность (82%) ПТВ [252]. Помимо малочисленности (женщины в постменопаузе, n=224), это исследование имело ряд других ограничений, в том числе то, что когорта, вошедшая в окончательный анализ, была в большей степени представлена пациентками, изначально имевшими высокий риск перелома, в связи с чем результаты исследования лишь частично могут быть перенесены на популяцию. В дальнейшем эти же авторы провели анализ диагностической возможности российского возраст-зависимого ПТВ в сравнении с другими порогами вмешательства (европейским возраст-зависимым, фиксированным 20% американским и предложенными авторами

фиксированными 12,5% и 16% порогами) для поиска оптимального. В результате анализа показано, что другие ПТВ, рассматриваемые как альтернатива российскому возраст-зависимому порогу, не имели преимуществ перед последним. Авторами был сделан вывод, что на сегодняшний день российский возраст-зависимый ПТВ для популяции нашей страны остается наиболее оптимальным способом не столько для оценки риска переломов, а для принятия решения о начале антиостеопорозной терапии на основании оценки 10-летнего AP перелома по FRAX[®] [18]. В другом многоцентровом исследовании отечественных авторов [19] с участием 3866 женщин в постменопаузе из 6 городов РФ оценивалась клиническая и организационная целесообразность использования различных ПТВ для российской популяции. Исследование подтвердило целесообразность использования существующего возраст-зависимого российского ПТВ в рамках действующих национальных клинических рекомендаций с учетом МПК или без нее, однако при условии, что снижение МПК будет использоваться не как отдельное показание к лечению, а как один из ФР при подсчете FRAX[®]. В связи с этим авторы заключили, что сохраняется потребность в более гибком использовании существующего ПТВ, либо разработки нового, например гибридного, варианта ПТВ. Необходимо отметить, что в отличие от репрезентативной выборки в ЭССЕ-РФ-I, отражающей срез населения, в последние два исследования были включены группы больных или выборки из пациентов, пришедших на прием к врачу в амбулаторных условиях.

Учитывая результаты нашей работы и немногочисленные исследования других отечественных авторов, будет справедливым предположить, что необходимо продолжать масштабные популяционные исследования для определения более точного ПТВ для РФ, предпочтительно, с применением фармако-экономического анализа.

Учитывая несовершенство FRAX[®], как любой математической модели, и недостаточную прогностическую значимость ПТВ, в нашей работе в группу пациентов, отнесенных к высокому риску переломов в соответствии с принятым ПТВ, были включены лица с предшествующими низкоэнергетическими переломами, но которые были распределены в зону ниже пороговой кривой, которые согласно многим современным европейским [237], американским [243] и отечественным клиническим рекомендациям [17] являются кандидатами для назначения антиостеопорозной терапии. Таким образом, доля лиц с высоким риском основных ОПП составила 16,2% от общей выборки, что было почти в 2 раза меньше описанного в другом эпидемиологическом

исследовании ОСП [251]. Эти различия можно объяснить более молодым возрастом участников ЭССЕ-РФ-I, поскольку лица 70 лет и старше не включались в исследование согласно протоколу, а риск ОПП продолжает стремительно возрастать после 70 лет, особенно у женщин.

Интересен тот факт, что в данной (относительно молодой) популяции высокий и очень высокий ССР встречался в 2 раза чаще, чем высокий АР ОПП, что объясняется более ранним повышением ССР и, особенно, у мужчин (в интервале 40-45 лет). Риск ОПП начинает значительно увеличиваться после 60 лет, в первую очередь, у женщин.

На сегодняшний день во многих исследованиях доказана высокая частота коморбидности бессимптомно манифестирующих АС и ОП [9–11]. Но, при этом практически нет работ, отражающих связь этих заболеваний на ранней стадии, а именно, на этапе формирования рисков, и отсутствуют универсальные алгоритмы, которые позволили бы одновременно прогнозировать осложнения этих коморбидных заболеваний на доклинической стадии. В связи с чем, в рамках данной работы представляло большой интерес изучить в случайной представительной выборке городского населения РФ взаимодействие доступных и простых в использовании инструментов SCORE и FRAX[®] (без учета МПК), нацеленных на раннее выявление лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий и низкоэнергетических переломов.

Было продемонстрировано, что как у мужчин, так и у женщин с высоким АР ОПП (FRAX[®]) достоверно чаще встречался высокий и очень высокий ССР (SCORE) (64,5% и 60% соответственно), почти в 2 раза реже наблюдался умеренный ССР (35,5% и 35% соответственно), а низкий ССР у мужчин не встречался, у женщин регистрировался всего в 5% случаев. Суммарный ССР позитивно коррелировал с АР переломов, особенно переломов ПОВ, как у мужчин, так и у женщин.

В РФ имеются лишь единичные работы, в которых бы оценивались взаимосвязи рисков осложнений АС и ОП. В ранее проведенном отечественном исследовании связи доклинических факторов АС с МПК у 107 постменопаузальных женщин продемонстрировано, что пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском имели высокий риск как основных ОПП, так и ПБ [11].

Полученные нами результаты были сходны с немногочисленными зарубежными исследованиями в этой области. В работе австралийских ученых [253], с применением Фрамингемской шкалы для оценки риска ССЗ и австралийской модели FRAX[®] без

включения МПК для оценки риска ОПП, показано, что у 358 женщин в возрасте 45-74 лет высокий 10-летний риск основных ОПП ассоциировался с высоким ССР. В множественном регрессионном анализе 5-летний риск ССЗ достоверно коррелировал с 10-летним риском как основных ОПП ($\beta = 0,095$, $p = 0,001$), так и ПБ ($\beta = 0,055$, $p = 0,001$). В другом исследовании, проведенном в Польше среди 79 постменопаузальных женщин [254], продемонстрировано, что 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий (SCORE) коррелировал с ОП (диагностированным по ДРА) и с 10-летней вероятностью (польская модель FRAX[®]) как основных ОПП ($p < 0,001$; $R_p = 0,3$), так и ПБ ($p < 0,001$; $R_p = 0,34$).

Таким образом, впервые в мире рамках многоцентрового эпидемиологического исследования на крупной представительной выборке городского населения мужчин и женщин изучены взаимосвязи между двумя рисками: ССР и АР переломов.

Кроме того, помимо изучения взаимосвязей сочетанной патологии сердечно-сосудистой системы и костной ткани на уровне формирования рисков, нами были проанализированы связи клинических проявлений АС с АР ОПП (FRAX[®]), что также в рамках эпидемиологического исследования выполнено впервые.

Анализ результатов показал, что у женщин с высоким АР ОПП все ССЗ, за исключением АГ, встречались достоверно чаще, чем у женщин с низким риском. Достоверных различий в частоте АГ у женщин с высоким и низким риском ОПП не обнаружено. АГ рассматривается как ФР ССЗ и связь низкой МПК или переломов с АГ не подтверждена в исследованиях. При этом у мужчин с высоким риском переломов распространенность всех ССЗ была выше, чем при низком риске, однако, не достигла достоверности.

Не смотря на достаточное количество работ по коморбидности ОП и ОПП с ССЗ-АС, в которых убедительно показано нарастание частоты ОП и переломов у пациентов с уже имеющимися ССЗ-АС, в литературе нам встретились лишь единичные публикации относительно изучения взаимосвязей ССЗ-АС непосредственно с риском переломов. Так в отечественном исследовании случай-контроль ($n = 110$) [75] показано, что риск ОПП (FRAX[®]) был значимо выше у пациентов с кардиоваскулярной патологией в сравнении с группой без соматической патологии. Средний АР основных ОПП в группе пациентов с ИБС и АГ составил 15,11%, у пациентов с АГ – 10,01%, в группе пациентов без соматической патологии – 7,02% (p I-III $< 0,001$, p II-III $< 0,05$). Средние показатели

риска ПБ также были выше у пациентов с ССЗ и распределились следующим образом: 3,95%; 1,34 %; 0,37%, соответственно (p I-III <0,001, p II-III <0,05).

В нашем исследовании обращает на себя внимание то, что взаимосвязи между рисками осложнений АС и ОП получены как у мужчин, так и у женщин, но, ассоциации высокого риска переломов с клиническими проявлениями АС сохранялись у женщин, у мужчин оставались на уровне тенденций. Возможно, это связано с меньшей средней продолжительностью жизни мужчин, в связи с чем клинически манифестные нефатальные осложнения АС не всегда развиваются или же АС дебютирует у мужчин с осложнениями, заканчивающихся смертельным исходом. Также необходимо принимать во внимание, что значимые ассоциации высокого риска ОПП с ССЗ-АС у женщин, в отличие от мужчин, могут быть связаны с тем, что у женщин АР ОПП повышается раньше и быстрее.

Таким образом, в рамках нашей работы на разных уровнях развития определена связь АС и ОП, а именно, на этапе формирования рисков осложнений АС и ОП (SCORE и FRAX[®]) и на уровне клинических проявлений АС с риском переломов, что подтверждает высокую коморбидность этих патологических состояний. Полученные в результате нашего исследования данные позволяют предложить алгоритмы с применением шкал SCORE и FRAX[®], направленные на раннее выявление сочетанной патологии ССС и костной ткани.

Учитывая высокую и постоянно растущую распространенность этих заболеваний и принимая во внимание современные тенденции старения населения, такие простые меры раннего выявления сочетанных заболеваний кажутся полезными для российского здравоохранения.

Учитывая, что ОП характеризуется значительной коморбидностью не только с ССЗ-АС, но и с некоторыми другими ХНИЗ [255–264], представляло интерес провести оценку ассоциаций АР ОПП, наряду с ССЗ-АС, с другими сопутствующими ХНИЗ.

В результате анализа было показано, что, аналогично ССЗ-АС, у женщин другие ХНИЗ (СД, остеохондроз, хронический бронхит, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, тревога, депрессия) ассоциировались с высоким риском ОПП. В свою очередь у мужчин высокий риск ОПП был связан только с тревогой и депрессией, несмотря на то, что другие изучаемые ХНИЗ также встречались чаще при высоком риске переломов. Возможно значимые ассоциации высокого риска ОПП со

всеми сопутствующими ХНИЗ у женщин, в отличие от мужчин, объясняются тем, что у женщин АР ОПП выше и нарастает раньше и быстрее – уже с 55-60 лет, а у мужчин после 70 лет, при этом в наше исследование включались лица от 40 до 70 лет.

В литературе имеются единичные работы, показывающие связь сопутствующих ХНИЗ именно с риском ОПП. В когортных отечественных исследованиях изучалась связь риска ОПП (FRAX[®]) с бронхолегочной патологией. Показано, что у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой 10-летний риск как основных ОПП, так и ПБ выше, чем у пациентов, не имеющих данные заболевания [266–268].

Кроме того, в рамках данной работы нами была изучена общая распространенность сопутствующих ХНИЗ и связь риска переломов (FRAX[®]) с количеством ХНИЗ у одного человека. В разных регионах РФ выявлена высокая частота сопутствующих ХНИЗ среди городского населения, особенно среди женщин. У каждого четвертого участника регистрировалось 4 и более ХНИЗ и с возрастом коморбидные состояния встречались чаще как у мужчин, так и у женщин. Результаты нашего исследования согласуются с данными других отечественных работ [309, 310] и в очередной раз подчеркивают важность проблемы коморбидности в российской популяции.

В логистическом регрессионном анализе с поправкой на возраст и город отмечено накопление заболеваний и выявление множественной патологии при высоком риске переломов. Шанс выявления четырех и более заболеваний при высоком АР переломов увеличивался в 1,8 раза у мужчин и в 2 раза у женщин. Только у 6,3% мужчин и 2,5% женщин с высоким риском переломов отсутствовали сопутствующие ХНИЗ. В крупном кросс-секционном исследовании, изучающем распространенность и коморбидность ОП в германской популяции 50 лет и старше (n = 10 600), показано, что более 95% взрослых с ОП имели хотя бы одно сопутствующее заболевание и 65,7% – три и более заболевания [256]. Таким образом, из результатов нашей работы следует, что сопутствующие ХНИЗ и их накопление у одного человека ассоциируются не только с ОП и его осложнениями, что было доказано в ряде предшествующих исследований, но и с высоким риском ОПП.

Принимая во внимание, что хронические состояния накапливаются со временем, и осложнения развиваются обычно в течение нескольких лет после начала заболевания, период между бессимптомным началом заболевания и манифестацией осложнений

очень важен для профилактики и лечения коморбидности, так как раннее выявление и лечение первого заболевания может эффективно снизить риск развития или прогрессирования сочетанной патологии, тем самым предупредить нежелательные исходы. В связи с чем, оправдан поиск ранних общих прогностических маркеров сочетанной патологии. Наши данные позволяют предположить, что было бы целесообразно у лиц старше 40 лет при обнаружении множественной патологии оценивать риск переломов с помощью простого и доступного калькулятора FRAX[®].

В завершении хотелось бы подчеркнуть, что настоящее эпидемиологическое исследование позволило применить шкалы SCORE и FRAX[®] (российскую модель FRAX[®]) в случайных выборках разных городов РФ и впервые показать, что, как у мужчин, так и у женщин, между суммарным ССР (SCORE) и риском переломов, определяемым с помощью алгоритма FRAX[®], имеется значимая позитивная связь. Это позволяет предложить алгоритм с перекрестным применением данных калькуляторов, направленный на раннее выявление сочетанной патологии и определение целевых групп профилактического воздействия, и рассмотреть возможность его включения в протоколы комплексного обследования пациентов во время проведения профилактических осмотров. Особого внимания заслуживает то, что риск переломов (FRAX[®]) рассчитывался без учета МПК, что, учитывая недостаточную оснащенность большинства регионов РФ денситометрическим оборудованием, представляет широкие возможности его применения. Также определены значимые ассоциации высокого риска переломов (FRAX[®]) с накоплением сопутствующих ССЗ и других ХНИЗ, что указывает на первостепенное применение этого простого и доступного алгоритма для оценки риска переломов у лиц с множественной патологией.

Показана независимая связь как ССР, так и риска переломов с социально-экономическими условиями регионов, в то время как географические характеристики не подтвердили самостоятельной роли в формировании обоих рисков. Полученные данные позволяют предположить, что улучшение персонального обеспечения медицинской помощью граждан приведет к снижению риска осложнений ОП и АС, причем независимо от географии региона. Межрегиональная неоднородность рисков свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по первичному изучению и мониторингу ФР ОП и АС в разных регионах и оценки рисков их осложнений с последующей разработкой селективных профилактических программ и

совершенствованием профилактических подходов с учетом особенностей региона, в том числе экономических.

Показано, что ПТВ, используемый в РФ в настоящее время, не в полной мере позволяет стратифицировать пациентов в группы риска, что делает целесообразным продолжение усилий, направленных на поиск оптимального ПТВ для РФ, в том числе с учетом фармако-экономического анализа.

4.1. Ограничения исследования

В рамках данного исследования не представлялось возможным оценить риск переломов у лиц старше 70 лет, когда начинает значительно возрастать риск переломов, особенно ПБ, поскольку лица данного возраста не включались в исследование ЭССЕ-РФ-I согласно протоколу. Относительно небольшая численность возрастной группы 65-69 лет (112 человек) по сравнению с остальными возрастными группами, которая не внесла значимого вклада в средние значения и тренды ССР и АР переломов в разных регионах, также отнесена к ограничениям исследования.

Не были оценены ССР и риски переломов помощью шкал SCORE и FRAX[®] в Приволжском ФО, в связи с тем, что в городах-участниках ЭССЕ-РФ-I, относящихся к данному ФО, не были представлены базы данных с показателями, изучаемыми в нашей работе.

В связи с методологией исследования и ограничением инструментальных методов диагностики, которые возможно выполнить в эпидемиологических исследованиях, дифференциальная диагностика между ишемическим и геморрагическим типами мозгового инсульта, НРС ишемического и не ишемического генеза, не проводилась. В связи с чем, все случаи инсульта и НРС условно были отнесены к событиям, связанным с АС.

ВЫВОДЫ

1. Среди городского населения РФ в структуре сердечно-сосудистого риска, оцененного с помощью SCORE, более трети населения (36,7%) имеют высокий и очень высокий риск, и, у мужчин он выше во всех возрастных группах и регионах.
2. Распространенность факторов риска остеопорозных переломов характеризуется значительной географической вариабельностью и различается в зависимости от пола. У мужчин чаще встречаются такие факторы риска, как курение (34,8%), предшествующие переломы (17,1%) и злоупотребление алкоголем (5,2%) независимо от региона. У женщин больше распространены такие факторы, как заболевания, вызывающие вторичный остеопороз (26,2%), фактор наследственности (5,7%), прием глюкокортикоидов (4,6%) и ревматоидный артрит (3,5%).
3. Среди городских жителей РФ доля лиц с высоким абсолютным риском остеопорозных переломов составила 16,2%. У женщин риск как основных остеопорозных переломов, так и переломов бедра, был выше во всех возрастных группах в сравнении с мужчинами, нарастал быстрее с возрастом и преобладал во всех городах.
4. Максимально высокий сердечно-сосудистый риск выявлен в самом северном регионе и градиентно снижался к югу в городах, расположенных близко к меридиану 40° восточной долготы. Риск основных остеопорозных переломов и переломов бедра достоверно менялся в зависимости от географии города и был выше в северной точке по сравнению с южной, но градиента от северной широты к южной не наблюдалось, что демонстрирует слабую зависимость риска переломов от территориальных особенностей. В многомерном регрессионном анализе самостоятельная роль географических характеристик в формировании как сердечно-сосудистого риска, так и риска переломов не была подтверждена.
5. Высокие, как кардиоваскулярный риск, так и риск переломов, ассоциируются с худшими социально-экономическими условиями региона, которые претендуют на независимые детерминанты повышения обоих рисков.
6. Среди городского населения РФ суммарный сердечно-сосудистый риск (SCORE) прямо коррелировал с риском переломов, определяемым с помощью алгоритма FRAX[®], как у мужчин, так и у женщин.

7. Количество сопутствующих заболеваний с возрастом увеличивалось, однако при поправке на возраст, наличие заболеваний и их накопление у индивидуума ассоциировалось с высоким риском переломов. У женщин с высоким риском переломов распространенность изученных сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний была достоверно выше, чем у женщин с низким риском. У мужчин с высоким риском переломов сердечно-сосудистые заболевания и другие хронические неинфекционные заболевания встречались чаще, чем при низком риске, однако, только для тревоги и депрессии были выявлены значимые различия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая выявленные взаимосвязи между рисками осложнений бессимптомно дебютирующих АС и ОП, лицам 40 лет и старше с высоким суммарным ССР (SCORE) целесообразно проводить оценку риска переломов (FRAX[®]) и, наоборот, у лиц с высоким риском переломов (FRAX[®]) оценивать суммарный ССР (SCORE) для своевременной профилактики осложнений АС и ОП. Данный алгоритм может быть рекомендован участковым врачам, врачам общей практики, врачам центров здоровья и отделений/кабинетов медицинской профилактики. Также данные рекомендации могут быть рассмотрены для включения их в протоколы комплексного обследования пациентов во время проведения профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.
2. Полученные данные о межрегиональной неоднородности рисков осложнений АС и ОП и значимой роли социально-экономических условий в формировании обоих рисков могут служить научным обоснованием для разработки или коррекции селективных профилактических программ и совершенствования профилактических подходов, направленных на эффективное управление рисками, с учетом особенностей региона, в том числе экономических. Полученные данные могут быть учтены при планировании диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в регионах, при формировании бюджета здравоохранения на местном уровне.
3. Ассоциация высокого риска переломов у лиц старше 40 лет с сопутствующими ХНИЗ свидетельствует о целесообразности применения калькулятора FRAX[®] у этой категории пациентов, что может быть реализовано, в первую очередь, в работе врачей системы первичной медико-санитарной помощи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертония
АД	–	артериальное давление
АР	–	абсолютный риск
АС	–	атеросклероз
АСБ	–	атеросклеротическая бляшка
В.Д.	–	восточная долгота
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ВРП	–	валовой региональный продукт
ГК	–	глюкокортикоиды
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
ДРА (DXA)	–	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИМТ	–	индекс массы тела
ЛПУ	–	лечебно-профилактические учреждения
МК	–	миннесотский код
МПК	–	минеральная плотность кости
МТ	–	масса тела
НРС	–	нарушения ритма сердца
ОМС	–	обязательное медицинское страхование
ОП	–	остеопороз
ОПП	–	остеопорозные переломы
ОСР	–	Социальная программа Остеоскрининг-Россия
ОХС	–	общий холестерин
ПБ	–	перелом бедра
ПОБ	–	проксимальный отдел бедра
ПТВ	–	порог терапевтического вмешательства
ПТГ	–	паратиреоидный гормон

РА	–	ревматоидный артрит
РААС	–	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	–	рандомизированные клинические исследования
САД	–	систолическое артериальное давление
СД	–	сахарный диабет
СДД	–	среднедушевой денежный доход
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СН	–	стенокардия напряжения
СО	–	стандартное отклонение
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ССЗ-АС	–	сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом
ССР	–	сердечно-сосудистый риск
ССС	–	сердечно-сосудистая система
С.Ш.	–	северная широта
ТГ	–	триглицериды
ФА	–	физическая активность
ФО	–	федеральный округ
ФР	–	факторы риска
ХНИЗ	–	хронические неинфекционные заболевания
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП	–	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	–	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭССЕ-РФ-I	–	Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в рЕгионах Российской Федерации, часть 1
FRAX [®]	–	Fracture risk assessment tool
RANKL/RANK/OPG	–	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/receptor activator of nuclear factor kappa-B/osteoprotegerin
SCORE	–	Systematic Coronary Risk Evaluation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002-2011 гг.) // Кардиология. 2014. Т. 54, № 4. С. 4-9. doi: 10.18565/cardio.2014.4.4-9.
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 1. С. 155-168. doi:10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
3. Lampropoulos C.E., Papaioannou I., D’Cruz D.P. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8, № 10. P. 587-598. doi: 10.1038/nrrheum.2012.120.
4. Muniyappa R., Tella S.H. Osteoporosis and Cardiovascular Disease in the Elderly: Conn’s Handbook of Models for Human Aging, 2nd Edition. 2018. SECTION IV. Chapter 53. P. 721-733. doi: 10.1016/B978-0-12-811353-0.00053-1.
5. Скрипникова И.А., Абирова Э.С., Алиханова Н.А. и др. Сосудистая жесткость, кальцификация и остеопороз. Общие патогенетические звенья // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 4. С. 95-102. doi: 10.15829/1728-8800-2018-4-95-102.
6. Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 4. С. 513-534. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534.
7. den Uyl. D., Nurmohamed M.T., van Tuyl Lilian H.D. 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 Research & Therapy. 2011. Vol. 13, № 1. R 5. doi: 10.1186/ar3224.
8. Lello S., Capozzi A., Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31, № 8. P. 590-594. doi: 10.3109/09513590.2015.1041908.

9. Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incidence cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Bone Miner. Res.* 2017. Vol. 32, № 5. P. 1126-1135. doi: 10.1002/jbmr.3089.
10. Ye C., Xu M., Wang S. et al. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 5: e0154740. P. 1-18. doi: 10.1371/journal.pone.0154740.
11. 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. Т. 15, № 2. С. 51-56. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56.
12. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 29. P. 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
13. Schuit S.C.E., van der Klift M., Weel A.E.A.M. et al. Corrigendum to “Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study” // *Bone*. 2004. Vol. 34, №1. P. 195-202. doi: 10.1016/j.bone.2003.10.001.
14. Cranney A., Jamal S.A., Tsang J.F. et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women // *Canadian Medical Association J.* 2007. Vol. 177, № 6. P. 575-580. doi: 10.1503/cmaj.070234.
15. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19, № 4. P. 385-397. doi: 10.1007/s00198-007-0543-5.
16. FRAX[®] Инструмент оценки риска перелома ВОЗ (FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool) [Электронный ресурс] – URL: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=22>.
17. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом, изд. 2-ое, доп. / под ред. О.М. Лесняк; коллектив авторов Алексева Л.И. [и др.]; Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: ИПК «Литера», 2012. 24 с.

18. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Течение остеопороза: стратификация риска переломов // Остеопороз и остеопатии. 2018. Т. 21, № 1. С. 4-9. doi: 10.14341/osteo9620.
19. Лесняк О.М., Гладкова Е.Н., Ершова О.Б. и др. Десятилетняя вероятность переломов по калькулятору FRAX: какой порог вмешательства использовать и как? // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57, № 6. С. 626-635. doi: 10.14412/1995-4484-2019-626-635.
20. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights. ST/ESA/SER.A/423. [Электронный ресурс] – URL: <https://population.un.org/wpp/Publications/>.
21. Hughes B.B., Kuhn R., Peterson C.M. et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model // Bull. WHO. 2011. Vol. 89, № 7. P. 478-486. doi: 10.2471/BLT.10.083766.
22. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2014 год. Статистические материалы. Минздрав России. – М., 2015. – 186 С.
23. Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник. Росстат. – М., 2015. – 263 С.
24. Рожкова Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным госпитального регистра): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.11 / Рожкова Татьяна Игоревна. – М., 2010. – 24 с.
25. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, № 42. P. 3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
26. Вишневецкий А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демографическое обозрение. 2016. Т. 3, № 1. С. 6-34.
27. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV // Кардиология. 2015. Т. 55, № 12. С. 99-107.

28. Bloom D.E., Cafiero E.T., Jané-Llopis E. et al. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011. 45 С.
29. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 4. С. 4-9. doi: 10.15829/1728-8800-2011-4-4-9.
30. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике 2017. М., 2017. 288 с.
31. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C. et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture // JAMA. 2001. Vol. 285, № 3. P. 320-323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
32. Доклад Международного Фонда остеопороза ко Дню остеопороза 2016. Здоровье скелета: проблемы и пути решения. Глобальный план изменения ситуации. [Электронный ресурс] – URL: <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2016/thematic-report/WOD16-report-WEB-RU.pdf>.
33. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Международный Фонд остеопороза, 2011. 66 С. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/Eastern-European-Central-Asian-Audit-2010-RU.pdf>.
34. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX // Остеопороз и остеопатии. 2014. Т. 17, №3. С. 3-8. doi: 10.1007/s11657-012-0082-3.
35. Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 46. С. 8-13.
36. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Качество жизни больных с остеопоротическим переломом позвоночника // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 105, № 6. С. 220-222.
37. Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н. и др. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. 2007. Т. 10, № 3. С. 4-8.

38. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О., Грудинина О.В. и др. Оценка качества жизни больных с остеопоротическими переломами позвоночника // Современные проблемы ревматологии. 2012. Т. 4, № 4. С. 195-199.
39. Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden // Arch. Osteoporos. 2013. Vol. 8, № 1-2. Article number 136, 115 p. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
40. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома // Современная ревматология. 2016. Т. 10, № 3. С. 29-34. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-29-34.
41. Wainwright S.A., Marshall L.M., Ensrud K.E. et al. Hip fracture in women without osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, № 5. P. 2787-2793. doi: 10.1210/jc.2004-1568.
42. Kanis J.A., Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe // Osteoporos. Int. 2005. Vol.16, №3. P. 229-238. doi:10.1007/s00198-004-1811-2.
43. Скрипникова И.А., Алиханова Н.А., Ткачева О.Н. и др. Минеральная плотность кости и состояние сосудистой стенки в зависимости от статуса репликативного клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде // Остеопороз и остеопатии. 2015. Т. 18, № 3. С. 13-17.
44. Liu J., Zhu L.P., Yang X.L. et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and bone mineral density: meta-analysis // Bone. 2013. Vol. 54, № 1. P. 151-156. doi:10.1016/j.bone.2013.01.044.
45. Скрипникова И.А., Собченко К.Е., Абирова Э.С. и др. Изучение плейотропных эффектов В-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на костную ткань // Остеопороз и остеопатии. 2014. Т. 17, №1. С. 3-7.
46. Sanros L.L., Cavalcanti T.B., Bandeira F.B. Vascular effects of bisphosphonates – a systematic review // Clin. Med. Insights: Endocrinol. Diabetes. 2012. Vol. 5. P. 47-54. doi: 10.4137/CMED.S10007.
47. Bandeira E., Neves A.P., Costa C. et al. Assosiation between vascular calcification and osteoporosis in man with type 2 diabetes // J. Clin. Densitom. 2012. Vol. 15, № 1. P. 55-60. doi:10.1016/j.jocd.2011.07.002.

48. Von der Recke P., Hansen M.A., Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality // *Am. J. Med.* 1999. Vol. 106, № 3. P. 273-278.
49. Schulz E., Arfai K., Liu X. et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004. Vol. 89, № 9. P. 4246-4253. doi: 10.1210/jc.2003-030964.
50. Улумбеков Э.Г., Чельшев Ю.А. Гистология. М.: Геотар-медиа, 1997. 960с.
51. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.* 2006. Vol. 99, № 10. P. 1044-1059. doi: 10.1161/01.RES.0000249379.55535.21.
52. Tintut Y., Demer L.L. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001. Vol. 12, № 5. P. 555-560. doi: 10.1097/00041433-200110000-00012.
53. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANK-OPG system and growth factors // *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2013. Vol. 3, № 1-2. P. 36-43.
54. Heymann M.F., Herrison F., Davaine J.M. et al. Role of the RANK-RANK-OPG triad in calcification of the atheromathous plaques: comparison between carotid and femoral beds // *Cytokine.* 2012. Vol. 58, № 2. P. 300-306. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.004.
55. Caidachl K., Ueland T., Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces // *Artherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2010. Vol. 30, № 9. P. 1684-1686. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.208843.
56. Huang M.S., Sage A.P., Lu J. et al. Phosphate and pyrophosphate mediate PKA-induced vascular cell calcification // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 374, № 3. P. 553-558. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.07.062.
57. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* 2008. Vol. 117, № 4. P. 503-511. doi: 10.1161/circulationaha.107.706127.
58. Shea M.K., O'Donnell C.J., Hoffmann U. et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89, № 6. P. 1799-1807. doi: 10.3945/ajcn.2008.27338.

59. Booth S.L., Broe K.E., Gagnon D.R. et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and man // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77, № 2. P. 512-516. doi: 10.1093/ajcn/77.2.512.
60. Wilson S.R., Peters C., Saftig P. et al. Cathepsin K activity-dependent regulation of osteoclast actin ring formation and bone resorption // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, № 4. P. 2584-2590. doi: 10.1074/jbc.M805280200.
61. Cheng X.W., Kikuchi R., Ishii H. et al. Circulating cathepsin K as a potential novel biomarker of coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2013. Vol. 228, № 1. P. 211-216. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.004.
62. Hofnagel O., Robenek H. Cathepsin K: boon or bale for atherosclerotic plaque stability? // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 81, № 2. P. 242-243. doi: 10.1093/cvr/cvn343.
63. Parhami F., Jackson S.M., Tintut Y. et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells // *J. Bone Miner. Res.* 1999. Vol. 14, № 12. P. 2067-2078. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.12.2067.
64. Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids // *Int. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 31, № 4. P. 737-741. doi: 10.1093/ije/31.4.737.
65. Sata M., Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis // *J. Med. Invest.* 2010. Vol. 57, № 1-2. P. 12-25. doi: 10.2152/jmi.57.12.
66. Shimizu H., Nakagami H., Osako M.K. et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts // *FASEB J.* 2008. Vol. 22, № 7. P. 2465-2475. doi: 10.1096/fj.07-098954.
67. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of American College of Cardiology Foundation Clinical expert Consensus Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49, № 3. P. 378-402. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.001.
68. Armour K.E., Armour K.J., Gallagher M.E. et al. Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase // *Endocrinology.* 2001. Vol. 142, № 2. P. 760-766. doi: 10.1210/endo.142.2.7977.

69. Kiel D.P., Kauppila L., Cupples L.A. et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study // *Calcif. Tissue Int.* 2001. Vol. 68, № 5. P. 271-276. doi: 10.1007/bf02390833.
70. Szulc P., Kiel D.P., Delmas P.D. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23, № 1. P. 95-102. doi: 10.1359/jbmr.070903.
71. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P. et al. Prospective epidemiological risk factors study group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259, № 6. P. 598-605. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01640.x.
72. Magnus J.H., Broussard D.L. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16, № 12. P. 2053-2062. doi: 10.1007/s00198-005-1999-9.
73. Gerber Y., Melton 3rd L.J., Weston S.A. et al. Association between myocardial infarction and fractures: an emerging phenomenon // *Circulation.* 2011. Vol. 124, № 3. P. 297-303. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007195.
74. Lee S.N., Cho J-Y., Eun Y-M. et al. Associations between osteoporosis and coronary artery disease in postmenopausal women // *J. Climacteric.* 2016. Vol. 19, № 5. P. 458-462. doi: 10.1080/13697137.2016.1200550.
75. Болотнова Т.В., Платицына Н.Г., Кусливая О.Н. Остеопороз и кардиоваскулярная патология: особенности сочетанного течения // *Вестник Тюменского государственного университета.* 2013. № 6. С. 166-173.
76. Chen Y.C., Wu J.C., Liu L. et al. Hospitalized osteoporotic vertebral fracture increases the risk of stroke: A population-based cohort study // *J. Bone Miner. Res.* 2013. Vol. 28, № 3. P. 516-523. doi: 10.1002/jbmr.1722.
77. Kang J.H., Chung S.D., Xirasagar S. et al. Increased risk of stroke in the year after a hip fracture: a population-based follow-up study // *Stroke.* 2011. Vol. 42, № 2. P. 336-341. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595538.
78. Hasserijs R., Karlsson M.K., Nilsson B.E. et al. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European

- Vertebral Osteoporosis Study // *Osteoporos. Int.* 2003. Vol. 14, № 1. P. 61-68. doi: 10.1007/s00198-002-1316-9.
79. Varri M., Tuomainen T.P., Honkanen R. et al. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women the OSTPRE-BBA study // *Maturitas.* 2014. Vol. 78, № 4. P. 304-309. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.017.
80. Avramovski P., Janakievska P., Koneska M. et al. Associations between Pulse Wave Velocity, Aortic Vascular Calcification, and Bone Mineral Density in Chronic Hemodialysis Patients and General Population // *ISRN Vascular Medicine.* Vol. 2013. Article ID 507637, 9 p. doi: 10.1155/2013/507637.
81. Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 41.
82. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2014. 56 p.
83. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. М., 2009. 37 с.
84. Cooney M.T., Vartiainen E., Laatikainen T. et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities // *Heart.* 2012. Vol. 98, № 12. P. 941-946. doi: 10.1136/heartjnl-2011-301478.
85. Melton 3rd L.J. Perspectives: how many women have osteoporosis now? // *J. Bone Miner. Res.* 1995. Vol. 10, № 2. P. 175-177. doi: 10.1002/jbmr.5650100202.
86. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 1, № 12. P. 989-995. doi: 10.1007/s001980170006.
87. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012. Т. 11, № 4. С. 101-104. doi: 10.15829/1728-8800-2012-4-101-104.
88. Насонов Е.Л. Проблемы остеопороза у мужчин // *PMЖ.* 2003. Т. 11, № 23. С. 1308.
89. Bentler S.E., Liu L., Obrizan M. et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 170, № 10. P. 1290-1299. doi: 10.1093/aje/kwp266.

90. Бойцов С.А., Оганов Р.Г. От профилактической кардиологии к профилактике неинфекционных заболеваний в России // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 102, № 4. С. 6-13. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-6-13.
91. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Харибдой // Артериальная гипертензия. 2009. Т. 15, № 6. С. 633-639. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-633-639.
92. Femminò S., Pagliaro P., Penna C. Obesity and Cardioprotection // Curr. Med. Chem. 2020. Vol. 27, № 2. P. 230-239. doi: 10.2174/0929867326666190325094453.
93. Fassio A., Idolazzi L., Rossini M. et al. The obesity paradox and osteoporosis // Eat. Weight Disord. 2018. Vol. 23, № 3. P. 293-302. doi: 10.1007/s40519-018-0505-2.
94. Cheung Y-M., Joham A., Marks S. et al. The obesity paradox: an endocrine perspective // Intern. Med. J. 2017. Vol. 47, № 7. P. 727-733. doi: 10.1111/imj.13257.
95. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 4-11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
96. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Эффективность первичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в России и других странах Европы (часть 1) // Кардиология. 2017. Т. 57, № 1S. С. 333-344. doi: 10.18087/cardio.2411.
97. Lee S.H., Tak Y.J., Yi Y.H. et al. Correlations between obesity indices and cardiometabolic risk factors in obese subgroups in women with severe obesity: A multicenter, cross-sectional study // Obes. Res. Clin. Pract. 2017. Vol. 11, № 2. P. 167-176. doi: 10.1016/j.orcp.2016.03.014.
98. Medina-Inojosa J., Somers V., Jenkins S. et al. Validation of a White-light 3D Body Volume Scanner to Assess Body Composition // Obesity: Open Access. 2017. Vol. 3, № 1. P. 1-4. doi: 10.16966/2380-5528.127.
99. Wise J. Waist measurement, not BMI, is stronger predictor of death risk, study finds // BMJ. 2017. 357: j2033. doi: 10.1136/bmj.j2033.
100. Wormser D., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative

- analysis of 58 prospective studies // *Lancet*. 2011. Vol. 377, № 9771. P. 1085-1095. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
101. Kitahara C.M., Flint A.J., Berrington de Gonzalez A. et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies // *PLoS Med*. 2014. Vol. 11, № 7: e1001673. P. 1-14. doi: 10.1371/journal.pmed.1001673.
102. Dudina A., Cooney M.T., Bacquer D.D. et al. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2011. Vol. 18, № 5. P. 731-742. doi: 10.1177/1741826711412039.
103. Ma C., Avenell A., Bolland M. et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2017. 359: j4849. doi: 10.1136/bmj.j4849.
104. Oreopoulos A., Padwal R., Norris C.M. et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis // *Obesity*. 2008. Vol. 16, № 2. P. 442-450. doi: 10.1038/oby.2007.36.
105. Angerås O., Albertsson P., Karason K. et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry // *Eur. Heart J*. 2013. Vol. 34, № 5. P. 345-353. doi: 10.1093/eurheartj/ehs217.
106. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J. et al. Relationship of body mass index with total mortality, cardiovascular mortality, and myocardial infarction after coronary revascularization: evidence from a meta-analysis // *Mayo Clin. Proc*. 2014. Vol. 89, № 8. P. 1080-1100. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.04.020.
107. Птичкина П.А., Скрипникова И.А, Новиков В.Е. и др. Композитный состав тела, костная масса и адипокины у женщин в постменопаузе с разным кардиоваскулярным риском (SCORE) // *Остеопороз и Остеопатии*. 2012. Т. 15, №1. С. 3-6.
108. De Laet C., Kanis J.A., Odén A. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos. Int*. 2005. Vol. 16, № 11. P. 1330-1338. doi: 10.1007/s00198-005-1863-y.
109. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and Treatment. University of Michigan Health System, 2005.

110. Ригзз Б.Л., Мелтон 3^{ed} Л.Д. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. СПб.: БИНОМ, 2000. 558 с.
111. Reid I.R. Fat and bone // Arch. Biochem. Biophys. 2010. Vol. 503, № 1. P. 20-27. doi: 10.1016/j.abb.2010.06.027.
112. Zeadin M.G., Butcher M.K., Shaughnessy S.G. et al. Leptin promotes osteoblast differentiation and mineralization of primary cultures of vascular smooth muscle cells by inhibiting glycogen synthase kinase (GSK)-3 β // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2012. Vol. 425, № 4. P. 924-930. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.011.
113. Barbour K.E., Zmuda J.M., Boudreau R. et al. Adipokines and the risk of fracture in older adults // J. Bone Miner. Res. 2011. Vol. 26, № 7. P. 1568-1576. doi: 10.1002/jbmr.361.
114. Yang S., Shen X. Association and relative importance of multiple obesity measures with bone mineral density: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 // Arch. Osteoporos. 2015. Vol. 10. Article number 14. doi: 10.1007/s11657-015-0219-2.
115. Скрипникова И.А., Оганов Р.Г. Остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, у женщин постменопаузального периода: общность поведенческих и социальных факторов риска // Остеопороз и остеопатии. 2009. Т. 12, № 2. С. 5-9.
116. Premaor M.O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25, № 2. P. 292-297. doi: 10.1359/jbmr.091004.
117. Muhlen D., Safii S., Jassal S.K. et al. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo study // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18, № 10. P. 1337-1344. doi: 10.1007/s00198-007-0385-1.
118. Marcus R.L., Addison O., LaStayo P.C. Intramuscular adipose tissue attenuates gains in muscle quality in older adults at high risk for falling. A brief report // J. Nutr. Health Aging. 2013. Vol. 17. P. 215-218. doi: 10.1007/s12603-012-0377-5.
119. Addison O., Marcus R.L., Lastayo P.C. et al. Intermuscular fat: a review of the consequences and causes // Int. J. Endocrinol. 2014. Article ID 309570, 11 p. doi: 10.1155/2014/309570.
120. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial

- infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364, № 9438. P. 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
121. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? // *Профилактическая медицина*. 2015. Т. 18, № 6. С. 47-52. doi: 10.17116/profmed201518647-52.
122. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, № 11. P. 987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
123. Prescott E., Hippe M., Schnohr P. et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study // *BMJ*. 1998. 316: 7137. P. 1043-1047. doi: 10.1136/bmj.316.7137.1043.
124. Robbins A.S., Manson J.E., Lee I.M. et al. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120, № 6. P. 458-462. doi: 10.7326/0003-4819-120-6-199403150-00002.
125. Kenfield S.A., Stampfer M.J., Rosner B.A. et al. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women // *JAMA*. 2008. Vol. 299, № 17. P. 2037-2047. doi: 10.1001/jama.299.17.2037.
126. Chow C.K., Jilly S., Rao-Melacini P. et al. Association of diet, exercise and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes // *Circulation*. 2010. Vol. 121, № 6. P. 750-758. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523.
127. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Влияние курения на лечение сердечно-сосудистыми препаратами // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2005. №1. С. 21-25.
128. Hung J., Lam J.Y.T., Lacoste L. et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin // *Circulation*. 1995. Vol. 92, № 9. P. 2432-2436. doi: 10.1161/01.cir.92.9.2432.
129. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., Гольцшуг П. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения сосудов // *Терапевтический архив*. 2005. Т. 77, №11. С. 92-95.

130. Hannan M.T., Felson D.T., Dawson-Hughes B. et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis study // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15, № 4. P. 710-720. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.710.
131. Ward K.D., Klesges R.C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density // *Calcif. Tissue Int.* 2001. Vol. 68, № 5. P. 259-270. doi: 10.1007/bf02390832.
132. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16, № 2. P. 155-162. doi: 10.1007/s00198-004-1640-3.
133. Зазерская И.Е. Остеопенический синдром у женщин с гипоэстрогемией (патогенез, диагностика, лечение): автореф. докт. мед. наук: 14.00.01 / Зазерская Ирина Евгеньевна. – СПб., 2006. – 35 с.
134. Ганиева И.И., Карабиненко А.А., Еремина С.С. и др. Влияние курения на костную ткань. Состояние проблемы // *Лечебное дело.* 2013. №1. С. 4-8.
135. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Лепехин В.А. Алкогольная единица и дозы потребления алкоголя: медицинские и социально-экономические аспекты // *Профилактическая медицина.* 2010. Т. 13, № 5. С. 17-22.
136. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19, № 4. P. 399-428. doi: 10.1007/s00198-008-0560-z.
137. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013. Т. 12, № 4. С. 4-9. doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-4-9.
138. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // *Профилактическая медицина.* 2014. Т. 17, № 5. С. 42-52.
139. WHO. Global status report on alcohol and health 2011. 286 с. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_2011/en/.
140. Cusano N.E. Skeletal effects of smoking // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2015. Vol. 13, № 5. P. 302-309. doi: 10.1007/s11914-015-0278-8.

141. Goldberg D.H., Soleos G.J., Levesque M. Moderate alcohol consumption: the gentle face of Janus // *Clin. Biochem.* 1999. Vol. 32, № 7. P. 505-518. doi: 10.1016/s0009-9120(99)00051-x.
142. Nanes Dias M., O'Neill T.M., Silman A.J. The influence alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. The European Vertebral Osteoporosis Study Group // *Osteoporos. Int.* 1997. Vol. 7, № 1. P. 65-71. doi: 10.1007/bf01623463.
143. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomization analysis based on individual participant data // *BMJ.* 2014. 349: g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164.
144. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2006.
145. Felson D.T., Kiel D.P., Anderson J.J. et. al. Alcohol consumption and hip fractures: the Framingham study // *Am. J. Epidemiol.* 1988. Vol. 128, № 5. P. 1102-1010. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115052.
146. Hoidrup S., Gombaek M., Gottschau A. et al. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women // *Am. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 149, № 11. P. 993-1001. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009760.
147. Kanis J.A., Johansson H., Johnell O. et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16, № 7. P. 737-742. doi: 10.1007/s00198-004-1734-y.
148. Cawthon P.M., Harrison S.L., Barrett-Connor E. et al. Alcohol intake and its relationship with bone mineral density, falls, and fracture risk in older men // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. Vol. 54, № 11. P. 1649-1657. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00912.x.
149. Hallal P.C., Andersen L.B., Bull F.C. et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects // *Lancet.* 2012. Vol. 380, № 9838. P. 247-257. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1.
150. WHO. Prevalence of insufficient physical activity, age 15+, age-standardized: both sexes. Geneva, 2008. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/91/6/13-120790/en/>.
151. Nocon M., Hiemann T., Müller-Riemenschneider F. et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cardiovasc. Prevent. Rehabil.* 2008. Vol. 15, № 3. P. 239-246. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f55e09.

152. Blumenthal R. Preventive cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 1st ed. USA: Elsevier, 2011. 632 p.
153. Laufs U., Wassmann S., Czech T. et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25, № 4. P. 809-814. doi: 10.1161/01.ATV.0000158311.24443.af.
154. Lollgen H., Bockenhoff A., Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories // *Int. J. Sports Med.* 2009. Vol. 30, № 3. P. 213-224. doi:10.1055/s-0028-1128150.
155. Shiroma E.J., Lee I.M. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity // *Circulation.* 2010. Vol. 122, № 7. P. 743-752. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914721.
156. Yuan Y., Chen X., Zhang L. et al. The roles of exercise in bone remodeling and in prevention and treatment of osteoporosis // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2016. Vol. 122, № 2. P. 122-130. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.11.005.
157. Yu H.S., Kim J.J., Kim H.W. et al. Impact of mechanical stretch on the cell behaviors of bone and surrounding tissues // *Journal of Tissue Engineering.* 2016. Vol. 7. P. 1-24. doi: 10.1177/2041731415618342.
158. Wen H.J., Huang T.H., Li T.L. et al. Effects of short-term step aerobics exercise on bone metabolism and functional fitness in postmenopausal women with low bone mass // *Osteoporos. Int.* 2017. Vol. 28, № 2. P. 539-547. doi: 10.1007/s00198-016-3759-4.
159. Kelley G., Kelley K., Tran Z. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data // *J. Gerontol. A Med. Sci.* 2002. Vol. 57, № 9. P. M599-M604. doi: 10.1093/gerona/57.9.M599.
160. Going S., Laudermilk M. Osteoporosis and strength training // *Am. J. Lifestyle Med.* 2009. Vol. 3, № 4. P. 310-319. doi: 10.1177/1559827609334979.
161. Sinaki M., Itoi E., Wahner H.W. et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women // *Bone.* 2002. Vol. 30, № 6. P. 836-841. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00739-1.
162. Kujala U.M., Kaprio J., Kannus P. et al. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160, № 5. P. 705-708. doi: 10.1001/archinte.160.5.705.

163. Drozdowska B., Wiktor K., Pluskiewicz W. Functional status and prevalence of falls and fractures in population-based sample of post-menopausal women from the RAC-OST-POL Study // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67, № 7. P. 673-681. doi: 10.1111/ijcp.12118.
164. Leme L.E.G., do Carmo M.S. Bone mineral density and high performance aerobic activity in older adults experience in Brazil // *Topics in Osteoporosis*. 2013. Chapter 8. P. 193-205. doi: 10.5772/55661.
165. O'Donnell M.J., Mente A., Smyth A. et al. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, № 14. P. 1034-1040. doi: 10.1093/eurheartj/ehs409.
166. Siri-Tarino P.W., Sun Q., Hu F.B. et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 91, № 3. P. 535-546. doi: 10.3945/ajcn.2009.27725.
167. Zheng J., Huang T., Yu Y. et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies // *Public Health Nutr.* 2012. Vol. 15, № 4. P. 725-737. doi: 10.1017/S1368980011002254.
168. Oyebode O., Gordon-Dseagu V., Walker A. et al. Fruit and vegetables consumption and all cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data // *J. Epidemiol. Comm. Health.* 2014. Vol. 68, № 9. P. 856-862. doi: 10.1136/jech-2013-203500.
169. Livingstone K.M., Celis-Morales C., Navas-Carretero S. et al. Effect of an Internet-based, personalized nutrition randomized trial on dietary changes associated with the Mediterranean diet: the Food4Me Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 104, № 2. P. 288-297. doi: 10.3945/ajcn.115.129049.
170. Berriche O., Chiraz A., Othman R.B. et al. Nutritional risk factors for postmenopausal osteoporosis // *Alexandria Journal of Medicine.* 2017. Vol. 53, № 2. P. 187-192. doi: 10.1016/j.ajme.2016.03.007.
171. Weiss L.A., Barrett-Connor E., von Muhlen D. Ratio of n-6 to n-3 fatty acids and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 81, № 4. P. 934-938.
172. Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.M. et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of ESCEO and IOF // *Osteoporos. Int.* 2017. Vol. 28, № 2. P. 447-462. doi: 10.1007/s00198-016-3773-6.

173. Weaver C.M., Alexander D.D., Boushey C.J. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27, № 1. P. 367-376. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5.
174. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии.* 2013. № 3. С. 3-7.
175. Milazzo V., De Metrio M., Cosentino N. et al. Vitamin D and acute myocardial infarction // *World J. Cardiol.* 2017. Vol. 9, № 1. P. 14-20. doi: 10.4330/wjc.v9.i1.14.
176. Poole K.E.S., Loveridge N., Barker P.J. et al. Reduced Vitamin D in acute stroke // *Stroke.* 2005. Vol. 37, № 1. P. 243-245. doi: 10.1161/01.STR.0000195184.24297.c1.
177. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006. Vol. 92, № 1. P. 39-48. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001.
178. Belen E., Şahin I., Güngör B. et al. Assessment of 25-Hydroxyvitamin D levels in patients with resistant hypertension // *Med. Princ. Pract.* 2016. Vol. 25, № 1. P. 25-30. doi: 10.1159/000437227.
179. Drouin-Chartier J-Ph., Brassard D., Tessier-Grenier M. et al. Systematic Review of the association between dairy product consumption and risk of cardiovascular-related clinical outcomes // *Adv. Nutr.* 2016. Vol. 7, № 6. P. 1026-1040. doi: 10.3945/an.115.011403.
180. Qin L.Q., Xu J.Y., Han S.F. et al. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 24, № 1. P. 90-100.
181. Kim Y., Je Y. Dairy consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2016. Vol. 33, № 4. P. 428-440. doi: 10.1111/dme.12970.
182. Aune D., Norat T., Romundstad P. et al. Dairy products and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 98, № 4. P. 1066-1083. doi: 10.3945/ajcn.113.059030.
183. Guo J., Astrup A., Lovegrove J.A. et al. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies // *Eur. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 32, № 4. P. 269-287. doi: 10.1007/s10654-017-0243-1.

184. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
185. Панченко Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем // Сердце. 2004. Т. 3, № 1. С. 9-12.
186. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, № 1. P. 88-136. doi: 10.1093/eurheartj/ehl260.
187. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // Medicographia. 2001. Vol. 23. P. 95-99.
188. Koh W.P., Wang R., Ang L.W. et al. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33, № 8. P. 1766-1770. doi: 10.2337/dc10-0067.
189. Fan Y., Wei F., Lang Y. et al. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis // Osteoporos. Int. 2016. Vol. 27, № 1. P. 219-228. doi: 10.1007/s00198-015-3279-7.
190. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C. et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 166, № 5. P. 495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106.
191. Leslie W.D., Morin S.N., Lix L.M. et al. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25, № 12. P. 2817-2824. doi: 10.1007/s00198-014-2822-2.
192. Carnevale V., Morano S., Fontana A. et al. Assessment of fracture risk by the FRAX algorithm in men and women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study // Diabetes Metab. Res. Rev. 2014. Vol. 30, № 4. P. 313-322. doi: 10.1002/dmrr.2497.
193. Leslie W.D., Hough S. Fracture risk assessment in diabetes // In: Lecka-Czernik B., Fowlkes J.L. (eds), Diabetic bone disease, Springer, Cham. Springer International Publishing Switzerland. 2016. Chapter 3. P. 45-69. doi: 10.1007/978-3-319-16402-1_3.

194. O'Donnell M., Xavier D., Liu L. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study // *Lancet*. 2010. Vol. 376, № 9735. P. 112-123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
195. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16, № 4. С. 4-10. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
196. Perez-Castrillon J.L., Justo I., Silva J. et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women // *J. Hum. Hypertens*. 2003. Vol. 17, № 2. P. 107-110. doi: 10.1038/sj.jhh.1001520.
197. Aung K., Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. Vol. 10: CD005185. doi: 10.1002/14651858.CD005185.pub2.
198. Barzilay J.I., Davis B.R., Pressel S.L. et al. The impact of antihypertensive medication on bone mineral density and fracture risk // *Current Cardiology Report*. 2017. Vol. 19. Article number 76. P. 176-184. doi: 10.1007/s11886-017-0888-0.
199. Rejnmark L., Vestergaard P., Heickendorff L. et al. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide // *J. Bone Miner. Res*. 2006. Vol. 21, № 1. P. 163-170. doi: 10.1359/JBMR.051003.
200. Law P.H., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005. Vol. 46, № 1. P. 142-146. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.055.
201. Varenna M., Manara M., Galli L. et al. The association between osteoporosis and hypertension: the role of a low dairy intake // *Calcif. Tissue Int*. 2013. Vol. 93. P. 86-92. doi: 10.1007/s00223-013-9731-9.
202. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Hypertension is a risk factor for fractures // *Calcif. Tissue Int*. 2009. Vol. 84, № 2. P. 103-111. doi: 10.1007/s00223-008-9198-2.
203. Баланова Ю.А., Вилков В.Г., Доценко А.Н. и др. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в РФ (2005-2007 гг.), проведенного в рамках ФЦП “Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации” // *Информационно-статистический сборник*. М., 2008. 224 с.

204. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women // *Eur. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 19, № 12. P. 1105-1112. doi: 10.1007/s10654-004-1706-8.
205. Jeong T-D., Lee W., Choi S-E. et al. Relationship between serum total cholesterol level and serum biochemical bone turnover markers in healthy pre-and postmenopausal women // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. Article ID 398397, 7 p. doi: 10.1155/2014/398397.
206. Kim Y-H., Nam G-E., Cho K-H. et al. Low bone mineral density is associated with dyslipidemia in South Korean men: The 2008–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Endocr. J.* 2013. Vol. 60, № 10. P. 1179-1189. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0224.
207. Sabour H., Norouzi Javidan A., Latifi S. et al. Is lipid profile associated with bone mineral density and bone formation in subjects with spinal cord injury? // *J. Osteoporos.* 2014. Vol. 2014. Article ID 695014, 6 p. doi: 10.1155/2014/695014.
208. Li S., Guo H., Liu Y. et al. Relationships of serum lipid profiles and bone mineral density in postmenopausal Chinese women // *Clin. Endocrinol.* 2015. Vol. 82, № 1. P. 53-58. doi: 10.1111/cen.12616.
209. Pirih F., Lu J., Ye F. et al. Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27, № 2. P. 309-318. doi: 10.1002/jbmr.541.
210. Tintut Y., Demer L. Effects of bioactive lipids and lipoproteins on bone // *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2014. Vol. 25, № 2. P. 53-59. doi: 10.1016/j.tem.2013.10.001.
211. Mandal C.C. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms // *Front. Endocrinol.* 2015. Vol. 6: 165. doi: 10.3389/fendo.2015.00165.
212. Gluer C.C., Lu Y., Engelke K. Quality and performance measures in bone densitometry. Part 2: fracture risk // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17, № 10. P. 1449-1458. doi: 10.1007/s00198-005-0038-1.
213. Mohammadi A., Shateri K., Behzadi F. et al. Relationship between intima-media thickness and bone mineral density in postmenopausal women: a cross-sectional study // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 7, № 12. P. 5535-5540.
214. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N. et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal aortic Calcium Study // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 169, № 2. P. 186-194. doi: 10.1093/aje/kwn303.

215. Choi S.H., An J.H., Lim S. et al. Lower bone mineral density is associated with higher coronary calcification and coronary plaque burdens by multidetector row coronary computed tomography in pre- and postmenopausal women // *Clin. Endocrinol.* 2009. Vol. 71, № 5. P. 644-651. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03535.x.
216. Browner W.S., Sooley D.G., Vogt T.M. et al. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density // *Lancet.* 1991. Vol. 338, № 8763. P. 355-358. doi: 10.1016/0140-6736(91)90489-c.
217. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al. Association between low density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures // *Stroke.* 1993. Vol. 24, № 7. P. 940-946. doi: 10.1161/01.str.24.7.940.
218. Санду Е.А., Котов А.С., Литвиненко М.А. и др. Анализ эффективности программы «Оценка риска инсульта» для выявления лиц с высоким риском инсульта // *Клиническая геронтология.* 2016. № 5-6. С. 10–17.
219. Castelli W.P., Anderson K. A population at risk: Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study // *Am. J. Med.* 1986. Vol. 80, № 2, suppl. 1. P. 23-32. doi: 10.1016/0002-9343(86)90157-9.
220. Brindle P., Emberson J., Lample F. et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study // *BMJ.* 2003. 327: 7426. P. 1267-1270. doi: 10.1136/bmj.327.7426.1267.
221. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19, Suppl. A. P. A2-A11.
222. Woodward M., Brindle P., Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC) // *Heart.* 2007. Vol. 93, № 2. P. 172-176. doi: 10.1136/hrt.2006.108167.
223. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, № 11. P. 987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
224. Aktas M.K., Ozduran V., Pothier C.E. et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program // *JAMA.* 2004. Vol. 292, № 12. P. 1462-1468. doi: 10.1001/jama.292.12.1462.

225. van Dis I., Geleijnse J.M., Boer J.M. et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014. Vol. 21, № 3. P. 377-383. doi: 10.1177/2047487312443485.
226. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet.* 2014. Vol. 384, № 9943. P. 591-598. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
227. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска переломов (калькулятор Frax™) // *Остеопороз и остеопатии.* 2012. Т. 15, № 1. С. 23–28.
228. Holloway-Kew K.L., Zhan Y., Betson A.G. et al. How well do the FRAX (Australia) and Garvan calculators predict incident fractures? Data from the Geelong Osteoporosis Study // *Osteoporos. Int.* 2019. Vol. 30, № 10. P. 2129-2139. doi: 10.1007/s00198-019-05088-2.
229. Clinical guideline. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture (CG146). National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London, 2017. 14 p. [Электронный ресурс] – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>.
230. Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ.* 2010. Vol. 182, № 17. P. 1864-1873. doi: 10.1503/cmaj.100771.
231. Nguyen N.D., Frost S.A., Center J.R. et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol.19, № 10. P. 1431-1444. doi: 10.1007/s00198-008-0588-0.
232. Hippisley-Cox J., Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture Scores // *BMJ.* 2009. 339: b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229.
233. Hippisley-Cox J., Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study // *BMJ.* 2012. 344: e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427.
234. Kanis John A., Compston J., Cooper C. et al. SIGN Guidelines for Scotland: BMD Versus FRAX Versus QFracture // *Calcif. Tissue Int.* 2016. Vol. 98, № 5. P. 417-425. doi: 10.1007/s00223-015-0092-4.

235. Leslie W.D., Berger C., Langsetmo L. et al. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts // *Osteoporos. Int.* 2011. 22, № 6. P. 1873-1883. doi: 10.1007/s00198-010-1445-5.
236. Kanis J.A., Hans D., Cooper C. et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22, № 9. Article number 2395. P. 2395-2411. doi: 10.1007/s00198-011-1713-z.
237. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2019. Vol. 30, № 1. P. 3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
238. Shepstone L., Lenaghan E., Cooper C. et al; SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391, № 10122. P. 741-747. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32640-5.
239. Kanis J.A., Johnell O., De Laet C. et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment // *J. Bone Miner. Res.* 2002. Vol. 17, № 7. P. 1237-1244. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1237.
240. Cauley J.A., El-hajj Fuleihan G., Arabi A. et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding international differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX® // *J. Clin. Densitom.* 2011. Vol. 14, № 3. P. 240-262. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.015.
241. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX® – assessment and intervention thresholds for the UK // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19, № 10. P. 1395-1408. doi: 10.1007/s00198-008-0712-1.
242. Kanis J.A., Harvey N.C., Cooper C. et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation // *Arch. Osteoporos.* 2016. Vol. 11, № 1. Article number 25, 48 p. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z.
243. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2014. Vol. 25, № 10. P. 2359-2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.

244. Скрипникова И.А. Использование показателя абсолютного риска переломов в диагностике, профилактике и терапии остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2009. Т. 12, № 2. С. 28–31.
245. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15, № 4. С. 29-37. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
246. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. 2017. Т. 63, № 6. С. 392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
247. Михайлова Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. и др. Частота остеопоротических переломов основных локализаций среди городского населения России // Научно-практическая ревматология. 2001. № 3. С 75.
248. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Златина Е.А. и др. Факторы риска постменопаузального остеопороза // Российский семейный врач. 2007. Т. 11, № 1. С. 12-15.
249. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Распространенность клинических факторов риска остеопоротических переломов и остеопороза дистального отдела предплечья у жителей пяти городов Приволжского федерального округа // Современная медицина. Неврология/Ревматология. Реабилитация. 2017. Т. 5, №1. С. 42-46.
250. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Факторы риска остеопороза у мужчин 40 лет и старше: результаты программы «Остеоскрининг-Россия» // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 3. С. 76-81. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-76-81.
251. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX в популяционных выборках 5 регионов России // Медицинский совет. 2017. № 1S. С. 103-107. doi: 10.21518/2079-701X-2017-0-103-107.
252. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В. Факторы риска и минеральная плотность кости в прогнозировании риска перелома у женщин в постменопаузе // Современная ревматология. 2016. Т. 10, № 3. С. 23-28. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-23-28.

253. Makovey J., Macara M., Chen J.S. et al. High osteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women // *Bone*. 2013. Vol. 52, № 1. P. 120-125. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.025.
254. Kawińska-Hamala A., Kawiński A., Stanek K. et al. Correlations between 10-year risk of death from cardiovascular diseases and 10-year osteoporotic fracture risk in postmenopausal women // *Endokrynologia Polska*. 2017. Vol. 68, № 4. P. 390-397. doi: 10.5603/EP.a2017.0030.
255. Thayer S.W., Stolshek B.S., Rey G.G. et al. Impact of Osteoporosis on High-Cost Chronic Diseases // *Value in Health*. 2014. Vol. 17, № 1. P. 43-50. doi: 10.1016/j.jval.2013.11.004.
256. Puth M-Th., Klaschik M., Schmid M. et al. Prevalence and comorbidity of osteoporosis – a cross-sectional analysis on 10,660 adults aged 50 years and older in Germany // *BMC Musculoskeletal Disord*. 2018. Vol. 19, № 1. Article number 144. doi: 10.1186/s12891-018-2060-4.
257. Головач И.Ю., Зафирный И.М., Туровская Т.В. и др. Оценка коморбидности у пациентов с переломом шейки бедренной кости на фоне остеопороза и последующим эндопротезированием тазобедренного сустава // *Украинский ревматологический журнал*. 2014. Т. 57, № 3. С. 23-27.
258. David C., Confavreux C.B., Mehsen N. et al. Severity of osteoporosis: what is the impact of co-morbidities? // *Joint Bone Spine*. 2010. Vol. 77, Suppl. 2. P. S103-S106. doi: 10.1016/S1297-319X(10)70003-8.
259. Головач И.Ю. Остеопороз и болезнь Альцгеймера: доказательства коморбидности и взаимосвязи // *Здоровье Украины*. 2013. Т. 30, № 5. С. 69.
260. Bijlsma A.Y., Meskers C.G., Westendorp R.G. et al. Chronology of age-related disease definitions: osteoporosis and sarcopenia // *Ageing Res. Rev.* 2012. Vol. 11, № 2. P. 320-324. doi: 10.1016/j.arr.2012.01.001.
261. Gazzotti M.R., Roco C.M., Pradella C.O. et al. Frequency of osteoporosis and vertebral fractures in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients // *Arch. Bronconeumol*. 2019. Vol. 55, № 5. P. 252-257. doi: 10.1016/j.arbres.2018.10.010.
262. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population based cohort of patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12, № 4. Article number R154. doi: 10.1186/ar3107.

263. Dennison E.M., Syddall H.E., Statham C. et al. Relationships between SF-36 health profile and bone mineral density: The Hertfordshire Cohort Study // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17, № 9. P. 1435-1442. doi: 10.1007/s00198-006-0151-9.
264. Molto A., Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis // *Frontiers in Med.* 2018. Vol. 5. Article 62. 10 p. doi: 10.3389/fmed.2018.00062.
265. Зоря В.И., Гнетецкий С.Ф., Гурьев В.В. К вопросу о тотальном эндопротезировании повреждений тазобедренного сустава у лиц старческого возраста // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.* 2006. Т. 50, № 4. С. 117-122.
266. Хромцова О.М., Зюзякина М.А., Егоров И.А. и др. Прогнозирование десятилетнего риска остеопоротических переломов у больных с хронической обструктивной болезнью легких с помощью методики FRAX // *Остеопороз и остеопатии.* 2016. Т.19, № 2. С. 31.
267. Кочетова Е.В. Оценка индекса коморбидности Charlson, риска переломов FRAX и суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE у больных ХОБЛ со сниженным питательным статусом // *Совр.проб. науки и образования.* 2018.№ 5.С.73.
268. Платицына Н.Г. Прогнозирование развития остеопоротических переломов у больных хроническими неинфекционными заболеваниями // *Остеопороз и остеопатии.* 2016. Т.19, № 2. С. 30.
269. Kish L. *Survey Sampling.* John Wiley and Sons. Inc., New York. 1965
270. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // *Профилактическая медицина.* 2013. Т. 16, № 6. С. 25-34.
271. Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под редакцией проф. С.А. Бойцова. М., 2015. 96 с.
272. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // *Системные гипертензии.* 2010. № 3. С. 5-26.
273. Prineas R.J., Crow R.S., Zhang Z.M. *The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings (Including Measurement and Comparison with the Novacode: Standards and Procedures for Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials).* 2nd. Springer; London, 2009. P. 277-324. doi:10.1007/978-1-84882-778-3.

274. Zohoori N., Mroz T.A., Popkin B. et al. Monitoring the economic transition in the Russian Federation and its implications for the demographic crisis: the Russian Longitudinal Monitoring Survey // *World Development*. 1998. Vol. 26, № 11. P. 1977-1993.
275. Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov V.M. et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress, Aging and Health in Russia (SAHR) // *BMC Public Health*. 2009. Vol. 9. Article number 293. doi: 10.1186/1471-2458-9-293.
276. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study // *BMC Public Health*. 2006. Vol. 6. Article number 255. doi: 0.1186/1471-2458-6-255.
277. Федеральная служба государственной статистики. Валовой региональный продукт в текущих основных ценах на душу населения [Электронный ресурс] – URL: <https://www.gks.ru/accounts>.
278. Федеральная служба государственной статистики. Среднедушевые денежные доходы населения, оперативные данные по субъектам Российской Федерации [Электронный ресурс] – URL: <https://www.gks.ru/folder/13397>.
279. Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Территориальные фонды. Территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в субъектах Российской Федерации [Электронный ресурс] – URL: <http://www.ffoms.ru/system-oms/territorial-funds/>.
280. Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F. et al. *Cardiovascular Survey Methods*. World Health Organization. Geneva, 1982. 224 p.
281. Ким И.В., Бочкарева Е.В., Варакин Ю.Я. и др. Основные результаты применения скрининговой методики для выявления кардио- и цереброваскулярных заболеваний у пациентов, находящихся под наблюдением участкового терапевта // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13, № 3. С. 25-31. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-25-31.
282. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // *Acta Psychiatr. Scand*. 1983. Vol. 67, № 6. P. 361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

283. Грищенко М.Ю. Динамика эпидемиологической ситуации по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном промышленном регионе (по данным пятилетнего мониторинга): автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Грищенко Михаил Юрьевич. – Ч., 2009. – 23 с.
284. Мычка В.Б. Женское сердце. М., 2012. 191 с.
285. Hense H.W., Koesters E., Wellmann J. et al. Evaluation of a recalibrated Systematic Coronary Risk Evaluation cardiovascular risk chart: results from Systematic Coronary Risk Evaluation Germany // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2008. Vol. 15, № 4. P. 409-415. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282feec66.
286. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Профилактическая медицина.* 2016. Т. 19, № 1. С. 15-23. doi: 10.17116/profmed201619115-23.
287. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014. Т.13, № 4. С. 4-14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
288. Strom O., Borgstrom F., Kanis J.A. et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. A report prepared in collaboration with IOF and EFPIA // *Arch. Osteoporos.* 2011. Vol. 6, № 1-2. P. 59-155. doi: 10.1007/s11657-011-0060-1.
289. Берштейн Л.Л., Головина А.Е., Катамадзе Н.О. и др. Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения // *Российский кардиологический журнал.* 2019. Т. 24, № 5. С. 20-25. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-20-25.
290. Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В., Сарычева А.А. и др. Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертонией впервые обратившихся к врачу // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018. Т. 17, № 5. С. 5-10. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-5-10.
291. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации,

- участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 97, № 5. С. 6-11. doi: 10.15829/1560-4071-2012-5-6-11.
292. Ершова О.Б., Синицына О.С., Белова К.Ю. и др. Результаты анализа факторов риска и абсолютного риска переломов (FRAX) у мужчин с переломами проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. 2013. Т.16, № 1. С. 3-6.
293. Curtis E.M., van der Velde R., Moon R.J. et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status // Bone. 2016. Vol. 87. P. 19-26. doi: 10.1016/j.bone.2016.03.006.
294. Комплексное наблюдение условий жизни населения в 2011 [Электронный ресурс] – URL: https://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html.
295. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака – Global Adult Tobacco Survey (GATS) Russian Federation 2009 [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf?ua=1.
296. Драпкина О.М., Шальнова С.А. Динамика распространенности неинфекционных заболеваний в РФ. Москва, 2018. 48 с.
297. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women // Osteoporos Int. 2007. Vol. 18, № 8. P. 1033-1046. doi: 10.1007/s00198-007-0343-y.
298. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D. et al. Official Positions for FRAX clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX of the 10 year risk of fracture: from joint official positions development conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®//J.Clin.Densitom.2011.Vol.14,№3.P.212-219. doi: 10.1016/j.jocd.2011.05.014.
299. Silvermann S., Curtis J., Saag K. et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26, № 1. P. 419-420. doi: 10.1007/s00198-014-2883-2.
300. Overman R.A., Yeh J.Y., Deal C.L. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective // Arthr. Care Res. 2013. Vol. 65. P. 294-298. doi: 10.1002/acr.2179624.

301. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Базоркина Д.И. и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 5. С. 9-14.
302. Murray C.J.L., Vos T., Lozano R. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. 2012. Vol. 380, № 9859. P. 2197-2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
303. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K. et al. for the PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, № 9. P. 818-827. doi: 10.1056/NEJMoa1311890.
304. Khatib R., McKee M., Shannon H. et al. PURE study investigators. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data // Lancet. 2016. Vol. 387, № 10013. P. 61-69. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00469-9.
305. Sorlie P.D., Backlund E., Keller J.B. US mortality by economic, demographic, and social characteristics: the National Longitudinal Mortality Study // Am. J. Public Health. 1995. Vol. 85, № 7. P. 949-956. doi: 10.2105/ajph.85.7.949.
306. Rogot E., Sorlie P.D., Norman J.J. et al. A Mortality Study of 1.3 Million Persons by Demographic, Social, and Economic Factors: 1979-1985 Follow-Up. Washington: National Institutes of Health publication No 92-3297. 1992. 481 p.
307. Culter D., Deaton A., Lleras-Muney A. The determinants of mortality // Journal of economic perspective. 2006. Vol. 20, № 3. P. 97-120. doi: 10.1257/jep.20.3.97.
308. Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А. и др. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 29, №4. С. 5-17.
309. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14, № 4. С. 44-51. doi: 10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.

310. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 44-50. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.

Географические и экономические характеристики регионов

Населенный пункт	Федеральный округ	широта/долгота	Климат	* ВРП на 1 жителя, руб.	# СДД, руб.	^ ОМС, руб.
Тюмень	Уральский	57,1522° с.ш./ 65,5272° в.д.	Умеренно-континентальный	604 921,2	24 731,3	12 782,87
Красноярск	Сибирский	56,0184° с.ш./ 92,8672° в.д.	Умеренно-континентальный	441 084,9	24 921,7	11 915
Владивосток	Дальневосточный	43,1056° с.ш./ 131,874° в.д.	Умеренный мусонный	297 224,3	24 342,5	10 459,34
Вологда	Северо-Западный	59,2239° с.ш./ 39,884° в.д.	Умеренно-континентальный	289 782,8	20 513,2	8 451
Кемерово	Сибирский	55,333° с.ш./ 86,0833° в.д.	Континентальный	243 932,3	19 697,4	9 050,3
Волгоград	Южный	48,719° с.ш./ 44,5018° в.д.	Умеренно-континентальный	235 814,1	17 589,6	7 234,9
Владикавказ	Северо-Кавказский	43,0367° с.ш./ 44,6678° в.д.	Умеренный	168 268,3	17 788,1	7 595,7
Иваново	Центральный	56,9972° с.ш./ 40,9714° в.д.	Континентальный	151 263,6	18 123,2	7 903,7

* Официальные данные Росстата за 2013 год [277];

Официальные данные Росстата за 2013 год [278];

^ Официальные данные территориальных фондов ОМС за 2013 год [279].

Опросник ЭССЕ-РФ-I на наличие факторов риска**Модуль 1. Информация о респонденте**

Модуль 2. Пищевые привычки

Модуль 3. Физическая активность

Модуль 4. Курение**Модуль 5. Употребление алкоголя****Модуль 6. Здоровье и качество жизни**

Модуль 7. Сон

Модуль 8. Заболевания

Модуль 9. Экономические условия и работа

Модуль 10. Стресс

Модуль 11. Тревога и депрессия

Модуль 12. Данные об обращаемости за медицинской помощью и нетрудоспособности

В модули 1, 4, 5, 6 и 8 включены вопросы по клиническим ФР переломов, входящие в калькулятор риска переломов FRAX[®].

Шкалы SCORE и FRAX®

Калькулятор SCORE

мужчина женщина








Возраст, лет

Уровень систолического АД, мм.рт.ст.

Курение

Холестерин, ммоль/л

Шкала риска SCORE

						
<1%	1%	2%	3-4%	5-9%	10-14%	>15%

FRAX® Инструмент оценки риска перелома

Дома Инструмент расчета Бумага Графики Вопросы и ответы Ссылки Русский

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: **Россия** Имя / ID: [0 факторах риска](#)

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: год Дата рождения: год месяц день

2. Пол Мужской женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом нет да

6. Перелом бедра у родителей нет да

7. Курение в настоящее время нет да

8. Глюкокортикоиды нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
 Выбирать BMD:

BMI: 26.0

The ten year probability of fracture (%)

without BMD	
Major osteoporotic	38
Hip fracture	7.9

Конвертация веса
 Pounds → kg

Height Conversion
 Inches → cm

00214481
 Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX