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

На правах рукописи

Колчина Мария Александровна

Изучение ассоциаций кальцификации, ригидности, параметров субклинического атеросклероза артерий с костной массой и полигенным риском остеопороза у женщин

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Скрипникова Ирина Анатольевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 12
1.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопороза..... 12
1.2. Доказательства ассоциаций между атеросклерозом, кальцификацией артерий и низкой костной массой в исследованиях разных уровней: эпидемиологическом, экспериментальном, клиническом и молекулярном..... 14
1.2.1. Эпидемиологические исследования, показавшие связь остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом..... 14
1.2.2. Общие патогенетические механизмы сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопороза и сходство свойств сосудистой и костной ткани в экспериментальных исследованиях и на молекулярном уровне..... 17
1.2.3. Связь сосудистых и костных нарушений в клинических исследованиях..... 23
1.2.4. Шкалы суммарного сердечно-сосудистого риска и риска остеопорозных переломов, целесообразность одновременного использования..... 27
1.3. Современные инструментальные возможности оценки состояния сосудистой стенки и костной ткани..... 29
1.3.1. Возможности исследования периферических артерий..... 29
1.3.2. Технологии оценки коронарных сосудов..... 32
1.3.3. Методы оценки костной массы..... 37
1.4. Ассоциативные исследования генетики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом..... 40
1.4.1. Современные подходы к выявлению генетических предикторов остеопороза 41
1.4.2. Исследования общих генов-кандидатов остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом..... 44
1.4.3. Концепция и оценка шкал генетического риска остеопороза..... 49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ..... 52
2.1. Общая характеристика работы..... 52
2.2. Материал исследования..... 53
2.3. Методы обследования..... 54

2.3.1. Общеклинические методы исследования..... 54
2.3.2. Лабораторная диагностика..... 57
2.3.3. Инструментальная диагностика..... 57
2.4. Молекулярно-генетическое обследование..... 59
2.5. Статистическая обработка данных..... 60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 62
3.1. Общая характеристика исследуемой выборки и связь состояния сосудистой стенки и костной массы с наличием и продолжительностью постменопаузы..... 62
3.2. Ассоциации между параметрами сосудистой стенки, костной массой и костным метаболизмом..... 67
3.2.1. Кальцификация коронарных артерий и минеральная плотность кости..... 67
3.2.2. Показатели субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки) и минеральная плотность кости..... 70
3.2.2.1. Толщина комплекса интима-медиа и минеральная плотность кости..... 71
3.2.2.2. Атеросклеротические бляшки и минеральная плотность кости..... 72
3.2.3. Параметры сосудистой ригидности (скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации) и минеральная плотность кости..... 75
3.2.4. Ассоциации между состоянием сосудистой стенки и минеральной плотности кости с показателем костной резорбции CTx (b-crosslaps)..... 77
3.2.5. Связь между артериальной ригидностью, субклиническим атеросклерозом и кальцификацией коронарных артерий..... 79
3.3. Оценка суммарного сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE и абсолютного риска остеопорозных переломов с помощью калькулятора FRAX..... 81
3.3.1. Ассоциации сердечно-сосудистого риска с костной массой..... 81
3.3.2. Ассоциации абсолютного риска основных остеопорозных переломов и переломов бедра с показателями сосудистой ригидности, субклинического атеросклероза и кальцификации коронарных артерий..... 85
3.4. Результаты молекулярно-генетического исследования..... 88
3.4.1. Отбор ранее разработанных на европейских популяциях шкал генетического риска остеопороза..... 88

3.4.2. Оценка информативности выбранных шкал генетического риска остеопороза для прогнозирования низкой минеральной плотности кости 88
3.4.3. Исследование ассоциаций шкал генетического риска остеопороза с показателями сосудистой ригидности, субклинического атеросклероза и кальцификации коронарных артерий 89
3.4.4. Исследование ассоциаций шкал генетического риска со шкалами, использующими клинические факторы для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) и 10-летней вероятности переломов (FRAX)..... 91
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... 103
ВЫВОДЫ..... 105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 110
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Шкалы SCORE и FRAX..... 139
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Алгоритм перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений атеросклероза и остеопороза..... 140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

ССЗ-АС и ОП остаются важными причинами заболеваемости и высокой смертности во всем мире [1, 2]. Распространенность этих заболеваний среди населения очень высока, а их осложнения, в частности инфаркты, инсульты и переломы позвонков и ШБ представляют большую социально-экономическую проблему для здравоохранения всех стран. Ранее ССЗ-АС и ОП рассматривались как независимые процессы, связанные с возрастом, а в дальнейшем в эпидемиологических и клинических исследованиях были продемонстрированы связи между потерей костной массы и изменениями состояния сосудистой стенки, а также, клиническими проявлениями АС и ОП [3–6]. Выдвинутая гипотеза, что уменьшение прочности костной ткани и проявления АС имеют общие патогенетические механизмы формирования и прогрессирования, получает все больше научных обоснований в оригинальных исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах [7, 8]. При этом ассоциации между ОП и ССЗ-АС определяются и доказываются чаще с использованием суррогатных маркеров заболеваний - кальцификации КА или аорты, параметров сосудистой жесткости, субклинического АС и МПК [9–11].

«Сердечно-сосудистая кальцификация обычно рассматривалась как неизбежное следствие старения, но оказалось, что это строго регулируемый активный процесс минерализации, который включает клеточные и молекулярные механизмы, сходные с нормальным остеогенезом» [12], а формирование депозитов кальция в сосудистой стенке или АСБ происходит вследствие различных метаболических и/или воспалительных процессов [13]. Отмечено, что у женщин с ОП частота кальцификации аорты выше, чем у лиц с нормальной МПК [11, 14]. Кроме того, известно, что у женщин в периоде постменопаузы с ОП повышен риск сердечно-сосудистых событий и он прямо пропорционален тяжести ОП [15]. У пациентов с низкой костной массой чаще развивается более тяжелый АС КА и значительно увеличивается риск развития инсульта и инфаркта миокарда [16, 17]. Приведенные данные позволяют предположить, что нарастание частоты ОП, увеличение сосудистой жесткости, появление эктопической кальцификации и АС у одних и тех же пациентов может указывать не только на общие патофизиологические механизмы, но, возможно, и общую генетическую основу этих заболеваний.

Исследования сибсов с ОП и их родителей продемонстрировали, что генетические факторы ответственны за 60-85% индивидуальной вариабельности МПК и этот эффект сохраняется и в последнюю декаду жизни [18]. Наследуемость МПК варьирует между различными участками скелета [19]. Более того, в риске ОПП тоже присутствует генетический компонент. Было показано, что наследуемость переломов не зависит от МПК и, вероятно, обусловлена другими факторами риска, такими как геометрия кости, скорость костного обмена и риск падений. Исключая редкие моногенные наследуемые формы ОП, классический возраст-зависимый ОП является мультифакториальным, гетерогенным заболеванием и его генетическая основа остается мало изученной. Для более детального понимания связи между ОП и ССЗ-АС, для идентификации общих генетических детерминант необходимы специальные исследования. При полигенных заболеваниях каждый в отдельности ВНП имеет слабое влияние на развитие заболевания и, следовательно, ограниченную предсказательную ценность. Для повышения прогностической способности генетического тестирования возможно суммировать информацию о нескольких ВНП в единую систему оценки риска или ШГР. В настоящее время разработаны шкалы риска как ССЗ, так и ОП на популяциях европейских стран, однако внедрение их в практическую деятельность требует валидации и адаптации в силу расовых различий и неоднородности разных этнических групп. На сегодняшний день в РФ отсутствуют ШГР для ОП и не проводились исследования по изучению ассоциаций между суррогатными маркерами и клиническими проявлениями АС с ШГР ОП.

Обобщая вышесказанное, представляется актуальным и своевременным изучение связей между ранними доклиническими проявлениями АС и ОП, а также вклада генетических факторов в развитие этих заболеваний.

Цель исследования

Изучить связи кальцификации коронарных артерий, субклинического атеросклероза сонных артерий, ригидности периферических сосудов с минеральной плотностью кости и шкалами генетического риска, ассоциированных с остеопорозом.

Задачи исследования

1. Выявить наличие ассоциаций между кальцификацией КА, параметрами сосудистой ригидности, субклинического АС сонных артерий, с одной стороны, и МПК с другой.

2. Охарактеризовать и сравнить выраженность кальцификации КА при разных суммарном ССР и риске переломов с использованием электронных версий SCORE и FRAX.

3. Изучить уровни показателей сосудистой ригидности (СРПВ, ИА), субклинического АС сонных артерий и МПК при разных суммарном ССР (SCORE) и риске переломов (FRAX).

4. Оценить корреляции между показателями состояния сосудистой стенки периферических артерий, наличием кальцификации в КА и маркером костной резорбции CTx.

5. Определить информативность ШГР ОП, ранее разработанных на европейских популяциях, у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе.

6. Изучить ассоциации ШГР ОП с показателями состояния сосудистой стенки периферических артерий и кальцификацией КА.

Научная новизна

Впервые в РФ изучена ассоциация КИ КА с МПК в разных участках скелета и 10-летним риском переломов (FRAX) у женщин в пери- и постменопаузе без клинических проявлений АС. Дана комплексная и сравнительная оценка состояния сосудистой стенки сонных и КА на основании исследований сосудистой ригидности, наличия АСБ, толщины КИМ и КИ КА и определена связь этих параметров с МПК у асимптомных женщин. Охарактеризована выраженность изменений в сосудистой стенке сонных артерий, кальцификации КА и МПК в зависимости от наличия и продолжительности постменопаузы. Выявлена достоверная позитивная связь между степенью риска основных ОПП и ССР, наряду с кальцификацией КА и наличием АСБ в сонных артериях, а также связь степени риска перелома ШБ с КИ Агатстона, СРПВ и наличием АСБ.

Впервые ШГР ОП, ранее разработанные на европейских популяциях, были применены у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе, и показали хорошую информативность в прогнозе низкой костной массы. Кроме этого, две ШГР ОП

ассоциировались с изменениями в сосудистой стенке и обладали определенной предсказательной ценностью для прогноза наличия АСБ и кальцинатов в КА.

Теоретическая и практическая значимость работы

С учетом бессимптомного начала АС и ОП и, зачастую позднюю диагностику заболеваний на этапе развития осложнений, теоретическую и практическую значимость представляет выявление связи между доклиническими проявлениями заболеваний: наличием АСБ в сонных артериях, кальцификацией КА и костной массой. Полученные данные расширяют представление об ассоциациях АС и ОП на ранних этапах развития и указывают на необходимость проспективных исследований для подтверждения устойчивости взаимосвязи между показателями, отражающими состояние сосудистой стенки и костной массы.

Разработан алгоритм перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений АС и ОП, который может использоваться в практическом здравоохранении для раннего выявления коморбидных заболеваний, оптимизации тактики ведения пациентов и рационального использования неинвазивных инструментальных ресурсов.

Показана удовлетворительная предсказательная способность трех ШГР, разработанных на европейских популяционных выборках, с помощью которых можно выделять на популяционном уровне категорию лиц молодого возраста с низкой костной массой или предрасположенных к остеопении. Из трех исследуемых ШГР ОП две оказались информативными в отношении прогноза АС сонных артерий и кальцификации КА, что представляет на данном этапе теоретический интерес в создании комбинированных шкал, способных одновременно прогнозировать развитие АС и ОП. Научно обоснованные данные о ВНП, ассоциированных одновременно с АС и ОП могут послужить основой для персонифицированного подхода к диагностике коморбидных состояний и созданию профилактических программ.

Методология и методы исследования

Настоящая работа является одномоментным исследованием. Объект исследования: женщины в перименопаузе и постменопаузе без клинических проявлений АС. Для реализации поставленных задач применялись клинико-инструментальные, лабораторные, молекулярно-генетический, статистические и аналитические методы. Основными

методами являлись: опрос по специально разработанной анкете для данного исследования; оценка ССР и риска переломов с помощью электронных версий шкал SCORE и FRAX; аппланационная тонометрия; дуплексное сканирование сонных артерий; МСКТ КА; ДРА; твердофазный иммуноанализ для определения костного маркера CTx; экзомное и таргетное секвенирование; расчет значений ШГР с помощью созданного пользовательского скрипта.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин без клинических проявлений АС кальцификация КА прямо и независимо ассоциирована с каротидным АС. При наличии АСБ в сонных артериях риск выявления повышенного КИ (≥101 ед.) возрастает в 3,4 раза.

2. У асимптомных женщин низкая МПК ассоциируется с выраженной кальцификацией КА и наличием АСБ в сонных артериях.

3. С наступлением менопаузы и увеличением продолжительности постменопаузы значительно возрастает выраженность всех включенных в анализ показателей сосудистой ригидности, субклинического АС сонных артерий и кальцификации КА наряду со снижением МПК. Признаки повышения сосудистой жесткости и каротидного АС выявляются в более ранние сроки до наступления менопаузы, а кальцификация КА и снижение костной массы появляются после менопаузы и прогрессируют с увеличением ее продолжительности.

4. Суммарный ССР (SCORE) повышается с увеличением выраженности кальцификации КА, количества АСБ и снижением МПК.

5. Риск основных ОПП и переломов бедра выше у женщин с повышенными показателями КИ Агатстона, СРПВ и наличием АСБ.

6. Для пациентов с повышенным уровнем маркера костной резорбции CTx характерно более частое выявление субклинического АС сонных артерий по сравнению с сосудистой ригидностью и кальцификацией КА.

7. ШГР ОП, разработанные на европейских выборках, обладают достаточной предсказательной способностью для снижения костной массы, а в отношении показателей состояния сосудистой стенки ассоциируются только с наличием АСБ в сонных артериях и кальцинатов в КА.

Степень достоверности и апробация результатов

В настоящей работе использованы современные и адекватные задачам методы объективного исследования, что позволило получить значимые результаты, обосновать их научную новизну, теоретическую и практическую значимость, представить выводы и практические рекомендации. Степень достоверности результатов обусловлена достаточно большим объемом исследуемой выборки, позволившим получить статистически значимые результаты.

Апробация диссертации состоялась 1 декабря 2022 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол №59/1 от 01.12.2022 г.) и рекомендована к защите. Основные положения диссертации нашли свое отражение в докладах на российских и международных научных форумах: European Congress on Preventive Cardiology (Лиссабон, 2019); European Atherosclerosis Society Congress (Женева, 2020; Хельсинки, 2021); Неинфекционные заболевания и здоровье населения России (Москва, 2020); II Научно-образовательная конференция «Кардиология XXI века: от инноваций до коморбидности» (Санкт-Петербург, 2021); 10th Fragility Fracture Network Global Congress 2022 (Мельбурн, 2022); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022).

Личное участие автора

Автор настоящей работы является одним из организаторов и разработчиков дизайна проведенного исследования, осуществляла набор, осмотр пациентов и заполняла тематические карты. Направляла пациентов на исследования и осуществляла контроль за проведением процедур. Автор самостоятельно сформировала электронную базу, обеспечив ввод всех данных. Активно участвовала в статистической обработке полученного материала, интерпретации результатов, осуществляла подготовку публикаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 8 статей в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень ВАК и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, а также 4 тезиса.

Внедрение результатов исследования

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

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 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 двух приложений. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 11 рисунками. Список литературы включает 304 источника, из них 23 отечественных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и медико-социальная значимость ССЗ-АС и ОП

В условиях увеличивающегося числа людей пожилого возраста во всем мире профилактика и лечение возраст-зависимых и широко распространенных заболеваний скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем стали приоритетной проблемой общественного здравоохранения и привлекают широкий интерес различных научных сообществ. В экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях за прошедшие два десятилетия были отмечены убедительные подтверждения связи и возможных общих механизмов развития ОП и ССЗ-АС [20, 21]. Хотя длительное время ОП и ССЗ-АС рассматривались как отдельные хронические заболевания, распространенность которых увеличивается с возрастом, накопленные данные свидетельствуют о том, что в основе обоих заболеваний лежат сходные патофизиологические процессы. В результате проведенных исследований была, в первую очередь, установлена независимая от возраста тесная ассоциация между потерей костной массы и доклиническими и клиническими проявлениями АС [22–24]. Заметим, что данные заболевания имеют сходство в длительном бессимптомном течении, а также особенность, которая выражается в проявлении и прогрессировании основных симптомов в зрелом возрасте. Исходя из этого, и принимая во внимание высокую распространенность во всех странах, ОП и ССЗ-АС, можно охарактеризовать как «скрытые эпидемии».

Хронические неинфекционные заболевания, в первую очередь ССЗ-АС, являющиеся огромным бременем для здоровья людей, в настоящее время стали главной угрозой для здравоохранения в разных странах. ССЗ, признанные ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [25], привели к более чем 17 миллионам смертей, 330 миллионам потерянных лет жизни и 35,6 млн лет жизни с инвалидностью в 2017 году [26] и внесли значительный вклад в увеличение стоимости медицинской помощи. В России экономический ущерб от ССЗ в 2016 году был равен 2,7 трлн рублей, что составило 3,2% внутреннего валового продукта страны за данный год [27].

Согласно прогнозам в мировых тенденциях ССЗ станут причиной более 23 млн смертей к 2030 году [28]. По данным ВОЗ, более трех четвертей смертей от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, что в последние годы

представляет собой растущую эпидемическую проблему [29]. Обструктивные коронарные и цереброваскулярные заболевания в подавляющем большинстве случаев обусловлены АС [30], сложным хроническим воспалительным процессом, влияющим на артериальное кровообращение. Как только атеросклеротические поражения проявляются клинически, возникают серьезные осложнения, такие как ИБС, инфаркт миокарда и ишемический инсульт.

Еще одной серьезной проблемой общественного здравоохранения является ОП - распространенное возраст-зависимое метаболическое заболевание костной ткани [31]. ОП определяется ВОЗ как «прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме» [32, 33]. Наиболее грозным переломом, приводящим к значительным функциональным нарушениям, снижению качества жизни, а также к увеличению медицинских расходов является перлом ШБ. Принимая во внимание мировое старение населения и следуя прогнозам к 2030 году число пожилых людей в мире составит 1,4 млрд человек, к 2050 году - 2,1 млрд, а к 2100 году оно может возрасти до 3,2 млрд [34]. Очевидно, что увеличение доли пожилых людей существенно повлияет на количество переломов ШБ во всем мире в ближайшие десятилетия. По некоторым расчетным данным предполагается увеличение ежегодного числа переломов ШБ с 1,66 млн в 1990 году до 6,26 млн в 2050 году [34].

Однако для снижения заболеваемости ОП важно определить распространенность высокого риска переломов. Если в 2010 году 21 млн мужчин и 137 млн женщин в возрасте 50 лет и старше имели высокий риск переломов, то ожидается, что к 2040 году это число удвоится, причем увеличение произойдет преимущественно в Азии [35].

Известно, что у женщин ОП и переломы выявляются чаще, чем у мужчин. Женщины начинают терять костную массу в более молодом возрасте, у них в «4 раза выше частота ОП и в 2 раза выше частота остеопении в возрасте 50 лет и старше, возникновение переломов происходит на 5-10 лет раньше, чем у мужчин» [36]. Однако плотность и трабекулярная структура костей у обоих полов одинаковы. Частота переломов у мужчин ниже, чем у женщин, главным образом благодаря тому, что у мужчин больше костная и мышечная масса и потеря костной массы происходит преимущественно из-за истончения трабекул, а не компактной кости [37].

В Российской Федерации ОП страдают около 14 млн человек (10% населения страны) [38]. В возрасте ≥50 лет ОП выявляют у 34% женщин и 27% мужчин, а признаки остеопении, которая также ассоциирована со снижением МПК и развитием низкоэнергетических переломов, определяются еще у 20 млн граждан России [38]. Таким образом, в целом 34 млн жителей Российской Федерации имеют высокий риск низкоэнергетических переломов [2], которые и определяют медицинскую и социальную значимость ОП. Распространенность перелома ШБ в России имеет свои особенности у женщин и мужчин. В эпидемиологическом исследовании, выполненном в Ярославле, было показано, что распространенность перелома ШБ значительно увеличивается с 70-74 лет и к 95-99 годам в 70 раз превышает таковую у 50-летних женщин. У мужчин распространенность переломов ШБ начинает значимо возрастать с 80-84 лет, однако в возрасте 50-54 лет оказалась в 2-3 раза выше чем у женщин [2]. К 2035 году общее число переломов на фоне ОП увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год [2]. В России усредненная стоимость одного года лечения ОП, осложненного переломом, составляет 61151 рублей [39]. При пересчете на население России ≥50 лет получается, что прямые медицинские затраты на лечение низкоэнергетических переломов за один год могут достигать 25 млрд. рублей [39].

Таким образом, ССЗ-АС и ОП являются повсеместно широко распространенными заболеваниями, осложнения которых вносят значимый вклад в общую заболеваемость и смертность. Поэтому изучение связей между этими заболеваниями с целью оптимизации ранней диагностики, оценки риска осложнений, своевременного назначения терапии представляется обоснованным и важным как для самого пациента, так и для здравоохранения в целом.

1.2. Доказательства ассоциаций между АС, кальцификацией артерий и низкой костной массой в исследованиях разных уровней: эпидемиологическом, экспериментальном, клиническом и молекулярном

1.2.1. Эпидемиологические исследования, показавшие связь ОП и ССЗ-АС

Первым исследованием, в котором была случайно обнаружена ассоциация между снижением МПК, развитием переломов позвонков и повышением риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний было эпидемиологическое исследование Von der Recke P. [40], в котором наблюдались 1063 женщин в течение 17 лет. Было продемонстрировано,

что в ранней и поздней менопаузе «снижение МПК в предплечье на одно стандартное отклонение от пиковой костной массы ассоциировалось с увеличением риска преждевременной смерти от ССЗ в 2,3 раза и общей летальности на 43%» [40]. Позже в ветви Фремингемского исследования (Framingham Offspring Study), которое продолжалось в течение 25 лет, было показано, что у женщин, имеющих низкую МПК, фиксировалось прогрессирование кальцификации аорты и интенсивность кальциноза значимо коррелировала со степенью снижения костной массы. Повышенный риск переломов наблюдался у лиц, имеющих выраженную кальцификацию аорты и наименьшую МПК в ПОБ [41].

В работах Tanko L.B. и соавт. [15, 42] показано, что женщины в постменопаузе, имеющие ОП, подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых событий, который пропорционален тяжести ОП на момент постановки диагноза. Риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ОП был в 3,9 раза (95% ДИ [2,0–7,7], p<0,001) выше по сравнению с женщинами, имеющими нормальную костную массу. Более того, у женщин с низкой МПК в ШБ выявлен высокий риск заболеваемости и смертности, связанный как с переломом бедра, так и с ССЗ. Аналогичные результаты были получены в ретроспективном популяционном когортном азиатском исследовании, в котором в качестве основной группы выступали 19456 пациентов с ОП, а контрольная группа была представлена таким же числом пациентов без ОП [43]. Материалы для этого исследования были получены из базы данных медицинского страхования Тайваня. При наличии ОП риск развития ИБС увеличивался в 1,3 раза после коррекции на пол, возраст и прием заместительной гормональной терапии у женщин, а лечение ОП бисфосфонатами было связано с более низким риском развития ИБС. Относительный риск, связанный с ИБС выше у женщин с ОП. Авторы сделали выводы, что клиницисты должны знать о тесной связи между этими двумя заболеваниями и при наличии ОП необходимо проводить оценку риска ИБС.

Wiclund P. и соавт. [44] в проспективном исследовании 5490 женщин и 1382 мужчин с периодом наблюдения 5 лет, установили, что на протяжении этого периода 117 женщин и 79 мужчин перенесли инфаркт миокарда, который был достоверно связан с низкой МПК тазобедренного сустава (женщины: ОШ=1,33; 95% ДИ [1,08–1,66]; мужчины: ОШ=1,74; 95% ДИ [1,34 -2,28].

В еще одном китайском исследовании, целью которого было изучение связи низкой МПК с риском инсульта и общей смертности у 5136 женщин в постменопаузе в возрасте 50 лет и старше, было показано, что 148 из них (2,9%) перенесли инсульт в течение 5-летнего наблюдения, а 261 (5,1%) умерли [45]. После корректировки МПК ШБ результаты показали, что Т-критерий <-2,5 SD, соответствующий ОП, был независимым предиктором возникновения инсульта (ОР=2,24; 95% ДИ [1,47–3,58]) и смертности (ОР=1,97; 95% ДИ [1,21–2,97]).

В популяционном проспективном исследовании, выполненном в Македонии, 558 пациентов (226 мужчин и 332 женщины, средний возраст - 56 лет, средний ИМТ - 27,8 кг/м^2) наблюдали в течение 36 месяцев [46]. В начале исследования им однократно проводились ДРА и допплеровское ультразвуковое исследование. Через 3 года была проведена оценка случаев внезапной смерти и смерти от ССЗ. В результате исследования МПК ШБ и СРПВ выступали независимыми предикторами смертности от ССЗ.

В китайском исследовании с участием 1724 женщин в постменопаузе, наблюдавшихся в течение 5 лет, наличие кальцинатов в аорте, оцененных с помощью КТ КА, было связано с более высокой частотой переломов позвонков (12,2% против 4,5% у женщин без кальцинатов аорты, p=0,01) [47]. В другом когортном исследовании продолжительностью 7,5 лет, в котором принимали участие 2662 здоровых женщин в постменопаузе, было продемонстрировано, что «нарастающая кальцификация аорты была ассоциирована с низкой костной массой и увеличивала риск переломов ПОБ в 2,3 раза» [48]. В проспективное когортное наблюдательное исследование MINOS было включено 744 мужчин старше 50 лет [49]. В течение 7,5-летнего наблюдения развитие инфаркта миокарда отмечено у 40, инсульта - у 43 пациентов. После корректировки на факторы риска, у мужчин, имеющих самую низкую МПК и самые высокие маркеры костной резорбции, риск ССЗ был в 2 раза выше, причем наиболее низкая МПК встречалась у пациентов с инсультом. В другом проспективном когортном исследовании изучали связь между МПК и инфарктом миокарда у 6872 мужчин и женщин в течение 5 лет [50]. В течение этого времени, 196 человек перенесли инфаркт миокарда, который был достоверно связан с низкой МПК ПОБ (женщины: ОР=1,33, 95% ДИ [1,08–1,66]; мужчины: ОР=1,74, 95% ДИ [1,34 -2,28]).

В мета-анализ, проведенный Veronese N. и соавт. [51], который базировался на публикациях, строго соответствующих протоколам и критериям наблюдательных

эпидемиологических исследований, были включены 28 работ (1107880 участников), где исследовались ассоциации ССР с МПК (18 исследований), и ассоциации ССР с переломами (10 исследований). В результате авторы сообщили, что лица с низкой МПК имели повышенный риск развития ССЗ. Поскольку развитие ССЗ может ускорить прогрессирование ОП, рост инвалидности и смертности, то мета-анализ предполагает, что важно учитывать состояние сердечно-сосудистой системы у лиц с ОП и переломами. Необходимы будущие исследования, чтобы оценить, может ли устранение низкой МПК и переломов положительно повлиять на исходы ССЗ. Такие исследования должны пытаться выявить лежащие в основе патофизиологические и поведенческие (например, физическая активность, питание) механизмы, которые потенциально могут стать целями для будущих профилактических вмешательств.

1.2.2. Общие патогенетические механизмы ССЗ-АС и ОП и сходство свойств сосудистой и костной ткани в экспериментальных исследованиях и на молекулярном уровне

На сегодняшний день аккумулирован значительный объем научных данных, затрагивающих общие факторы риска атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний и ОП. В последние годы ведется активный поиск биологических маркеров, которые бы позволили идентифицировать процессы АС и резорбции костной ткани на ранних стадиях их возникновения, и стратифицировать группы высокого риска осложнений. В ряде исследований выявлено, что процесс сосудистой кальцификации имеет общие механизмы с нормальной кальцификацией костной ткани. К таким общим факторам регуляции относятся: лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа B (RANKL), ОПГ, остеокальцин, остеопонтин, некоторые цитокины (в частности, ИЛ-1, ИЛ-6), ФНО-α, остеонектин, эстрогены, паратгормон, ОЩФ, витамин К, матриксный Gla-протеин и катепсин К [52–56].

ОПГ представляет собой гликопротеин, который относится к суперсемейству ФНО, который известен главным образом как регулятор ремоделирования костной ткани [57–59]. ОПГ, блокируя связь между RANKL и его рецептором RANK, ингибирует созревание остеокластов и остеокластогенез, и, таким образом, тормозит процессы разрушения костной ткани [60]. Предполагается, что состояние костной ткани во многом определяется локальным соотношением RANKL/ОПГ. Известно, что, помимо своей роли

в регуляции метаболизма костной ткани в составе цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG, ОПГ может влиять на состояние сосудистой стенки и выступать прогностическим показателем в развитии ССЗ [61]. Это свойство, по-видимому, связано с тем, что ОПГ может связывать два лиганда: RANKL, который участвует в созревании и дифференцировке остеокластов, разрушающих костную ткань, и TRAIL - лиганда, сопряженного с ФНО, стимулирующего гибель клеток и вовлеченного в иммунный контроль [61]. Таким образом, действуя в качестве рецептора-ловушки для RANKL и TRAIL, ОПГ подавляет регуляторное влияние RANK на воспаление, скелетную и сосудистую системы и предотвращает TRAIL-индуцированный апоптоз. Первоначальный интерес к ОПГ и цепочке RANKL/RANK/OPG в контексте ССЗ был обусловлен тем, что в эксперименте у мышей, лишенных гена ОПГ, помимо тяжелого ОП развивалась выраженная кальцификация аортальной стенки [62]. Выявлено, что ОПГ высоко экспрессирован в сердце и продуцируется эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Однако в дальнейших клинических наблюдениях были получены не однозначные результаты. В ряде исследований продемонстрировано, что ОПГ, который позиционируется как потенциальный ингибитор сосудистой кальцификации, аккумулируется в артериальной стенке и АСБ при выраженном АС и связан с высоким ССР и риском смерти у пациентов с ИБС [58, 60, 63–65]. А у больных сахарным диабетом высокие уровни ОПГ прямо ассоциируются как с большей тяжестью атеросклеротических поражений, так и более высокой степенью кальцификации КА [66]. Поэтому повышенная концентрация ОПГ рассматривается как маркер сосудистой патологии, связанной с диабетом и АГ, а также как показатель эндотелиальной дисфункции и высокого риска ССЗ [63, 67]. Считается, что ОПГ способствует, среди прочего, развитию воспаления внутри сосудистой стенки и усилению адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов [68, 69]. Эти изменения, наблюдаемые на ранних стадиях развития эндотелиальной дисфункции, провоцируют развитие атеросклеротического повреждения сосудов. Было также подтверждено, что высокие концентрации ОПГ являются предикторами высокой частоты госпитализаций из-за обострения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса [60]. Значительные изменения в концентрации ОПГ в плазме крови наблюдались также у пациентов с нестабильной стенокардией и с острым инфарктом миокарда [64, 70–72]. Повышенная концентрация

ОПГ при ИБС, острых коронарных синдромах, считается показателем риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и плохого прогноза [64, 70, 71].

Возможно, ОПГ играет защитную роль, предотвращая развитие АС и, как следствие, ИБС и хронической сердечной недостаточности, а повышенные его уровни обусловлены компенсаторным повышением в ответ на прогрессирование АС. Поскольку воспалительная реакция является следствием разрыва бляшки, ОПГ может повышаться для предотвращения дальнейшего повреждения, а не инициировать его. Согласно данной точке зрения, повышенные концентрации ОПГ являются отражением тяжести процесса и не влияют напрямую на развитие ССЗ.

Несмотря на растущее количество фактов и доказательств, точный механизм, с помощью которого ОПГ, сахарный диабет и ССЗ связаны, до сих пор не найден, и роль ОПГ в развитии атеросклеротической кальцификации остается в рамках спекуляций. Хотя использование ОПГ в клинике в качестве прогностического показателя кажется привлекательным и многообещающим для улучшения стратификации пациентов в отношении ССР, очевидно, что это относится к отдаленной перспективе.

BMP представляют собой группу белков-лигандов с плейотропными функциями, которые выходят далеко за рамки стимулирования образования костной ткани. Было обнаружено, что BMP обильно экспрессируются в кальцифицированных АСБ [73], что привело к предположению, что BMP служат связующим звеном между атеросклеротической кальцификацией сосудов и механизмами нормального формирования кости. Семейство лигандов BMP играет важную роль в развитии и гомеостазе сосудистой системы [74], и в настоящее время признано, что они вносят существенный вклад в патофизиологию АС, легочных сосудистых заболеваний, кальцификации сосудов и клапанов сердца [75]. При электронной микроскопии кальцифицированных каротидных бляшек у 52 пациентов была выявлена тесная связь между экспрессией BMP2 и BMP4 и нестабильностью бляшек [76]. Последующие исследования подтвердили этиологическую роль сигналов BMP при развитии АС, нестабильности АСБ и кальцификации сосудов [77–79]. В частности, BMP2, BMP4 и BMP6 связаны с повышенным образованием АСБ за счет их провоспалительных и проатерогенных эффектов, способствующих окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и остеогенной дифференцировке [80, 81]. Благодаря именно генетическим исследованиям была выявлена важная, ранее неизвестная роль семейства лигандов и

рецепторов BMP в развитии ССЗ. Тщательное изучение BMP за последние 15 лет привело к лучшему пониманию клеточно-специфической природы передачи сигналов и выявило потенциальные возможности для терапевтического вмешательства. Так, низкомолекулярное ингибирование некоторых BMP и их рецепторов может предоставить новые возможности для лечения при таких состояниях, как АС и анемия.

Остеопонтин представляет собой многофункциональный гликофосфопротеин, секретируемый различными типами клеток (например, остеобластами, эндотелиальными клетками, макрофагами) и играющий важную роль в различных физиологических и патофизиологических процессах [82, 83]. Исследования последних лет продемонстрировали связь уровня остеопонтина с проявлениями как ОП, так ССЗ-АС [82–84]. В работе Wolak T. [85] была подробно рассмотрена роль остеопонтина в прогрессировании АСБ. Несколько клинических исследований показали, что уровни циркулирующего остеопонтина были повышены и прямо коррелировали с выраженностью симптомов у пациентов с ишемическим инсультом, ИБС и заболеваниями периферических артерий [86, 87]. Более того, было также высказано предположение, что высокий уровень циркулирующего остеопонтина связан с повышенным риском неблагоприятных исходов ССЗ, что представляет ценную прогностическую информацию, выходящую за рамки установленных традиционных факторов риска [88–91].

Изучена роль и некоторых цитокинов в патогенезе ОП и ССЗ-АС. Большое развитие в последние годы претерпела остеоиммунология - дисциплина, изучающая связи между иммунной и скелетно-мышечной системами [92]. Действительно, кость и иммунная система поддерживают тесную связь как анатомически (поскольку в костях находится костный мозг), так и функционально, благодаря различным молекулярным и клеточным сигнальным путям и множеству цитокинов [93–95]. На сегодняшний день довольно хорошо исследовано воздействие многих цитокинов на процессы костного ремоделирования. Продемонстрировано, что провоспалительные цитокины, особенно ФНО и ИЛ-1, ИЛ-6 играют ключевую роль в патогенезе индуцированной воспалением потери костной массы. ФНО-α стимулирует RANKL, который связывается с рецептором RANK на предшественниках остеокластов и индуцирует созревание и активацию остеокластов, что приводит к резорбции кости [96]. Экспериментальные исследования in vitro и in vivo, в том числе на моделях животных, доказали, что ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и ряд

других цитокинов иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги и другие) способны усиливать остеокластогенез и потенциировать резорбцию костной ткани [97].

Показана в том числе существенная роль цитокиновой активности в метаболизме сосудистой системы и развитии хронического воспаления, лежащего в основе АС. Так, ИЛ-6 привлекает внимание как биомаркер-кандидат для прогнозирования ССР, поскольку известно, что он индуцирует выработку С-реактивного белка в печени. Более двух десятков проспективных когортных исследований показывают, что, так же как и С-реактивный белок, ИЛ-6 связан с ССР независимо от традиционных факторов риска [98]. Кроме того, уровень ИЛ-6 коррелирует с дисфункцией эндотелия и субклиническим АС [98] и у больных с ИБС значимо выше, чем у здоровых людей [99]. В исследовании с участием 15828 пациентов с ИБС было показано выраженное повышение уровня ИЛ-6 в случаях разрыва АСБ [100]. ИЛ-1 является цитокином преимущественно моноцитарного и макрофагального происхождения и объединяет два протеина - ИЛ-1α и ИЛ-1β. ИЛ-1β может продуцироваться активированными макрофагами, нейтрофилами и эндотелиальными клетками. Экспрессия ИЛ-1β повышена при атеросклеротических поражениях по сравнению с непораженной тканью, поэтому ИЛ-1β можно рассматривать как мишень клинического потенциала для противовоспалительного лечения АС [101]. Что касается иммунных медиаторов, то ФНО-α является одним из важнейших медиаторов аутоиммунного АС и аутоиммунных заболеваний. ФНО-α секретируется макрофагами, эндотелиальными клетками и Т-лимфоцитами. Поскольку ФНО-α инициирует или потенцирует острые воспалительные состояния, анти-ФНО-α могут играть важную роль в контроле воспалительных состояний и непосредственно самого АС [102].

Паратгормон является полипептидным гормоном, состоящим из 84 аминокислот, который секретируется околощитовидными железами и играет важную роль в регуляции обмена кальция и фосфора в организме, оказывая прямое влияние на костную ткань, а также почки, и косвенное воздействие на кишечник человека [103]. В условиях дефицита кальция в крови паратгормон может усиливать реабсорбцию кальция почками и увеличивать выработку активного витамина D, тем самым увеличивая всасывание кальция в кишечнике [104]. Механизм действия паратгормона в регулировании баланса между кальцием и фосфором связан с его уникальным воздействием на метаболизм костной ткани. Паратгормон может оказывать двойной эффект на костную ткань:

непрерывная стимуляция паратгормона приводит к резорбции кости, тогда как прерывистое введение данного гормона оказывает костеобразующий эффект [105–107]. Таким образом, паратгормон обладает не только укрепляющей костную ткань активностью, но и способностью стимулировать резорбцию кости. Известно, что первичный и вторичный гиперпаратиреоз влияют на патогенез, клиническое течение и прогноз различных ССЗ. Показано, что повышенные уровни паратгормона связаны с увеличением частоты ССЗ, таких как ИБС, хронической сердечной недостаточности, а также смертности [108, 109]. Также выявлено, что повышенные уровни паратгормона связаны со смертностью от сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек [110, 111].

В патогенезе ССЗ и ОП имеет значение и катепсин К, который относится к семейству цистеиновых протеаз. Долгое время считалось, что этот белок экспрессируется на остеокластах и имеет решающее значение для опосредованной остеокластами резорбции кости, которая является важным процессом в регенерации кости [112]. В последние годы также была подтверждена экспрессия катепсина К в клетках, связанных с формированием кости, таких как фибробласты, остеобласты и мезенхимальные стволовые клетки [113, 114]. Катепсин К также связан с каскадом патологических изменений, связанных с АС. В исследовании Lutgens E. и соавт. [115] показано, что мРНК катепсина К и экспрессия данного белка значимо повышены при прогрессирующих атеросклеротических поражениях, а также, что дефицит катепсина К не только уменьшает прогрессирование бляшек и вызывает фиброз, но также влияет на образование макрофагальных пенистых клеток.

Таким образом, на сегодняшний день в различных экспериментальных и поисковых исследованиях представлено не мало доказательств о наличии общих субстанций, сигнальных путей и регуляторных белков, представляющих общие звенья патогенеза ОП и ССЗ-АС. Однако нет достаточного количества фактов о влиянии препаратов на общие таргетные точки, позволивших бы предложить практические рекомендации по совместной терапии этих заболеваний. Тем не менее, проведение дальнейших исследований, касающихся разрешения данной проблемы, кажется целесообразным и актуальным.

1.2.3. Связь сосудистых и костных нарушений в клинических исследованиях

В одномоментных и плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях было доказано повышение риска ССЗ-АС у пациентов с первичным и вторичным ОП, с одной стороны [15, 116], и определен высокий риск ОП и переломов при ССЗ-АС, с другой стороны [117]. Выявлено, что у большинства пациентов (более чем в 70% случаев), перенесших перелом ШБ, имеется высокий риск ССЗ и частоты летальных исходов при комбинации ССЗ и переломов ШБ. Рост сердечно-сосудистых событий увеличивается в 3 раза при факте существования хотя бы одного перелома тела позвонка, связанного с ОП [15].

В одномоментном исследовании Wang Y. и соавт. [118] с участием 817 человек оценивали влияние МПК ПОП, ШБ и ПОБ на риск развития ИБС. Было выявлено, что МПК в различных участках скелета по-разному влияет на риск коронарной болезни сердца. Высокие значения МПК, особенно в ШБ и ПОБ являлись защитным фактором от ИБС (ОШ=0,47-0,66, p<0,001). Оптимальным участком для прогнозирования риска ИБС по МПК являлась ШБ, где площадь под кривой составила 0,72 (95% ДИ: 0,67-0,76), а отрезной точной МПК по Т-критерию -1,70 SD. Среднее значение МПК ШБ ниже -1,70 SD указывало на риск ИБС.

Ряд рандомизированных клинических и наблюдательных исследований были объединены в мета-анализы. Базируясь на результатах недавно проведенного мета-анализа Ye C. и соавт. [119] с участием 10299 пациентов, при разделении на подгруппы остеопении, ОП и нормальной МПК было показано, что частота сосудистых атеросклеротических заболеваний увеличивались по мере снижения МПК. Следует отметить, что после корректировки на традиционные факторы ССР связь между низкой МПК и частотой ССЗ-АС оставалась высоко достоверной, подтверждая потенциальную роль МПК, как нового маркера риска ССЗ-АС в будущем у женщин. Исходя из представленных результатов был сделан вывод о независимом характере связи между МПК и высоким риском атеросклеротических ССЗ.

В систематическом обзоре и мета-анализе, включившем 10 исследований (n=4156), показана позитивная ассоциация между низкой МПК и ИБС (ОШ=1,65, 95% ДИ [1,37–2,39], p<0,01) [120]. В другом мета-анализе 28 исследований с периодом наблюдения 5 лет (n=1107885), были представлены данные о низкой МПК и переломах как факторах риска будущих кардиоваскулярных заболеваний [51], в частности, риск

кардиоваскулярных заболеваний был значимо выше у пациентов с низкой МПК, а наличие в анамнезе переломов статистически значимо увеличивало риск ССЗ.

В исследовании Ahmadi N. и соавт. [121] была показана связь между объемной МПК (г/см^3) и показателями КИ КА, измеренными с помощью КТ, с повышенным риском смертности у представителей обоих полов и разных этнических групп. Исследование включало 5590 пациентов в возрасте 57±12 лет, не имеющих в анамнезе ССЗ и метаболические заболевания костной ткани. Период наблюдения за пациентами составил 8 лет. Всем участникам проводили оценку КИ по методу Агатстона и измерение объемной МПК в позвонках. Установлена отрицательная корреляция между МПК и КИ у обоих полов, особенно у женщин в постменопаузе ($p<0,05$), а низкий уровень МПК был независимым предиктором смертности. Кроме того, была отмечена связь между низкими уровнями МПК и КИ более 0 ед. с повышенным риском смертности ($p=0,0001$). Относительный риск смерти был в 2,8, 5,9 и 14,3 раза выше при КИ 1-100 ед., 101-400 ед. и более 400 ед. в сочетании с низким уровнем МПК по сравнению с КИ=0 ед. и МПК в пределах нормальных значений ($p<0,05$). Похожие результаты были получены в исследовании Nakama C. и соавт. [122], свидетельствующие об обратной связи между объемной МПК позвонков и КИ КА ($\beta=-0,207$, $p=0,005$) у мужчин в возрасте 40-49 лет без клинических проявлений ССЗ-АС и болезней костей.

В других исследованиях также была показана высокая распространенность атеросклеротического поражения и кальцификации КА у пациентов с более низкой МПК и наоборот [123, 124]. В недавнем проспективном 10-летнем исследовании 1024 женщин (средний возраст 75,0±2,6 года) оценили связь между кальцификацией брюшной аорты, прочностью скелета и переломами [125]. Авторы сделали вывод, что у женщин с умеренной (score=2-5) или тяжелой (score≥6) степенью кальцификации аорты чаще встречались переломы тел позвонков, высокий 10-летний риск переломов и госпитализаций, связанных с переломами, по сравнению с женщинами с низкой степенью кальцификации брюшного отдела аорты. Эта связь оставалась значимой после поправки на возраст и МПК бедра для ОПП (ОР=1,40; 95% ДИ [1,08-1,81], $p=0,010$), но ослаблялась для госпитализаций, связанных с переломами (ОР=1,33; 95% ДИ [0,98-1,83], $p=0,073$).

Результаты исследования отечественных авторов также показали, что у пациентов с КИ более 400 ед. отмечались наиболее низкие значения МПК [126]. Выявлена отрицательная корреляционная связь между значениями Т-критерия ШБ и степенью

поражения КА, оцененной по шкале SYNTAX (r=-0,22, p=0,22). В исследовании Болотновой Т.В. и соавт. показано, что «кардиоваскулярная патология значимо увеличивает вероятность развития переломов в последующие 10 лет жизни, рассчитанную с помощью калькулятора FRAX. Абсолютный риск основных ОПП (FRAX) оказался достоверно выше у пациентов с ИБС и АГ в сравнении с группой без соматической патологии» [127]. Бланкова З.Н. и соавт. [128] показали, что наличие кальцификации КА ассоциировалось с большим риском ОПП и переломов бедра. Дудинская Е.Н. и соавт. [129] установили отрицательную корреляцию между МПК бедра и ПОП с преклиническими маркерами риска развития АС (толщина КИМ, наличие АСБ) у женщин среднего возраста (44,74±4,32 года).

В недавнем ретроспективном исследовании Park J. и соавт. [7], включившем 12681 женщин в возрасте 50-80 лет (средний возраст составил 63,0±7,8 года) и интервалом наблюдения в течение 9 лет продемонстрировано, что низкая МПК в позвоночнике, ШБ и ПОБ, измеренная с помощью ДРА, была независимо связана с высоким риском ССЗ-АС после коррекции на следующие факторы: возраст, ИМТ, сахарный диабет 2 типа, АГ, гиперлипидемию, курение, наличие в анамнезе переломов и обеспечивала дополнительную прогностическую ценность для прогнозирования ССЗ-АС.

Продолжаются активные дискуссии на тему о взаимосвязи между низкой МПК с такими показателями доклинического АС и ригидности сосудов, как толщина КИМ, АСБ, СРПВ и ИА [129–133]. В рамках японского популяционного когортного исследования обследованы 767 женщин, у которых была измерена МПК с помощью ДРА, идентифицированы периферические переломы с помощью опроса и переломы позвонков методом морфометрии при ДРА [134]. Всем женщинам проводилось допплеровское УЗИ сонных артерий и было выявлено 13,4% и 11,6% бляшек в первую и вторую декаду наблюдения соответственно. Результаты исследования свидетельствовали о том, что низкая МПК, соответствующая ОП, и ОПП значимо и независимо ассоциировались с наличием и увеличением количества эхогенных бляшек. В одномоментном исследованим Bone Brain Atherosclerosis study (OSTPRE-BBA) с участием 280 пожилых женщин (средний возраст 73,6 лет) была продемонстрирована обратная связь между костной массой и АС сонных артерий [135].

В работе Алихановой Н.А. и соавт. [130] было показано, что у женщин в постменопаузе, низкая МПК связана с повышенной ригидностью артериальной стенки, а также с повышением толщины КИМ.

В настоящее время в мировой литературе представлены единичные работы, где изучались проспективные связи между МПК и показателями сосудистой ригидности. В 10-летнем японском проспективном когортном исследовании авторы обнаружили, что низкая МПК в ПОБ была достоверно связана с развитием повышенной жесткости артерий (определяемой как СРПВпл ≥1800 см/с) после корректировки на возраст, САД и значения СРПВпл на исходном уровне [136]. В другом проспективном исследовании была показана обратная связь между ригидностью артерий и снижением МПК у женщин, но не у мужчин, независимо от возраста и ряда факторов (САД, ожирение, статус менопаузы, физическая активность, употребление алкоголя, уровень общего кальция, прием препаратов, оказывающих влияние на ригидность сосудистой стенки) [137].

Одномоментных исследований, доказавших наличие связей между костной массой и состоянием сосудистой стенки, проведено довольно много, в то время как соответствующих проспективных наблюдательных исследований гораздо меньше и их результаты не однозначны. Это вероятно объясняется не прямолинейной, а сложной связью между параметрами сосудистой стенки, субклинического АС и костной ткани. Так в исследовании Zhou R. и соавт. [47], в которое были включены 1724 женщины 50 лет и старше из трех провинций Китая и наблюдались в течение 5 лет, было подтверждено, что выраженный АС ассоциировался с повышенным риском как переломов позвонков, так и периферических переломов у женщин в постменопаузе. В другом исследовании Cardiovascular Health Study наблюдались 3385 пожилых пациентов (средний возраст 74,7±5,3 года) в течение 12 лет. Всем пациентам в начале исследования были сделаны ДРА, ультразвуковая допплерография сонных артерий и аорты. Переломы развились у 494 человек. У пациентов без клинических проявлений АС увеличение среднего балла толщины КИМ ассоциировалось с повышенным риском перелома бедра (ОР=1,18 ДИ [1,04, 1,35]) несмотря на то, что толщина КИМ прямо коррелировала с МПК. Ни толщина стенки аорты, ни лодыжечно-плечевой индекс не были связаны с риском переломов и низкой МПК. Еще в одной работе было продемонстрировано отсутствие связи между низкой МПК и АС [138]. Эти противоречия в результатах подчеркивают

необходимость дальнейшего изучения путей, которые связывают АС и ОП, с целью их ранней диагностики и профилактики осложнений.

В ряде исследований было убедительно доказано, что низкая МПК и переломы являются независимыми факторами, прежде всего от возраста, как высокого ССР, так и развития ССЗ. Marcovitz P.A. и соавт. [139] в своем исследовании отметили, что у женщин с ИБС, низкая МПК проявила себя в качестве независимого фактора риска коронарной болезни сердца после коррекции на следующие факторы риска: АГ, курение, сахарный диабет 2 типа, высокий уровень глюкозы натощак, дислипидемию и отягощенную наследственность по коронарной болезни сердца.

Таким образом, в результате клинических исследований получено большое количество свидетельств о наличии взаимосвязей между состоянием сосудистой стенки и костной ткани, которые подтверждают общие патогенетические механизмы в развитии ОП и ССЗ. Оценка МПК обеспечивает дополнительную прогностическую ценность атеросклеротических кардиоваскулярных событий. Эти факты, в свою очередь, стимулирует к поиску терапевтических стратегий, оказывающих одновременное воздействие как на сердечно-сосудистую систему, так и на костную ткань.

1.2.4. Шкалы суммарного ССР и риска ОПП, целесообразность одновременного использования

Возможности определения рисков сердечно-сосудистых осложнений и переломов, связанных с ОП, совершенствовались по мере увеличения знаний о клинических факторах риска, их роли в развитии инцидентов и разработки специальных инструментов их оценки. С учетом полиэтиологичности и бессимптомного течения атеросклеротических ССЗ и ОП, профилактические мероприятия осложнений этих заболеваний базируются, первоочередно, на оценке риска их развития с учетом факторов риска. С целью раннего выявления лиц с высоким риском осложнений АС и ОП используются шкалы SCORE и FRAX соответственно.

Шкала SCORE дает возможность оценить абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых событий, связанных с АС, в предстоящие 10 лет жизни. «В объединенных европейских рекомендациях по профилактике ССЗ, обновленных в 2021 году, предлагается использовать шкалу SCORE, так как она основана на репрезентативных

данных, полученных в Европейском регионе» [140]. В России рекомендовано использовать версию SCORE для стран с высоким ССР [141].

Калькулятор FRAX, одобренный ВОЗ в 2008 году [142, 143], является широко используемым инструментом оценки риска переломов во всем мире. Российская модель FRAX с 2012 года доступна для практического применения.

В настоящее время в мировой литературе представлены единичные работы, изучающие ассоциации между ССР и риском ОПП [144, 145]. В исследовании Popovic M. и соавт. [146], включившем выборку из 300 женщин, изучались корреляции между общим риском сердечно-сосудистых событий, определяемым по шкале SCORE и МПК у женщин в постменопаузе. Показано, что женщины в постменопаузе, подверженные высокому кардиоваскулярному риску, имели более низкую МПК, чем те, у кого определен низкий ССР. Участницы с высоким риском по SCORE были значимо старше по сравнению с женщинами с низким риском (60±3 vs. 55±5; $p<0,001$). У них были значительно более низкие показатели МПК по Т-критерию (-2,86±0,63 vs. -1,09±0,94; $p<0,001$). Повышение риска по шкале SCORE на 1% привело к снижению МПК на 0,033 г/см² (от 0,029 до 0,036 г/см²). Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что следующие факторы вызвали значительное увеличение риска снижения МПК: каждый год жизни - на 20%, каждый год менопаузы - на 26%, повышение САД на 1 мм.рт.ст. - на 7%, увеличение риска по шкале SCORE на 1% - в 5,3 раза, гиподинамия - в 5,9 раза и ОП в семейном анамнезе - в 3,9 раза.

В недавней работе Мягковой М.А. и соавт. [147], выполненной на крупной представительной выборке населения Российской Федерации (n=4248), проведен анализ взаимосвязей абсолютного риска ОПП с суммарным ССР и ССЗ-АС. В исследование были включены 1821 мужчин и 2427 женщин в возрасте 40-69 лет из выборок городского и сельского населения 4 регионов Российской Федерации. «Оценку 10-летнего абсолютного риска ОПП проводили с использованием российской модели FRAX без учета МПК, а суммарный ССР определяли у лиц до 65 лет по шкале SCORE для стран с высоким уровнем риска» [147]. Продемонстрировано, что частота встречаемости высокого и очень высокого ССР у женщин и мужчин была выше у лиц с высоким риском переломов. В корреляционном анализе получена высоко достоверная прямая связь абсолютного риска основных ОПП и переломов бедра с ССР как у мужчин, так у женщин. В исследовании Алихановой Н.А. и соавт. в группе 107 женщин продемонстрировано, что

«пациенты с высоким кардиоваскулярным риском имели высокий риск как основных ОПП, так и ПОБ» [130].

Таким образом, в литературе имеются данные, подтверждающие гипотезу о многогранных связях между ССЗ-АС и ОП. Поскольку ОП и АС являются генетически детерминированными заболеваниями не менее интересным и перспективным является обнаружение связи между клиническим и генетическим риском их осложнений.

1.3. Современные инструментальные методы оценки состояния сосудистой стенки и костной ткани

В связи с тем, что ССЗ-АС и ОП на протяжении двух последних декад продолжают прочно удерживать ведущие позиции среди причин высокой смертности в экономически развитых странах, в том числе и в России, одной из приоритетных задач здравоохранения является раннее выявление на доклиническом уровне атеросклеротического поражения сосудистой стенки и снижения МПК. На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в разработке неинвазивных методов оценки структурно-функционального состояния сосудистой стенки как периферических, так и КА, в частности их эластичности и кальцификации, а также измерения МПК. Стало очевидным, что эти методы могут предоставить информацию о структуре артериальной стенки и скелета у лиц всех возрастных групп в качестве непрерывной переменной для описания всех стадий прогрессирования и регрессии АС и ОП. Для оценки доклинического АС и ОП внедрены методы, акцентированные на выявлении таких параметров данных заболеваний, как ригидность и кальцификация сосудистой стенки, и низкая МПК. Среди большого числа показателей для оценки сосудистой жесткости наиболее часто используемыми являются СРПВ на каротидно-феморальном участке и ИА [148, 149], а среди маркеров субклинического АС - толщина КИМ, наличие и количество АСБ [150]. Хотя изменение эластичности сосудов также является и характеристикой доклинического АС.

1.3.1. Возможности исследования периферических артерий

Среди методов ранней доклинической неинвазивной диагностики сосудистых изменений, характеризующих состояние артериальной стенки, наибольшее внимание привлекают методы, позволяющие оценить сосудистую жесткость и обнаружить АСБ. Помимо эффекта старения, ригидность сосудистой стенки увеличивается при длительном

воздействии факторов ССР, таких как высокое АД, гипергликемия, гиперхолестеринемия, курение, метаболический синдром [151–153]. Для измерения артериальной жесткости существуют разные методики [153], позволяющие выявить поражение органов-мишеней и оценить риск сердечно-сосудистых осложнений [154, 155]. СРПВ, ИА являются наиболее часто определяемыми показателями для оценки сосудистой ригидности, измеряемые всеми техническими устройствами [151–153, 156]. Учитывая, что скорость передачи пульсовой волны, проходящей через стенку артерии (СРПВ), пропорциональна степени артериальной жесткости, измерение СРПВ считается наиболее простым, неинвазивным, надежным и воспроизводимым методом определения жесткости артерий [152, 153, 157, 158]. СРПВ, измеренная на каротидно-феморальном фрагменте, является "золотым стандартом" определения региональной жесткости, поскольку именно по этому фрагменту представлена наиболее полная доказательная база по предсказанию исходов ССЗ. Тем не менее определение СРПВ на каротидно-феморальном и плече-лодыжечном фрагментах, находят достаточно широкое применение в клинической практике [158]. Для количественной характеристики отраженной пульсовой волны используется ИА. «Он определяется как отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы, и позитивно коррелирует с жесткостью аорты, увеличивается с возрастом и прогрессированием АС» [159]. Пульсовое давление и ИА также являются важными показателями жесткости артерий, только в отличие от СРПВ они «являются косвенными маркерами повышения жесткости сосудистой стенки и дают дополнительную информацию об отраженной волне. По мере увеличения скорости и амплитуды отраженных волн в ригидных артериях они раньше сливаются с прямыми волнами, что приводит к увеличению ИА и пульсового давления» [156]. Из-за простоты применения и обширных клинических данных, наиболее широко используемым среди различных показателей артериальной жесткости является СРПВ [153, 157]. В руководстве Европейского общества гипертонии 2013 года и Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии СРПВ более 10 м/с указывается как показатель бессимптомного повреждения органов и признак прогрессирования ССЗ [160].

За последние 20 лет было разработано и внедрено большое количество устройств для измерения артериальной жесткости, что привело к значительному увеличению числа методов, доступных для клинического применения и исследований [161]. «На

сегодняшний день использование инвазивных методов, в силу несоответствия между риском развития осложнений при их выполнении и ожидаемой пользой от получаемых результатов, ограничено экспериментальными и лабораторными исследованиями на животных, а применение МРТ и эхокардиографии не нашло широкого распространения из-за низкой воспроизводимости результатов. Основная же часть исследований, посвященных изучению эластических свойств, проведена с использованием непрямых методик, в связи с чем в последние годы для диагностики сосудистых изменений внедряются новые, преимущественно автоматизированные технологии» [159]. Разработано много устройств для неинвазивного измерения артериальной жесткости с использованием аппланационной тонометрии (SphygmoCor, Pulsepen), пьезоэлектрических механотрансформаторов (Complior), осциллографии на основе манжеты (артериограф, Vicorder и Mobil-O-Graph), фотодиодных датчиков (pOpme`tre) и устройств, оценивающих СРПВпл. Измерение СРПВ на участке от сонной к бедренной артерии методом аппланационной тонометрии является «золотым стандартом» в изучении артериальной ригидности [161].

Наиболее важная клиническая ценность информации о ригидности артерий заключается в том, что она связана с будущими сердечно-сосудистыми событиями, что может быть использовано при оценке риска. В Фрамингемском исследовании Сердца продолжительностью 7 лет с участием 2232 человек (средний возраст 63 года; 58% женщин) при многофакторном анализе было выявлено, что более высокая аортальная СРПВ была связана с увеличением риска ССЗ на 48% (95% ДИ [1,16-1,91], p=0.002) [162]. В последующем исследовании продолжительностью 9 лет, включившем в выборку из 1678 жителей Дании, показано, что на каждое увеличение СРПВкф на 1 стандартное отклонение (3,4 м/с) наблюдалось увеличение риска развития ИБС на 16-20%, что оставалось значимым даже после поправки на несколько клинических факторов [163]. Kim H. и соавт. [164] исследовали 2561 пациентов с АГ и показали, что более высокая СРПВпл (≥1630 м/с) независимо ассоциировалась с более высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий в течение среднего периода наблюдения 4 года. Другие исследования также показали аналогичные результаты прогностической ценности СРПВ у пациентов с АГ и сахарным диабетом [165–167]. В других работах продемонстрировано, что у пациентов с ИБС повышенная жесткость артерий связана с риском будущих сердечно-сосудистых событий и смертности [168–171]. В недавнем исследовании

Hametner B. и соавт. [170] показали, что как инвазивные, так и неинвазивные измерения значений СРПВ у пациентов с ИБС высокого риска имели существенное прогностическое значение в отношении риска возникновения коронарных событий. Исследования других авторов выявили, что более высокое исходное значение СРПВпл было независимым фактором, предсказывающим смертность и функциональный исход у пациентов с острым инсультом [172–174]. В зарубежных исследованиях также сообщалось, что увеличение жесткости артерий при хронической болезни почек является важным фактором, определяющим сердечно-сосудистый прогноз [175, 176]. Показатели сосудистой ригидности также могут иметь значение для прогнозирования клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью [177, 178]. В японском мета-анализе, включившем 14 исследований с периодом наблюдения 6 лет (n=14673), изучали связь СРПВпл с риском развития ССЗ. Продемонстрировано, что каждое увеличение СРПВпл на одно стандартное отклонение было связано с увеличением риска ССЗ в 1,19 раза [155]. Данный мета-анализ четко установил, что СРПВпл является независимым предиктором риска развития ССЗ у японских испытуемых без ранее существовавших ССЗ и измерение данного показателя может повысить эффективность прогнозирования риска развития ССЗ в сравнении с Фрамингемской шкалой риска, которая основана только на традиционных факторах ССР. Таким образом, учитывая клиническую ценность определения артериальной жесткости, в Европейские и Японские рекомендации по артериальной гипертензии показатели СРПВкф и СРПВпл рекомендуются к измерению с целью оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [179, 180].

Все вышесказанное указывает на значимость измерения сосудистой жесткости артерий с целью выявления доклинического поражения органов-мишеней, а определение сосудистой жесткости следует рекомендовать в качестве одного из методов оценки ССР, особенно тем пациентам, у которых поражение органов-мишеней не были выявлены рутинными методами.

1.3.2. Технологии оценки коронарных сосудов

АС - это хроническое, бессимптомное, воспалительное заболевание, естественное течение которого характеризуется длительной субклинической фазой [181]. АС является предвестником развития клинического атеросклеротического ССЗ, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий [182].

Длительный латентный период между АС и развитием клинического ССЗ-АС позволяет прогрессированию АС происходить от нескольких лет до десятилетий без сердечно-сосудистых симптомов или событий, что приводит к предшественнику клинического ССЗ-АС, известному как субклинический АС [183]. В то время как инвазивная коронарная ангиография была золотым стандартом в выявлении клинического коронарного АС, появление неинвазивных методов визуализации, включая сканирование коронарного кальция, коронарная КТ, ангиография, измерение толщины КИМ и лодыжечно-плечевого индекса позволили выявить субклинический АС в различных сосудистых руслах - коронарных, сонных и периферических артериальных системах. Концепция прогрессирования бляшки, при которой прогрессируют необструктивные атеросклеротические поражения КА, в конечном итоге приводящие к разрыву бляшки и острым коронарным событиям или постоянной обструкции, подчеркивает важность визуализации субклинического АС для руководства к лечению и предотвращению прогрессирующего атеросклеротического бремени и развития острого коронарного синдрома [183]. Использование визуализации субклинического АС в сочетании с традиционными факторами риска ССЗ и моделями риска позволило в настоящее время дополнительно уточнить предполагаемый риск будущих ССЗ [184]. Добавление визуализации субклинического АС создало более персонализированный подход к оценке риска и, следовательно, переклассификации риска будущих ССЗ-АС, что влияет на решение о старте или усилении профилактической терапии.

Ультразвуковое измерение толщины слоя между внутренней и медиальной частями стенки общей сонной артерии является еще одним неинвазивным методом выявления субклинического АС [185]. В руководстве Американской коллегии кардиологов, а также Американской ассоциации по проблемам сердца 2010 года по оценке ССР была дана рекомендация класса IIA по использованию толщины интимы сонной артерии (КИМ) у пациентов среднего риска, у которых нет симптомов, для оценки ССР [186]. В Европейских клинических рекомендациях по профилактике ССЗ 2016 года в клинической практике также присвоена рекомендация класса IIA по применению толщины КИМ для оценки ССР у бессимптомных пациентов с умеренным риском [187].

В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) длительностью 15 лет, с учетом данных об увеличенной толщины КИМ и наличии АСБ, была отмечена рестратификация ССР у 23% участников исследования. Около 61,9%

участников группы промежуточного риска (5-20% 10-летнего риска) были переведены в группу низкого риска при добавлении данных о толщине КИМ и оценки каротидных бляшек к общей оценке ССР. Однако было отмечено, что большее число испытуемых было «переведено в группу более низкого риска (12,4%) по сравнению с участниками, переведенными в группу более высокого риска (10,8%) при добавлении данных о толщине КИМ и оценки бляшек сонной артерии» [188]. Мета-анализ 11 популяционных исследований (54336 пациентов), целью которого было сравнение диагностической точности оценки каротидной бляшки и толщины КИМ сонной артерии в прогнозировании развития ИБС показал, «что каротидная бляшка по сравнению с толщиной КИМ обладает значительно более высокой диагностической точностью для прогнозирования развития инфаркта миокарда в будущем» [189]. Мета-анализ 27 когортных исследований (n=4878) также продемонстрировал более высокую диагностическую точность АСБ для выявления ИБС в сравнении с толщиной КИМ (AUC 0,76 против 0,74), однако результаты были статистически незначимы (p=0,21) [189]. Согласно исследованию MESA (n=6562) с периодом наблюдения 7 лет, «наибольшей риск-прогностической силой обладал стеноз ≥25%, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,65 раза (сравнение проводилось с фактом наличия АСБ и увеличением толщины КИМ разной локализации). Однако наибольшей прогностической ценностью, по сравнению с традиционными факторами риска, обладала максимальная толщина КИМ внутренней сонной артерии» [190].

Некоторые методы визуализации изучают конкретные сосудистые участки, однако, учитывая системный характер АС, анализ нескольких отделов сосудистого русла позволяет дать более полную количественную оценку атеросклеротического поражения и определить характер его распределения. Это контекст исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), охватившем 4184 бессимптомных участников, нанятых банком Sant'Ander города Мадрида, в возрасте от 40 до 54 лет (средний возраст составил 45 лет, 63% мужчин) с периодом наблюдения с 2010-2019 год [191]. Целью данного исследования было изучение степени АС в различных сосудистых зонах (сонные артерии, аорта, подвздошно-бедренная и КА) с помощью ультразвукового исследования сосудов и коронарной КТ. Верификация субклинического АС осуществлялась при помощи выявления АСБ при ультразвуковом исследовании, а также коронарного КИ >1 ед. при КТ сердца. Субклинический АС был диагностирован у 63% населения (71% среди

мужчин и 48% среди женщин). АСБ чаще обнаруживались в подвздошно-бедренной области (44%), реже в сонных артериях (31%), и еще реже в аорте (25%). Напротив, коронарные кальцификации были продемонстрированы только у 8% участников: КИ 1-99 ед. у 14%, 100-399 ед. у 3% и более 400 ед. у 0,7%. Важно отметить, что АСБ были верифицированы у 58% лиц с низким расчетным 10-летним ССР по Фрамингемской шкале риска. В этом исследовании наличие субклинического АС увеличивалось с возрастом у обоих полов, и, примечательно, что генерализованный АС был распространен у мужчин и пожилых людей и был связан с ожирением и другими факторами ССР.

Коронарный кальций является еще одним маркером субклинического АС и обнаруживается в КА задолго до развития клинически значимых стенозов. Оценка КИ Агатстона представляет собой наиболее широко используемый и проверенный метод измерения коронарного кальция с очень низкой вариабельностью. Коронарный кальций идентифицирует кальцинированные бляшки с точностью, сопоставимой с точностью внутрикоронарного ультразвукового исследования, и очень хорошо коррелирует с наличием и степенью поражения КА, но не со степенью стеноза. Во многих исследованиях оценка коронарного кальция менее 100 ед. обычно ассоциируется с легкой формой ИБС, в то время как оценка более 400 ед. коррелирует с обширным поражением коронарного русла [182]. Отсутствие коронарного кальция в значительной степени прогнозирует отсутствие коронарных стенозов, что и было показано в исследовании 1764 пациентов с подозрением на ИБС, а именно, у пациентов с нулевым показателем КИ вероятность наличия заболевания КА составляла менее 1% [192]. Как продемонстрировано в субанализе исследования MESA, КИ более 300 ед. обнаруживается у четверти пациентов с Фрамингемской шкалой риска от 15% до 30% [193].

У бессимптомных пациентов, отнесенных к группе пограничного риска на основании расчета 10-летнего риска развития ССЗ-АС (Pooled Cohort Equations), использование сканирования коронарного кальция поможет индивидуализировать риск на основе наличия субклинического АС и в дальнейшем рекомендовать проведение профилактических мероприятий. Рестратификация в более высокую категорию риска ССЗ-АС может произойти, если показатель коронарного кальция будет превышать 75й процентиль, что, таким образом, изменяет путь лечения в сторону агрессивной

модификации факторов риска, включая инициацию, либо коррекцию дозы статинов или другой гиполипидемической терапии [194]. В случае пограничного риска, если показатель коронарного кальция равен 0 ед., это реклассифицирует риск с пограничного на низкий с последующим акцентом на изменениях в питании и образа жизни для модификации факторов риска, а не на начале фармакотерапии. В проспективном когортном исследовании 44052 бессимптомных пациентов, прошедших сканирование коронарного кальция и стратифицированных на основе его оценки (КИ=0 ед., КИ 1–10 ед., КИ более 10 ед.) и наблюдаемых в среднем в течение 5 лет, уровень смертности от всех причин составил 0,52% в группе больных с КИ 0 ед. (главным образом, среди лиц с сахарным диабетом и активных курильщиков сигарет), 1,06% в группе с КИ 1–10 ед. и 3,96% в группе с КИ более 10 ед. [195]. Все это подчеркивает важность продолжающейся модификации факторов риска ССЗ-АС у пациентов с оценкой КИ 0 ед., уделяя особое внимание контролю традиционных факторов риска ССЗ-АС. Целесообразно отметить, что интерпретация и последующее ведение пациента с оценкой КИ 0 ед. основаны на предполагаемом риске клинического ССЗ-АС. Исследование, изучающее половые различия в детекции кальцинированных бляшек, показало, что средний возраст для выявления коронарного кальция больше 0 ед. составлял 46 и 37 лет для женщин и мужчин соответственно [196]. «Лучший прогноз в плане ИБС был выявлен для пациентов с «двойным нулевым КИ», то есть КИ=0 ед. как при первом исследовании, так и через 5 лет. В данном случае 10-летний риск возникновения ИБС составляет только 1,4%» [196]. «Таким образом, повторное исследование КИ через 5 лет, по-видимому, имеет дополнительную прогностическую ценность» [197].

Диагностика АС на очень ранней стадии имеет фундаментальное значение, поскольку позволяет оперативно проводить лечебные мероприятия первичной профилактики. В исследовании CONFIRM, в котором приняли участие 8016 пациентов с субклиническим АС, была проведена количественная оценка коронарного кальция с помощью индекса Агатстона и количественная оценка ИБС путем подсчета вовлеченных коронарных сегментов (SIS Score). После среднего наблюдения в течение 2,5 лет пациенты, которые не получали лечение статинами, имели повышенный риск смертности от всех причин с увеличением показателя коронарного кальция [КИ 1-99 ед.: ОР=1,65, КИ 100-299ед.: ОР=2,19 и КИ 300 ед.: ОР=2,98] и оценки SIS (SIS 1: ОР=1,62, SIS 2-3: ОР=2,48 и SIS 4: ОР=2,95). Напротив, этот тип корреляции не был обнаружен у пациентов,

получающих терапию статинами. Аналогичные результаты были также получены в отношении риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и новые коронарные реваскуляризации [198].

Таким образом, если польза приема статинов несомненна, то остается определить, какое пороговое значение липопротеидов низкой плотности желательно для данной категории пациентов. Вероятно, для субклинического АС также действует закон "чем меньше, тем лучше", как показал субанализ исследования PESA, в котором Fernández-Friera L. и соавт. [199] выделили из общей когорты 1179 пациентов с отсутствием традиционных факторов риска. И несмотря на это, субклинический АС был широко распространен в этой когорте (49,7%), при этом у 46,7% пациентов наблюдались АСБ в периферических сосудах и у 11% коронарные кальцификации.

Следуя из вышесказанного, субклинический АС имеет широкое распространение среди лиц с оптимальным контролем факторов риска, и методы визуализации показали дополнительную ценность по сравнению с традиционными оценками риска: путем прямого выявления патологии они позволяют рестратифицировать субъекты с высоким риском, которые первоначально рассматривались как субъекты с умеренным или средним риском, и более правильно направлять терапевтические стратегии первичной профилактики, основанные на применении липидснижающей терапии, замедляющей прогрессирование заболевания.

1.3.3. Методы оценки костной массы

Известно, что при ОП форма кости и ее размеры не меняются, а уменьшается количество костной массы. Поэтому «золотым стандартом» диагностики ОП считается ДРА, основанная на измерении МПК.

Существующие инструментальные неинвазивные методы оценки состояния костной ткани позволяют исследовать как макроструктуру, так и микроструктуру костной ткани [200–204].

В настоящее время существует нескольких методов, с помощью которых можно измерить МПК и исследовать макроструктуру костной ткани: ДРА (аксиальная и периферическая), ККТ, магнитно-резонансная томография с разрешением 100-300 μМ. Для оценки микроструктуры кости используются компьютерная микротомография с

разрешением 1-100 μМ и магнитно-резонансная микротомограиия с разрешением 20-200 μМ.

С помощью количественного ультразвукового исследования можно определять прочностные свойства костной ткани и риск переломов на основании таких параметров, как широковолновое затухание ультразвука (BUA) и скорость ультразвука (SOS), а не МПК, поэтому ультразвуковое оборудование относится к другому классу.

В рейтинге методов для оценки костной массы ДРА уже более 30 лет занимает прочные позиции лидера и «золотого стандарта», поскольку метод валидирован для диагностики ОП, оценки риска переломов, для назначения терапии и контроля за лечением.

С помощью ДРА проводится определение проекционной МПК (в г/см^2) в исследуемых участках скелета. «Диагностику ОП проводят на основании денситометрического исследования в области поясничных позвонков (L1-L4) и ПОБ. Исследование МПК предплечья осуществляется при недоступности других участков скелета, при массе тела пациента свыше 110 кг и для получения данных о кортикальной кости (при гиперпаратиреозе)» [200]. Выбор областей интереса для исследования обусловлен удобным расположением и структурой костной ткани. В позвонках преобладает трабекулярное вещество и составляет около 66%, а в ПОБ доминирует кортикальная кость.

«Для диагностики низкой костной массы используются критерии ВОЗ, определяющие пороговый уровень ОП и начала специфической терапии. Сравнение с нормативными значениями проводится обычно по двум показателям: Т-критерию, т.е. со средним значением для того возраста, в котором МПК в данном участке скелета достигает максимума (к 25–30 годам), и Z-критерию, т.е. со средним значением для данного возраста» [202, 205]. Оценка и интерпретация результатов денситометрии у женщин в период перименопаузы и постменопаузы проводится по Т-критерию [202].

Как и все инструментальные методы ДРА имеет некоторые технические ограничения использования в клинической практике [206]. По ДРА невозможно определить причину снижения костной массы. Дегенеративные заболевания позвоночника и суставов, дорсопатии, сколиоз, остеоартрит и ранее перенесенные переломы, могут завышать значения МПК. Кроме того, ДРА обладает недостаточной чувствительностью, поскольку «измерение МПК не позволяет идентифицировать всех

пациентов, у которых в будущем произойдет перелом» [207]. Недостатки и ограничения метода явились причиной поиска дополнительных возможностей в оценке риска переломов, которые заключаются в использовании других инструментальных методов или шкал, базирующихся на клинических факторах риска переломов.

ККТ является неинвазивным методом, позволяющим измерять объемную (г/см^3) и проекционную (г/см^2) рентгеновскую плотность в единицах Хаунсфилда (Hounsfield Units, HU). Для оценки МПК с помощью ККТ необходимо специальное программное обеспечение. Согласно рекомендациям International Society for Clinical Densitometry (ISCD) пересмотра 2019 года [202] ККТ может использоваться в прогнозировании риска переломов только при измерении общей МПК бедра (г/см^2). Отсутствуют достаточные доказательства, чтобы рекомендовать ККТ позвоночника для прогнозирования перелома ПОБ как у женщин, так и у мужчин. Для диагностики ОП ККТ может быть использована в том случае, если невозможно использовать ДРА, при этом измерение проводится только в ПОБ. Т-критерии ШБ и ПОБ, рассчитанные на основе 2D-проекционнхых данных ККТ (г/см^2), эквивалентны соответствующим Т-критериям ДРА для диагностики ОП. Для принятия терапевтических решений методом выбора является центральная ДРА позвоночника и ПОБ. Если ККТ и ДРА одинаково доступны и обеспечивают сопоставимую информацию, то ДРА предпочтительнее для уменьшения лучевой нагрузки. С целью назначения фармакологической терапии ККТ можно использовать в том случае, когда нельзя выполнить центральную ДРА и, если вероятность перелома по оценке ККТ позвоночника с использованием пороговых значений, специфичных для устройства, и в сочетании с клиническими факторами риска, является достаточно высокой.

«Эффективные дозы при выполнении ККТ различаются в зависимости от методики, области сканирования и применяемого типа оборудования, однако в целом значительно превышают дозы при ДРА исследовании, что наряду с высокой стоимостью является существенным ограничением метода при его плановом применении» [208].

Еще одной технологией, которая обсуждается для использования в диагностике ОП и оценке риска переломов является количественное ультразвуковое исследование. В настоящее время место количественного ультразвукового исследования в клинической практике, также как периферической ДРА, остается неопределенным из-за того, «что различные аппараты количественного ультразвукового исследования исследуют разные

участки скелета и отсутствуют конкретные рекомендации по использованию данной технологии» [209]. Использование различных референсных баз данных, а также отсутствие стандартизации технологий, представляет трудность в сравнении различных аппаратов количественного ультразвукового исследования, и как следствие, может приводить к ошибкам в трактовке данных. Однако, оборудование для количественного ультразвукового исследования отличается от ДРА низкой стоимостью, меньшими размерами, портативностью, отсутствием ионизирующей радиации.

В рекомендациях ISCD пересмотра 2019 года, основанных на доказательных исследованиях, сформулированы показания для использования количественного ультразвукового исследования в клинической практике: «валидированным участком скелета для оценки состояния костной ткани является только пяточная кость; основной областью применения количественного ультразвукового исследования являются скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии; при невозможности использования ДРА, фармакологическое лечение может быть инициировано при выявлении высокого риска переломов и использовании локальной референсной базы прибора; результаты количественного ультразвукового исследования не могут служить основанием для мониторинга терапии и контроля его эффективности; современные коммерческие аппараты количественного ультразвукового исследования не являются инструментом для количественной диагностики ОП и не признаны альтернативой ДРА» [202].

Исходя из вышеизложенного можно констатировать, что центральная ДРА в настоящее время признана «золотым стандартом» диагностики ОП, и также широко используется для мониторинга проводимой терапии. В связи с недостаточной чувствительностью ДРА в оценке риска переломов разработан и активно используется менее затратный и более доступный способ определения риска низкоэнергетических переломов с помощью калькулятора FRAX. Однако, с учетом ограничений, которыми обладает FRAX, использование ДРА для уточнения риска переломов при попадании пациента в зону неопределенности играет важную роль для реклассификации риска.

1.4. Ассоциативные исследования генетики ОП и ССЗ-АС

В последнее десятилетие были выполнены различные исследования и предложены оригинальные подходы для выявления генов, отвечающих за развитие АС и ОП.

Известно, что АС и ОП зависят от генотипа человека и вызваны взаимодействием между окружающей средой и генами. Модифицируемые факторы риска этих заболеваний во многом сходны, а общие черты патогенеза АС и ОП позволяют сформулировать концепцию о едином генетическом контроле механизмов их развития.

1.4.1. Современные подходы к выявлению генетических предикторов ОП

Высокий риск развития ОП в определенных группах населения предполагает основную роль генетики кости в развитии этого состояния. Действительно, генетическая архитектура ОП, как правило, сложна, с вкладом множества генетических локусов и взаимодействием с различными факторами окружающей среды [210]. Для большинства фенотипов ОП большинство этих генетических локусов проявляют небольшие эффекты, учитывая, что несколько генов вызывают значимые фенотипы при редких заболеваниях костей, таких как несовершенный остеогенез и остеопетроз, которые следуют менделевским моделям наследования и вызываются мутациями с высокой пенетрантностью в одном локусе [211].

Многие признаки, связанные с ОП, такие как МПК, потеря костной массы и ОПП, в значительной степени передаются по наследству. Значительная часть вариабельности пиковой МПК определяется генетически, с оценками от 40 до 90% в различных исследованиях близнецов и семей [212]. Исследования близнецов также показали, что гены ответственны за 25–45% вариаций возрастной потери костной массы [213]. Генетические факторы также вносят большой вклад в предрасположенность к переломам. В Фрамингемском исследовании Сердца с 4134 случаями переломов позвонков наследуемость оценивалась до 43% [214]. Существует несколько методов, которые используются для идентификации генов, связанных с ОП.

GWLA представляет собой хорошо зарекомендованный генетический подход для выявления генетических локусов, связанных с риском заболевания, путем сканирования полногеномных маркеров в родословных, выделяющих признак. Этот подход полезен для выявления мутаций, вызывающих наследственные моногенные менделевские болезни человека, а также используется для сложных признаков с неизвестным типом наследования. В целом GWLA продемонстрировал меньшую способность идентифицировать локусы, которые с большей вероятностью содержат гены сложных признаков или заболеваний, по сравнению с менделевскими заболеваниями/признаками.

В отношении костной ткани, несколько попыток использования GWLA для обнаружения локусов, регулирующих МПК, не привели к устойчивым результатам. В попытках улучшить статистическую мощность для обнаружения ответственных локусов было проведено несколько мета-анализов GWLA, но они имели ограниченный успех. Например, мета-анализ, содержащий 11 полногеномных исследований сцепления (всего 3097 семей с 12685 индивидуумами) для МПК или ОП, обнаружил семь локусов сцепления в разных исследованиях, но не смог предоставить доказательства на уровне полногеномной значимости для каждого локуса [215]. В другом крупномасштабном мета-анализ с 11842 субъектами также не смогли обнаружить каких-либо значимых ассоциаций сцепления по всему геному, хотя была идентифицирована репликация нескольких локусов количественных признаков из отдельных исследований [216]. Это отражает ограниченное применение анализа сцепления для обнаружения генов, регулирующих МПК. Однако GWLA остается мощным инструментом для идентификации генов менделевских заболеваний/признаков. Последнее десятилетие этот основной метод обнаружения генов был заменен другим подходом, GWAS, который также использует неравновесие по сцеплению среди маркеров в больших популяциях.

Исследования генов-кандидатов были в числе первых исследований по идентификации генов, контролирующих предрасположенность к ОП. Подход с использованием генов-кандидатов фокусируется на оценке ВНП в генах, которые играют известную роль в определенном признаке или заболевании. Этот подход имеет ограниченные возможности в открытии генов. Кроме того, он подвергался критике по другим аспектам, включая отсутствие воспроизводимости и отсутствие статистической мощности из-за относительно небольшого размера выборки [217]. Приблизительно 200 генов-кандидатов были исследованы на предмет их потенциальной связи с МПК или переломами. Был проведен успешный совместный мета-анализ генов-кандидатов ОП с использованием данных 19195 человек [218]. На основе этого исследования изучили 36016 ВНП в пределах 150 локусов генов-кандидатов и «идентифицировали несколько ВНП из девяти генов («*ESR1, LRP4, LRP5, ITGA1, SOST, SPP1, TNFRSF11A, TNFRSF11B* и *TNFSF11*») как связанные с МПК либо в ШБ, либо в ПОП, и ВНП из четырех генов (*LRP5, SOST, SPP1* и *TNFRSF11A*), которые связаны с риском переломов» [218].

«GWAS представляет собой подход, в котором отсутствуют предварительные гипотезы о связи конкретного гена или локуса с признаком, а нулевая гипотеза

заключается в отсутствии определяемых ассоциаций» [219]. Он имеет большую статистическую мощность, чем GWLA, для выявления общих генетических вариантов, которые не следуют законам сегрегации Менделя. На сегодняшний день GWAS было предложено более 220 генов в примерно 200 локусах (таблица 1), которые достигли полногеномного значения, однако в совокупности эти значимые для всего генома варианты объясняют только примерно 20% генетической изменчивости признака (МПК). Возможно, что в предстоящее десятилетие достижения в области GWAS позволят плодотворно внедрить генетику в клиническую практику, что обеспечит лучшее прогнозирование заболеваний и стратификацию риска.

Таблица 1- GWAS с МПК

Идентифицированные гены в исследовании	Количество пациентов в GWAS
«TNFRSF11B (OPG), LRP5» [220]	8 557
«OPG, TNFSF11 (RANKL), ESR1, ZBTB40» [221]	13 786
«SP7» [222]	5 275 (дети)
«SOST, MARK3, SP7, TNFRSF11A (RANK)» [221]	15 375
«GPR177 (WLS), SPTBN1, CTNNB1, MEPE, MEF2C, STARD3NL, FLJ42280, LRP4, ARHGAP1, F2, DCDC5, SOX6, FOXL1, HDAC5, CRHR1, ZBTB40, ESR1, TNFRSF11B, LRP5, SP7, TNFSF11, TNFRSF11A» [223]	19 195
«ADAMTS18, TGFBR3» [224]	9 828
Нет [225]	2 073
«ALDH7A1 (перелом)» [226]	11 568
«JAG1» [227]	18 898
«RAP1A, TBC1D8, OSBPL1A, GPR177, SOX6, TNFRSF11B» [228]	11 290
Нет [229]	2 193
«GALNT3, RSPO3» [230]	21 798
«RERE, ZBTB40, WLS, SPTBN1, GALNT3, CTNNB1, MEPE, MEF2C, CDKAL1, C6orf97, TXNDC3, STARD3NL, SLC25A13, C7orf58, WNT16, XKR9, TNFRSF11B, FUBP3, MPP7, MBL2, KCNMA1, SOX6, ARHGAP1, LRP5, SP7, HOXC6, AKAP11, RPS6KA5, AXIN1, SALL1, FOXL1, SMG6, C17orf53, SOX9, TNFRSF11A, GPATCH1, JAG1» [231]	186 338

«WNT16, TNFSF11» [232]	5 672
«WNT16, FAM3C, C7orf58 (CPED1)» [233]	13 712
«RANKL, LOC285735, OPG, ESR1, C6orf97, FMN2, GREM2» [234]	10 452
«WNT16, ESR1, C6orf97» [235]	14 402
«SMOC1, CLDN14, ZBTB40, GPR177, FGFRL1, MEPE, MEF2C, C6orf97, ESR1, FLJ42280, SHFM1, FAM3C, WNT16, TNFRSF11B, SOX6, LRP5, AKAP11, FOXL» [236]	27 061
«TMEM135, ESR1, SPTBN1, RSPO3, WNT16, DKK1, GPATCH1» [237]	70 694
«CPED1, WNT16, FAM3C, MIR31HG, MTAP» [238]	1 399 (дети)
«WLS» [239]	6 696
«PPP1R3B, LOC387810, SEPT5» [240]	16 627
«ACTRT2, RERE, MTOR, SPEN, WNT4, ZBTB40, ARID1A, SF3A3, WLS, PKN2, WNT2B, TBX15, PRRX1, DNM3, HHAT, C1orf140, FMN2, TMEM18, PPP1CB, SLC8A1, C2orf91, THADA, SPTBN1, ZNF638, INSIG2, EN1, TANC1, FRZB, CDK15, FZD7, KIAA2012, ICA1L, NGEF, MLPH, ATG7, RARB, SUSD5, CTNNB1, ERC2, LEKR1, LINC00880, IDUA, FGFRL1, IGFBP7, SLC4A4,ARHGAP24, AFF1, DMP1, MEPE, SMARCAD1, OTUD4, ZNF827, PDGFC, CDH6, SLC1A3, DAB2, PLPP1, RASGRF2, CARMN, RREB1, CASC15, HLA-A, SUPT3H, GFRAL, BMP5, RSPO3, L3MBTL3, EYA4, ESR1, MEOX2, CREB5, AQP1, SFRP4, FAM133B, C7orf76, CPED1, WNT16, MPDZ, PAPPA, ABO, PLXDC2, MBL2, KCNMA1, SOX6, LRP4, LRP5, CADM1, WNT1, GPC6, BMP4, SMAD3, FTO, SMG6, SOST, TMEM92, AXIN2, TNFRSF11A, NFATC1, BMP2, JAG1, ERG, ITGB2, FAM9B» [241]	42 487

1.4.2. Исследования общих генов-кандидатов ОП и ССЗ-АС

Можно выделить общие генные локусы, ассоциированные как с ОП, так и АС в исследованиях генов-кандидатов и GWAS. К ним относятся гены-кандидаты, кодирующие факторы, участвующие в патогенезе этих заболеваний: цитокины, белки, участвующие в ремоделировании костной ткани и миокарда, рецепторы и т.д. В контексте сочетанной патологии обсуждались полиморфизмы следующих генов: ИЛ-6 (*IL6*), рецептора витамина D (*VDR*), ОПГ (*OPG*), WNT-сигнального пути (*WNT16*), рецептора липопротеидов низкой плотности (*LRP6*), аполипопротеина E (*APOE*), коллагена 1 типа (*COL1A*), кальций-чувствительного рецептора (*CASR*) и рецепторов, вовлеченных в гомеостаз кальция, ароматазы (*CYP19A1*), трансмембранного белка Клото (klotho) [242].

Одним из многообещающих генов-кандидатов сочетанной патологии ОП и АС является витамин D, поскольку он играет важную роль в регуляции гомеостаза кальция и метаболизма костей, с одной стороны, в росте гладкомышечных клеток сосудов и возможно, в нестабильности и кальцификации АСБ и сосудистой стенки, с другой стороны. *VDR* является рецептором-мишенью, регулирующим транскрипцию витамина D. В базе данных научного консорциума Genomos, включившем 26242 участника (18405 женщин) европеоидной расы, была оценена связь полиморфизмов *Cdx2, FokI, BsmI, ApaI* и *TaqI* с МПК ШБ, ПОП и переломами. Ассоциации полиморфизма *TaqI* с вариациями МПК или переломами не были доказаны, в то время как аллель А полиморфизма *Cdx2* оказалась связанной с низким риском переломов позвонков [243]. В мета-анализе, охватившем 58 исследований и изучавшем ассоциации между полиморфизмами гена *VDR* (*VDR ApaI, VDR BsmI, VDR Cdx2, VDR FokI* и *VDR TaqI*) и восприимчивостью к МПК и ОП у женщин в постменопаузе, была продемонстрирована достоверная корреляция между полиморфизмами *VDR ApaI, VDR FokI* и развитием постменопаузального ОП [244]. Что касается влияния гена *VDR* на стабильность АСБ и ее кальцификацию, в недавнем мета-анализе, объединившем 7 исследований с участием 2306 человек и 4151 человек контрольной группы, было показано, что полиморфизм *Fok1* может играть защитную роль при ИБС, а возможная защитная роль в генотипе СА *Apa1* у пациентов с ИБС все еще нуждается в дополнительных исследованиях для подтверждения. В группе европеоидов обнаружена ассоциация с риском развития ИБС у носителей полиморфизмов *Taq1, Apa1, Bsm1* [245].

Гены эстрогенных рецепторов альфа- и бета- (*ESR1* и *ESR2*) также являются кандидатными генами как ОП, так и ССЗ-АС. Большинство исследований было сосредоточено на микросателлите (TA)n в регуляторной области гена и на ВНП *PvuII* (также известном как c.454-397T>C или *rs2234693*) и *XbaI* (*rs9340799*) в интроне 1 гена *ESR1*. По результатам метаанализа Ioannidis J. и соавт. [246], в который было включено 30 публикаций с участием 5834 женщин, было показано, что генотип XX ассоциировался с высокой МПК в ПОП и ПОБ, в то время как для полиморфизма *PvuII* никаких ассоциаций не выявлено. В дальнейшем эти же авторы у носителей этого генотипа выявили снижение риска всех переломов на 19%, переломов позвонков на 35%. При этом ассоциации полиморфизмов с МПК оказались недостоверными. В исследовании, проведенном Масловой К.А. и соавт. по анализу влияния полиморфизмов генов *ESR1* и

ESR2 на МПК в группах здоровых женщин в постменопаузальном периоде и имеющих ОП, было «обнаружено накопление гомозиготного генотипа PP в группе ОП, генотипа xxppRR в группе ОП, а также генотипа xxPpRR в группе здорового контроля» [247]. В крупном китайском исследовании случай-контроль, в котором приняли участие 752 пары, было изучено 12 ВНП гена *ESR2* [248]. «Статистически значимая ассоциация с МПК и риском переломов наблюдалась для *T1213C* полиморфизма» [248]. В недавнем мета-анализе, проведенном Zhu H. и соавт. [249], охватившем 28 исследований, авторы продемонстрировали, что каждый ВНП генов *ESR1* и *ESR2* может по-разному влиять на риск постменопаузального ОП и МПК у разных этнических групп. Не наблюдалось значимой связи между ВНП *ESR1 XbaI, ESR PvuII* и восприимчивостью к постменопаузальному ОП ни в целом, ни конкретно в европеоидной или в азиатской популяциях. В то же время ВНП *G2014A* был достоверно связан со снижением риска постменопаузального ОП в европейских популяциях, а *ESR2 RsaI* - как в общей популяции, так и среди азиатов. Также известно, что ВНП *ESR1 PuII* и *XbaI* могут влиять на тяжесть течения ИБС у женщин. В мета-анализе Wei C. и соавт. [250] авторы установили, что генотип CC полиморфизма *ESR1 PuII* значимо связан с повышенным риском ИБС. Кроме того, в более крупном мета-анализе, подтвердили взаимосвязь между полиморфизмом *ESR1 PvuII* и риском ИБС, но при стратификации по регионам, значимая связь между полиморфизмом *ESR1 PuII* и риском ИБС наблюдалась только в азиатских популяциях, не распространяясь на европеоидов [251].

Еще одним геном-кандидатом является ген α1 коллагена типа I (*COLIA1*). Большинство исследований посвящено изучению ВНП *+1245G>T* (*rs1800012*), и *-1997G>T* (*rs1107946*) [251]. В недавнем крупном мета-анализе было продемонстрировано, что в общей популяции женщин и женщин в постменопаузе ВНП *+1245G>T* (*rs1800012*) тесно связан с МПК ПОП и ШБ. Аллель s коррелировал со снижением МПК на этих участках, в то время как аллель S, наоборот, был связан с увеличением МПК. Не было отмечено значимых различий в показателях МПК ПОП и ШБ между двумя гомозиготными генотипами GG и TT полиморфизма *-1997G>T* (*rs1107946*), однако женщины с генотипом GT имели повышенный риск развития ОП [252]. Обнаружена связь гена *COL1A1* и с ССЗ. Доказано, что «мутация гена *COL1A1* приводит к синтезу дефектного белка, снижающего продолжительность жизни гладкомышечных

клеток сосудов, способствуя ускоренному сосудистому старению за счет стресс-индуцированной гиперактивации β-галоктозидазы» [253].

Кандидатным геном по связям ОП и ССЗ является также ген трансформирующего фактора роста β1 (*TGF-β1*). В рамках исследований консорциума Genomos был проведен стандартизованный анализ с включением 28924 участников из 10 европейских центров по генотипированию пяти ВНП гена *TGF-β1*, расположенных в экзонах 1 и 5 [254]. Однако не было продемонстрировано, как у мужчин, так и у женщин, ассоциации этих полиморфизмов или гаплотипов с вариациями МПК ПОП и ШБ и риском переломов. Обнаружена лишь слабая ассоциация между носителями редкого аллеля 788T полиморфизма *788C/T* (*Thr263Ile*) в экзоне 5 и риском возникновения переломов позвонков. Хотя роль *TGF-β1* в патогенезе АС признается, связь между концентрацией *TGF-β1* в плазме крови и риском ИБС прослеживается не всегда [255]. Lu Y. и соавт. [256] в мета-анализе установили, что носители минорных аллелей двух генетических вариантов (*rs1800469* и *rs1982073*) в *TGF-β1* имеют 15% повышенный риск ИБС.

Гены рецепторов липопротеидов низкой плотности 5 и 6 типов (*LRP5* и *LRP6*) также играют важную роль в метаболизме костной ткани и процессах АС. В мета-анализе Canto-Cetina T. и соавт. [257] изучали влияние ВНП *rs3736228* гена *LRP5* на показатели МПК различных участков скелета у женщин в постменопаузе. «Были подтверждены результаты более ранних исследований, свидетельствующих, что лица с генотипом AA полиморфизма *A1330V* гена *LRP5* имеют значительно более высокие показатели МПК ШБ и ПОП, чем обладатели AV и VV аллелей» [257]. Мета-анализ с участием 25773 человек, продемонстрировал, что лица с генотипом AA полиморфизма *A1330V* гена *LRP5* по сравнению с остальными, имеют более высокие показатели МПК в ПОП и ШБ [258]. Из базы консорциума Genomos у 37534 человек европеоидной расы из Европы и Северной Америки была проанализирована связь ВНП *V667M* и *A1330V* гена *LRP5* и ВНП *I1062V* гена *LRP6* с МПК, измеренной с помощью ДРА, и риском переломов [259]. Аллели M667 и V1330 были связаны со снижением МПК позвоночника и ШБ и с повышенным риском переломов позвонков. В последнее время накапливаются данные о генетической связи *LRP6* с ранней ИБС и гиперхолестеринемией. У пациентов с ИБС было выявлено пять мутаций (K82N, S488Y, P1066T, P1206H и I1264V) в гене *LRP6*, которые могут способствовать развитию ИБС [260]. Sarzani R. и соавт. [261] показали, что ВНП *rs2302685* гена *LRP6* был тесно связан с АС сонных артерий у пациентов с АГ.

Определенный интерес в роли гена-кандидата на ОП и ССЗ-АС представляет ген ИЛ-6 (*IL6*). Была показана ассоциация ВНП *G174C* в регуляторной зоне гена *IL6* с низкой костной массой, измеренной в лучевой кости у женщин в постменопаузе [262], высоким АД и повышенным кардиоваскулярным риском у мужчин [263].

Таким образом, улучшение прогнозирования риска ССЗ-АС и ОП с использованием информации о генетической предрасположенности на индивидуальном уровне может открыть новые возможности для успешного лечения данных заболеваний. Последние разработки в области генетических исследований с проведением полногеномных ассоциативных исследований способствовали более широкому использованию ШГР в качестве мощного прогностического показателя риска, тесно связанного с будущими сердечно-сосудистыми событиями и переломами. В совокупности, концепция генетического риска демонстрирует большие перспективы не только в качестве инструмента раннего скрининга и триггера для принятия ускоренных профилактических мер, особенно в сочетании с факторами образа жизни, но также и в качестве прочной основы для начала терапии. Следуя из вышесказанного, необходимо направить наши научные усилия на преодоление все еще существующих препятствий, связанных с ограниченным клиническим использованием генетической предрасположенности. Что имеет решающее значение, так это четкая аналитическая стратегия и централизованная координация дальнейших исследований и сотрудничества в рамках различных генетических консорциумов, которые могут облегчить перевод такой комплексной исследовательской программы в реальную жизнь, тем самым предоставляя недостающие данные для оправдания широкого применения ШГР за пределами исследовательской среды. Конечно, генетическую предрасположенность нельзя изменить напрямую, но в настоящее время имеются доказательства того, что наследственный риск у некоторых субъектов может быть успешно снижен за счет модификации образа жизни.

В соответствии с медицинским, экономическим и социальным бременем данных заболеваний, предоставление надежной и всесторонней оценки распространенности ССЗ-АС и ОП в мире может облегчить принятие решений при планировании и разработке политики системы здравоохранения, включая обзор текущего состояния и перспективы на будущее, предоставить необходимые условия для лечения людей, уменьшить риски,

которые приводят к тяжелым осложнениям, угрожающим жизни, такими как инфаркты, инсульты и низкоэнергетические переломы.

1.4.3. Концепция и оценка шкал генетического риска ОП

Для того, чтобы определить генетический риск развития конкретного заболевания, необходимо наличие информации о большом количестве ВНП, ассоциированных с признаком, для чего на их основе создаются ШГР. Основными стратегиями выбора ВНП при формировании ШГР являются: включение ВНП, значимых на геномном уровне [264, 265], включение ВНП, не достигающих геномного уровня значимости [264, 266], а также отбор ВНП, относящихся к определенным метаболическим путям или процессам [267]. Большинство исследований, которые проводили оценку риска развития ОП с помощью ШГР, были проведены в последнее десятилетие и поначалу включали небольшое количество ВНП, которое возросло до тысяч ВНП в сравнительно недавних работах [264–266, 268].

В мета-анализе, проведенном Estrada K. и соавт. [231], с включением 17 полногеномных ассоциативных исследований (32961 участника, в т.ч. 7605 из биобанка deCODE Genetics), авторы идентифицировали 63 ВНП в 56 локусах (32 новых), ассоциированных с МПК на общегеномном уровне значимости. Самые сильные связи наблюдались среди ВНП генов, участвующих в трех ключевых биологических направлениях: пути RANK-RANKL-OPG (*TNFRSF11A-TNFSF11-TNFRSF11B*), дифференцировки мезенхимальныых стволовых клеток (*RUNX2, SP7, SOX9*) и Wnt-сигнального пути (*LRP5, CTNNB1, SFRP4, WNT3, WNT4, WNT5B, WNT16, AXIN1*). Также были обнаружены локусы, содержащие гены, не играющие роль в биологии костей. Выявлено четырнадцать локусов МПК, ассоциированных с риском переломов, из которых шесть достигли порог значимости $p<5\times10^{-8}$, включая: 18p11.21 (*C18orf19*), 7q21.3 (*SLC25A13*), 11q13.2 (*LRP5*) , 4q22.1 (*MEPE*), 2p16.2 (*SPTBN1*) и 10q21.1 (*DKK1*). При моделировании предсказательной способности разработанных ШГР было показано, что женщины из группы с наибольшими значениями ШГР, связанной с МПК ШБ, имели больший риск развития ОП (ОШ=1,56, 95% ДИ [1,12-2,18]), в то время как женщины из группы с наименьшими значениями - меньший риск (ОШ=0,38, 95% ДИ [0,23-0,63]) по сравнению с лицами, распределенными в среднюю группу (ОШ=1,0) из пяти групп риска. Авторы сделали вывод о крайне полигенной и сложной природе,

лежащей в основе вариаций МПК, и о патофизиологических механизмах, лежащих в основе предрасположенности к переломам, что несет в себе потенциал для будущей идентификации мишеней лекарственных препаратов для лечения ОП.

В исследовании Kim S.K. [269] с использованием трех методов создания ШГР (с применением бета-коэффициентов, байесовского метода и LASSO регрессии), был проведен анализ генетической ассоциации для МПК пяточной кости. Данный анализ идентифицировал ВНП с независимыми полногеномными значимыми ассоциациями с МПК пяточной кости, а также сгенерировал оценку риска низкой МПК, ОП и риска переломов. Фенотипические данные по МПК пяточной кости, росту, весу, возрасту и полу, а также генотипические данные для каждого участника были получены из UK Biobank. Использованные в этой работе коэффициенты были связаны с эффектом повышения МПК. ШГР, для которой была показана наибольшая корреляция с МПК пяточной кости (0,415), была получена с помощью метода LASSO и в 22886 ВНП. В результате было показано, что у лиц в группе с критически низкими значениями ШГР (2,2% выборки со средним значением МПК пяточной кости равным -1,6 по Т-критерию) риск развития ОП был в 6,19 раз выше (95% ДИ [6,18-6,20]), чем в средней группе (центральные 25% выборки вокруг медианы ШГР), а в группе с критически высокими значениями ШГР (2,2% выборки) составлял 0,221 (95% ДИ [0,218-0,224]) относительно центральной части выборки. Комбинированная шкала (включавшая ШГР, рост, вес, пол и возраст) позволила объяснить 24,6% вариабельности МПК пяточной кости. Риск наличия ОП у лиц с критически низкими значениями ШГР был в 17,37 раз выше (95% ДИ [17,35-17,38]), чем у лиц в средней группе.

В исследовании Ho-Le T.P. и соавт. [265] было изучено 62 ВНП, которые, как было показано в GWAS, связаны с риском переломов. Были созданы три ШГР, включающие 62 ВНП: две на основе коэффициентов регрессии, относящихся к МПК ШБ и ПОП, а третья - рассчитываемая посредством подсчета количества выявленных аллелей риска. Целью данной работы была оценка ассоциации между ШГР и МПК, а также между ШГР и риском переломов. Было показано, что созданные ШГР объясняли от 1,1 до 1,6% вариабельности МПК, ШГР на основе коэффициентов регрессии, относящихся к МПК ШБ, в сочетании с весом, возрастом и полом объясняла ~ 42% вариабельности МПК ШБ, а в сочетании с полом и весом - 35,1% вариабельности МПК ПОП. Добавление ШГР к существующей шкале оценки абсолютного риска переломов (Garvan Institute Fracture Risk

Calculator) привело к улучшению точности прогнозирования риска переломов на 12%. На сновании 62 включенных в ШГР ВНП были отобраны 33, имеющие сопоставимую с ШГР из 62 ВНП предсказательную способность.

Таким образом, знание генетики в сочетании с клиническими факторами риска может помочь клиницистам выйти за пределы нынешней стратификации риска к более персонализированной оценке и лечению ОП. Учитывая продолжающийся прогресс в поиске новых генов ОП, перспектива индивидуализации риска переломов может быть реальной возможностью с использованием генетических профилей, что, в свою очередь, может позволить врачам определить приоритетность вмешательства для людей с высоким риском переломов, и тем самым, значительно увеличить шансы на выживание данной категории лиц.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика работы

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в отделе профилактики остеопороза и коморбидных состояний (руководитель отдела - д.м.н. Скрипникова И.А.), лаборатории молекулярной генетики (руководитель лаборатории - д.м.н. Мешков А.Н.), лаборатории биостатистики (руководитель лаборатории - д.физ-мат.н. Яровая Е.Б.).

В ходе одномоментного исследования проводилось клинико-инструментальное и лабораторное обследование 250 женщин в амбулаторных условиях.

Критериями включения являлись:

1. Женский пол;
2. Возраст от 45 до 69 лет;
3. Наличие перименопаузы или постменопаузы.

Критерии невключения были следующие:

1. Все клинические проявления АС: наличие в анамнезе ИБС, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного АС периферических артерий;
2. Гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца;
3. Установленный диагноз АГ 2-3 ст. (постоянный прием антигипертензивной терапии);
4. Заболевания, вызывающие вторичный ОП: эндокринные заболевания (сахарный диабет 1 типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилоартрит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка), заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов;
5. Злокачественные заболевания;
6. Прием препаратов, влияющих на костный обмен (менопаузальная гормональная терапия, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, препараты для лечения ОП);

7. Прием препаратов, влияющих на параметры сосудистой жесткости и МПК (статины, β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), только на сосудистую жесткость (антагонисты кальция, таблетированные сахароснижающие препараты, препараты магния) регулярно более полугода;

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

Под перименопаузой подразумевался период от появления первых климактерических симптомов, в частности, удлинения интервалов между менструациями и нестабильностью менструального цикла, до 2-х лет после последней самостоятельной менструации. Постменопауза - период от начала менопаузы и до 70 лет.

2.2. Материал исследования

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Набор пациентов в данную работу проводился в амбулаторных условиях. Было включено 250 женщин в возрасте от 45 до 69 лет. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Все участники исследования подписывали информированное согласие на участие. Схема исследования представлена на рисунке 1.

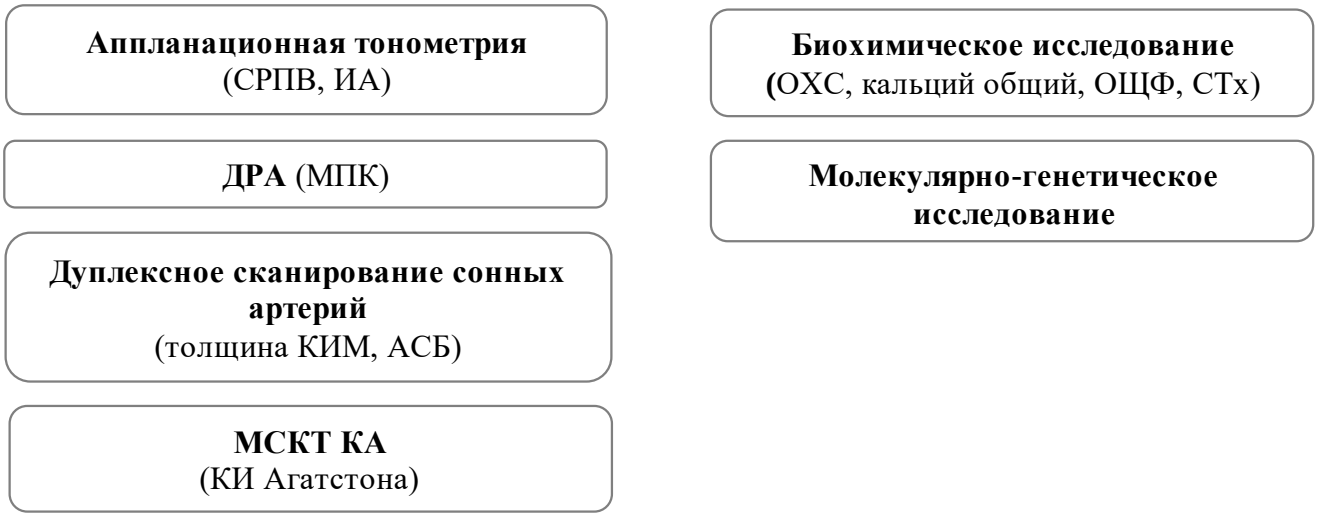


Рисунок 1 – Схема исследования

2.3. Методы обследования

На основании медицинских заключений, полученных после обследования в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, пациенткам, соответствующим критериям включения, проводились общеклинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

2.3.1. Общеклинические методы исследования

Всем участникам измеряли антропометрические параметры: рост (см), вес (кг), а также проводили измерение АД (мм.рт.ст.) и ЧСС (уд/мин).

Массу тела измеряли с помощью медицинских электронных напольных весов марки ВЭМ-150-Масса-К (2012) однократно с точностью до 100 грамм, без обуви, результаты измерения считывались с экрана прибора. Для измерения роста использовался стадиометр "Holtain Limited Crymych, Dyfed" с точностью до 0,5 см. ИМТ рассчитывался по формуле вес (кг)/рост (м²). Избыточную массу тела диагностировали при ИМТ ≥25 но <30 кг/м², ожирение - при ИМТ ≥30 кг/м². ИМТ <20 кг/м² был условно принят за низкую массу тела, что соответствует критерию фактора риска ОП и переломов.

Измерение АД проводилось осциллометрическим методом в положении сидя после 3-х минутного отдыха. АД регистрировалось трижды с последующим расчетом среднего значения между двумя последними измерениями. «Диагноз АГ устанавливался при повышении уровня САД (≥140 мм.рт.ст.) и/или ДАД (≥90 мм.рт.ст.) согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии» [180].

ССР оценивали в соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (2019г) [270]. «С целью расчета кардиоваскулярного риска в течение ближайших 10 лет применялась электронная версия шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ. Для подсчета ССР используются немодифицируемые (возраст, пол) и модифицируемые (статус курения, САД, уровень ОХС) факторы» [270] (приложение А). Помимо традиционного деления ССР в зависимости от степени риска пациентки были условно разделены на 2 группы: I группа - с низким риском (SCORE <1%) и II группа - с повышенным риском (SCORE ≥1%).

Всем пациенткам оценивалась 10-летняя вероятность основных ОПП (позвонков, ПОБ, плечевой кости, дистального отдела предплечья) и переломов бедра, которая рассчитывалась с помощью российской модели FRAX с учетом МПК. Результаты оценивались в процентах (приложение А). «Алгоритм FRAX является наиболее валидированной методикой оценки отдаленного риска малотравматичных переломов и основан на индивидуальной для каждого человека модели. Расчет абсолютного десятилетнего риска переломов проводился на сайте https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs» [143].

Для оценки клинических факторов риска, входящих во FRAX, использовали критерии, прилагаемые к инструменту FRAX: «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 переломе бедра 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; ИМТ: за низкую массу тела принимали ИМТ <20 кг/м^2; прием глюкокортикоидов расценивался как фактор риска, если респондент принимал таблетированные глюкокортикоиды в настоящее время или до исследования в дозе ≥5 мг (по преднизолону) в течение не менее 3 месяцев; о наличии ревматоидных заболеваний и заболеваний, вызывающих вторичный ОП и являющихся компонентами калькулятора (сахарный диабет 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;

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» [142].

Учитывая, что модель FRAX является возраст-зависимой, для статистического анализа пациентки были разделены на три группы согласно терцилям распределения для основных ОПП: I терциль - менее 7,2% (низкий риск), II - 7,2-9,5% (средний риск), III - более 9,5% (повышенный риск); для переломов бедра: I терциль - менее 0,4% (низкий риск) и III терциль - более 0,8% (повышенный риск).

«Для стратификации риска переломов в настоящее время в европейских странах и России используется возраст-зависимая модель, позволяющая учитывать полученный показатель 10-летнего абсолютного риска переломов в соотношении с возрастом пациента. В 2012 году была разработана российская модель и построен возраст-зависимый график порога терапевтического вмешательства: если пересечение двух вышеуказанных параметров на графике приходится на верхнюю (красную) зону, то пациенту показано лечение противоостеопоротическими препаратами» [39] (рисунок 2).

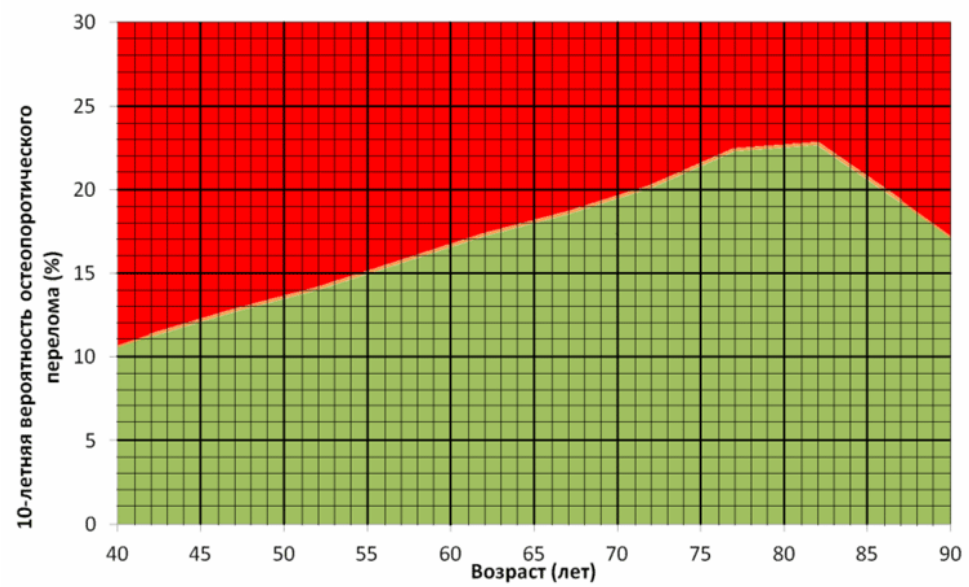


Рисунок 2 – Порог терапевтического вмешательства в Российской Федерации на основании определения 10-летнего абсолютного риска основных ОПП и возраста

2.3.2. Лабораторная диагностика

Забор венозной крови пациентов проводился утром натощак после 12-часового голодания. Биохимическое исследование крови проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории (руководитель – к.м.н. Литинская О.А.). Уровни ОХС, ОЩФ (референсный интервал 50–150 Ед/л), общего кальция (референсный интервал 2,15–2,55 ммоль/л) определяли на селективном автоанализаторе «Architect C8000» с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США). За гиперхолестеринемию принимали значения ОХС ≥5 ммоль/л. CTx измеряли с помощью электрохемилюминесцентной системы Roche Cobas E601 (Roche Diagnostics) (референсный интервал 0,025-0,573 нг/мл для женщин без менопаузы и 0,104–1,008 нг/мл для женщин в постменопаузе). В обследуемой группе за повышенный показатель CTx принималось значение выше медианного порога - ≥0,417 нг/мл.

2.3.3. Инструментальная диагностика

Аппланационная тонометрия выполнялась на приборе Sphygmocor (Австралия). «Регистрация пульсовых волн происходила последовательно с помощью высокоточного аппланационного тонометра, накладывающегося на проксимальную (сонную) и дистальную (бедренную) артерии с одновременной регистрацией ЭКГ. Вычисление СРПВ проводилось с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ, для чего определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. СРПВ ≥10 м/с считалась патологической. ИА рассчитывался автоматически, по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД» [157]. ИА считался нормальным при отрицательном его значении. В обследуемой группе был выбран медианный порог 27 %.

Дуплексное сканирование сонных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 17-5 МГц (Philips I U22, Нидерланды). Исследование проводилось на трех уровнях каротидного бассейна с обеих сторон: на протяжении обеих общих сонных артерий и их бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий.

В бассейнах сонных артерий были оценены следующие ультразвуковые параметры: толщина КИМ, количество АСБ. Все измерения проводили в диастолу, что

соответствует R-зубцу на регистрируемой во время исследования ЭКГ. «Толщину КИМ измеряли как расстояние, измеренное по дальней от датчика стенке артерии между верхним краем первой гиперэхогенной линейной структурой (граница между просветом артерии и стенкой сосуда) и верхним краем второй гиперэхогенной линии (граница между слоями медиа и адвентиция). Среднюю толщину КИМ правой и левой общих сонных артерий рассчитывали как максимальное значение из 9 значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом, трех измерениях латеральным доступом, трех измерениях задним доступом соответственно для правой и левой каротидных артерий. Значения более 0,9 мм принимались за повышение толщины КИМ. АСБ определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50 % по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение КИМ более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда» [184]. Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артериях. Суммарное количество всех бляшек определяли как количество АСБ каротидного бассейна. В исследование не включали пациенток с наличием стеноза сонных артерий 50% и более.

ДРА ПОП и ПОБ. МПК определялась с помощью метода ДРА на рентгеновском денситометре Hologic (Delphi W). Стандартная программа аппарата включала денситометрию ПОП (тела позвонков L1-L4) и ШБ. Оценивался показатель МПК (г/см²), который «представляет собой количественную характеристику содержания гидроксиапатита кальция на единицу оцениваемой поверхности кости. При этом используется Т-критерий, который представляет собой количественную меру стандартных отклонений (SD) МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровых людей молодого возраста соответсвующего пола. Нормальные значения МПК оценивались по Т-критерию от +2,5 до - 1 SD от “пиковой” костной массы. За остеопению принимался уровень Т-критерия ниже -1 до -2,5 SD, за ОП - -2,5 SD и ниже согласно критериям ВОЗ» [200].

МСКТ КА проводилась на компьютерном томографе OptimaTMCT660 (GE Healthcare). КИ (Calcium Score) сосудов оценивали пометоду Agatston с помощью программы CaScore. Сканирование проводилось в краниокаудальном направлении от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы в пошаговом режиме. Для последующего анализа использовались срезы толщиной по 0,75 мм. Селективно были оценены: ствол

левой КА, проксимальные и средние сегменты передней нисходящей артерии, огибающей и правой КА. Для оценки степени кальцификации КА использовали КИ Агатстона, основанный на изучении коэффициента рентгеновского поглощения и площади кальцинатов. Величина КИ соответствовала степени кальцификации: очень низкая - 0 ед., низкая - 1-10 ед., умеренная - 11-100 ед., высокая - 101-400 ед., очень высокая - 401 и более ед. [121]. За повышенный показатель КИ принималось значение ≥101 ед. Помимо оценки КИ рассчитывали объем кальциевых депозитов КА (в мм³).

2.4. Молекулярно-генетическое обследование

Пробирки замораживали и хранили при температуре минус 20 С. ДНК выделяли с помощью набора Qiagen DNA blood mini kit (Qiagen, США), а ее концентрацию определяли на устройстве NanoPhotometer (IMPLEN, Германия). Амплификацию ДНК осуществляли на приборе GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific, USA). Микроматричное сканирование осуществляли при помощи программы BeadScan на приборе BeadArrayReader (Illumina, США). Экзомное и таргетное секвенирование выполнено на секвенаторах SOLID 5500xl (ThermoFisher, США), HiSeq 1500 (Illumina, США), IonS5 (ThermoFisher, США), Nextseq550 (Illumina, США). Капиллярное секвенирование проведено на секвенаторе Applied Biosystem 3500 DNA Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Все этапы экспериментов проводились согласно протоколам производителей.

Биоинформатический анализ

Анализ данных проводился с применением специализированных программ: PLINK, LifeScope, TorrentServer, FastQC, Trimmomatic, Bwa mem, Samtools, GATK, ANNOVAR и VEP. При анализе результатов в качестве референсной использовалась последовательность генома человека: Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37 - hg19). Оценка патогенности ВНП проводилась в соответствии с критериями American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (2015г).

Расчет значений ШГР на основе частых ВНП, проводился с помощью созданного пользовательского скрипта. ВНП из трех оригинальных ШГР: ШГР62 [265], ШГР63 [231] и ШГР1300 [269], включающих 62, 63 и 1300 ВНП соответственно, «последовательно применялись к генотипам каждого образца путем суммирования эффектов каждого ВНП взвешенного по силе эффекта с применением b-коэффициентов

из оригинальных работ умноженному на количество совпадающих аллелей риска по следующей формуле: ШГР = (b-коэффициент для ВНП1*число аллелей риска для ВНП1 +b-коэффициент для ВНП2*число аллелей риска для ВНП2 +…+b-коэффициент для ВНП(n)*число аллелей риска для ВНП(n))» [217]. В шкале ШГР62 для каждого ВНП использовались b-коэффициенты отдельно для МПК позвоночника и МПК ШБ, поэтому эта ШГР разделена на 2 части и обозначена ШГР62 (L1-L4) и ШГР62 (ШБ) соответственно.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Описательные статистики для показателей, измеренных по интервальным шкалам, представлены: при нормальном распределении – в виде среднего значения ± стандартное отклонение (σ); при ненормальном распределении – в виде медианы с интерквартильным размахом [Me (Q25;Q75)]. При этом нормальным считалось распределение, у которого критерий Колмогорова-Смирнова для отличия от теоретически нормального распределения Гаусса превышал p=0,05. При оценке значимости межгрупповых различий у показателей, измеренных по интервальным шкалам, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок – с учётом различий между соответствующими стандартными отклонениями SD по F-критерию Фишера. Межгрупповые сравнения интервальных показателей с ненормальными распределениями, включая сравнения одновременно нескольких групп, сформированных в зависимости от состояния МПК (как и для одновременного сравнения нескольких групп, сформированных по длительности менопаузы, по возрасту пациенток, по терцилям риска переломов), проводили с помощью SAS-процедуры NPAR1WAY, автоматически рассчитывавшей все следующие непараметрические тесты: дисперсионный анализ ANOVA-1-WAY, тест Вилкоксона, тест Краскела-Уоллеса, тест Ван-дер-Вардена и тест Сэвиджа. Кроме коэффициентов линейной корреляции Пирсона рассчитывали также ранговые корреляции по Спирмену. Достоверность различий между распределениями показателей, измеренных по ранговым или номинальным шкалам, оценивали с помощью автоматически вычисляемых в системе SAS нескольких модификаций критерия хи-квадрат Пирсона (в т.ч. по Мантел-Ханзел и для отношения правдоподобия) с расчётом Ф-коэффициентов связи, коэффициентов

сопряжённости и коэффициентов V по Крамеру. Достоверность различий между частотами бинарных показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с учётом арксинус-преобразования по Фишеру. При оценке вклада ряда клинико-инструментальных и лабораторных факторов в снижение костной массы и в кальцификацию КА было использовано как линейное, так и логистическое регрессионное моделирование с расчетом многомерных пошаговых регрессий. Для оценки информативности ШГР в прогнозировании наличия ОП и ассоциаций с показателями субклинического АС, сосудистой жесткости и кальцификации КА использовали одномерный и многомерный линейный регрессионный анализ с оценкой коэффициента детерминации модели R-square; достоверными считались различия при $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика исследуемой выборки и связь состояния сосудистой стенки и костной массы с наличием и продолжительностью постменопаузы

В исследование включено 250 женщин в возрасте от 45 до 69 лет. Средний возраст пациентов составил 57,6±6,5 лет, продолжительность постменопаузы 9,5±6,4 лет. Преобладали лица среднего возраста (45-59 лет) - 60,8% (152 человека), участницы в возрасте 60 лет и старше составили 39,2% (таблица 2).

Таблица 2 - Клиническая характеристика общей группы

Параметры (n=250)	Среднее значение±σ	Me [Q25; Q75]
Возраст (годы)	57,6±6,5	58 [53;62]
Продолжительность постменопаузы (годы)	9,5±6,4	8 [4;14]
Рост (см)	162,5±6,0	162 [158,9;166,5]
Вес (кг)	69,2±12,0	67 [61;77]
ИМТ (кг/м²)	26,2±4,5	25,4 [23,1;28,7]
САД (мм.рт.ст.)	124,8±13,3	123,5 [116;133]
ДАД (мм.рт.ст.)	75,9±8,5	76 [70;81]
ЧСС (уд/мин)	66,2±9,2	66 [60;72]
СРПВ (м/с)	8,3±1,7	8,05 [7,1;9,0]
ИА (%)	27,6±8,8	27 [21;33]
Толщина КИМ (мм)	0,86±0,32	0,89 [0,72;0,99]
Наличие АСБ (%)	62	-
КИ КА (ед.)	40,9±86,5	0 [0;120,5]
МПК L1-L4 (г/см²)	0,89±0,15	0,88 [0,77;0,99]
Т-критерий L1-L4 (SD)	-1,4±1,4	-1,5 [-2,5;-0,5]
МПК ШБ (г/см²)	0,72±0,11	0,71 [0,65;0,77]
Т-критерий ШБ (SD)	-1,1±1,04	-1,3 [-1,9;-0,7]
МПК ПОБ (г/см²)	0,87±0,13	0,85 [0,78;0,94]
Т-критерий ПОБ (SD)	-0,6±1,1	-0,7 [-1,4;0]

У всех женщин проводилась оценка факторов ССР. Избыточная масса тела была выявлена у 93 (37,2%), ожирение у 47 (18,8%), АГ 1-й степени у 32 (12,8%) пациенток, не

принимавших регулярно антигипертензивную терапию. Фактор курения присутствовал у 28 (11,2%), а гиперхолестеринемия обнаружена у 214 (85,6%) женщин.

Всем пациенткам проводилась оценка следующих лабораторных показателей: общего кальция, ОЩФ, ОХС, СТх. Средний уровень ОХС превышал референсные значения. Остальные лабораторные показатели оставались в пределах нормальных значений (таблица 3).

Таблица 3 - Общая характеристика лабораторных показателей

Параметры (n=250)	Среднее значение±σ	Me [Q25; Q75]
ОХС (ммоль/л)	6,1±1,2	6 [5,4;6,8]
ОЩФ (Ед/л)	65,8±24,2	62 [52;75]
Общий кальций (ммоль/л)	2,4±0,1	2,41 [2,36;2,48]
СТх (нг/мл)	0,426±0,217	0,4 [0,27;0,53]

В исследование включены женщины в период перименопаузы и постменопаузы. Распределение женщин в зависимости от наличия и длительности постменопаузы было следующим: с сохранным менструальным циклом - 29 (11,6%), постменопауза менее 5 лет - 59 (23,6%), от 5 до 10 лет - 75 (30%), более 10 лет - 87 (34,8%). У женщин с продолжительностью постменопаузы более 10 лет частота ОП была значимо выше в сравнении с пациентками с недавней менопаузой (p<0,01) (рисунок 3).

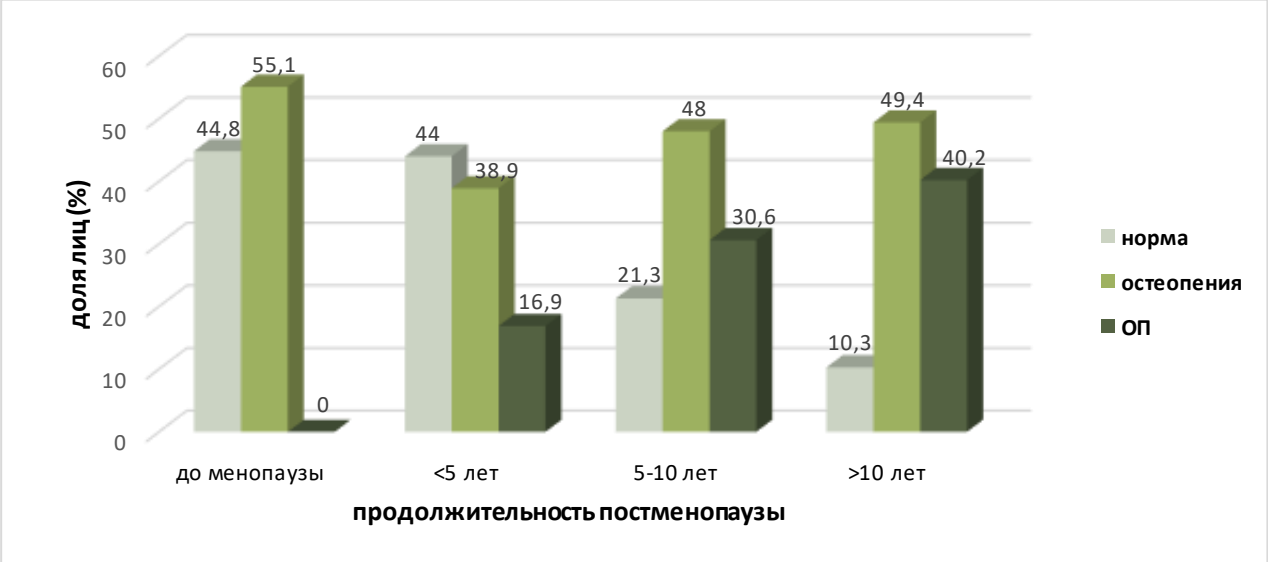
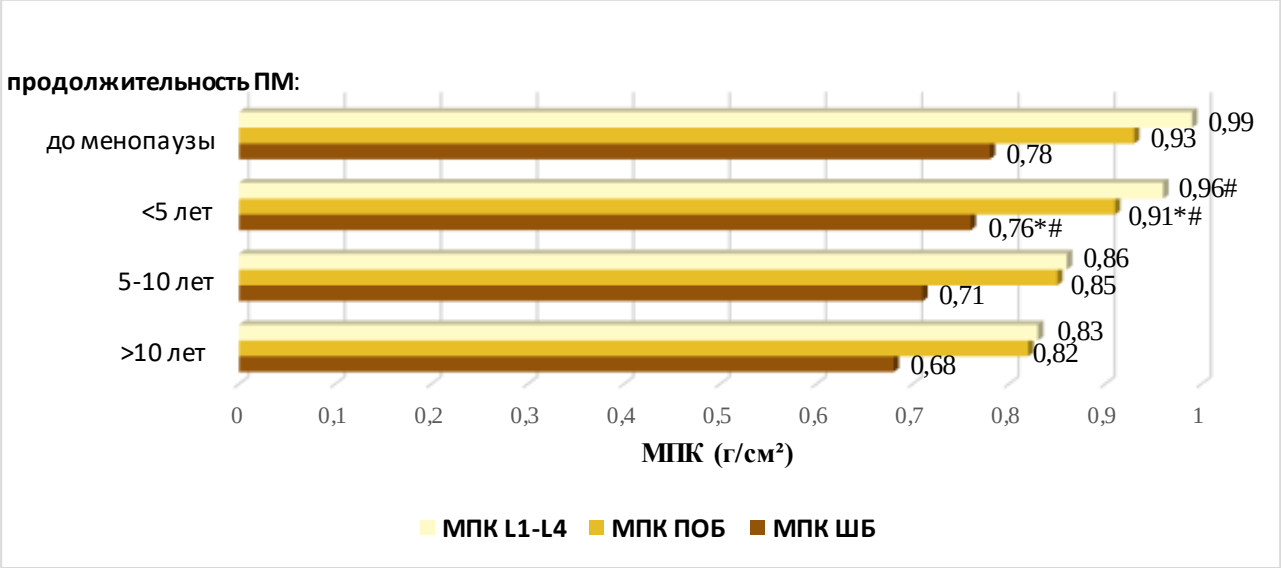


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика костной массы в зависимости от продолжительности постменопаузы

В общей группе ОП был выявлен у 68 пациенток (27,2%), остеопения - у 118 (47,2%), нормальная МПК - у 64 (25,6%).

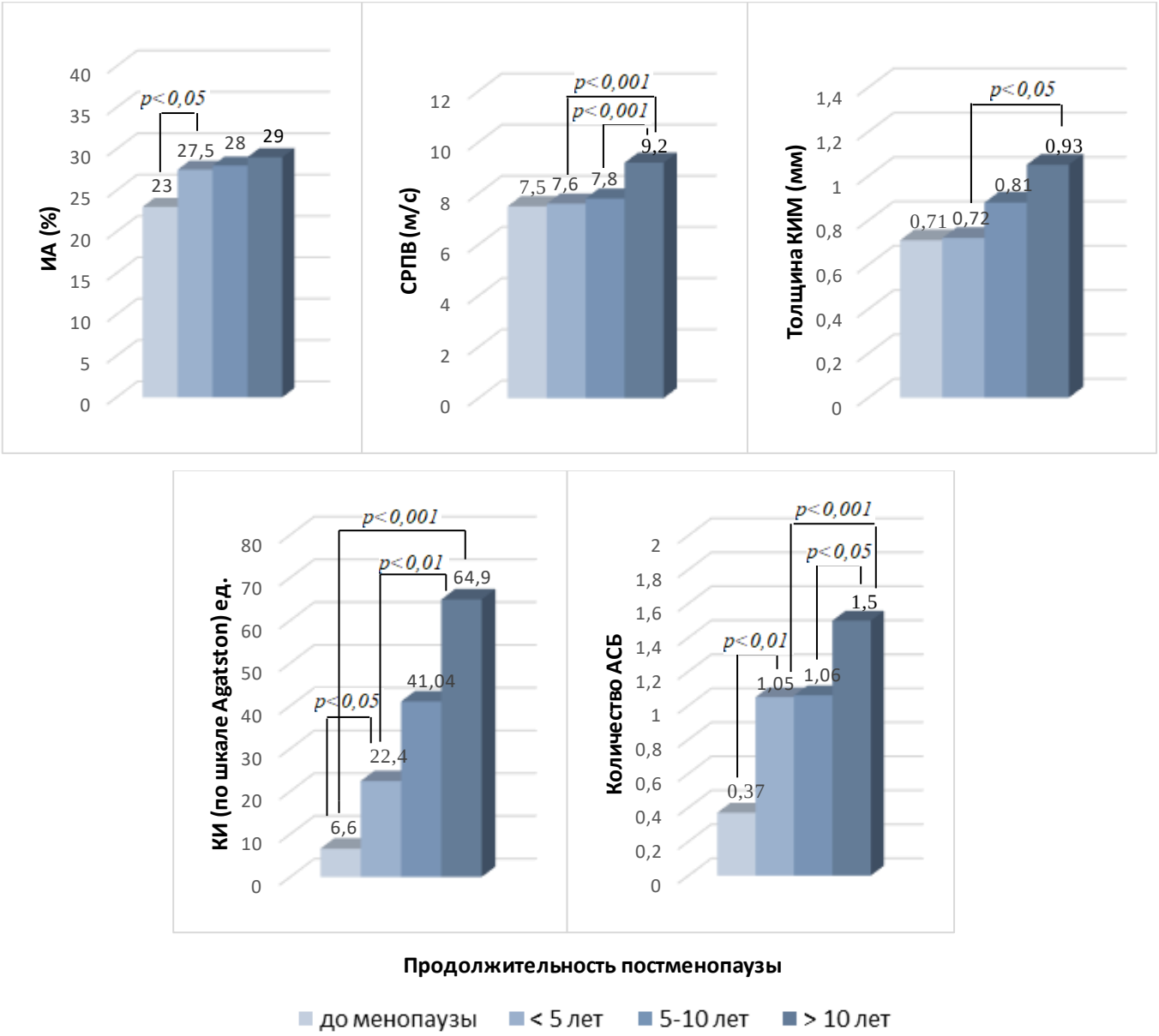
С увеличением продолжительности постменопаузы отмечалось снижение МПК во всех отделах скелета. В исследуемой выборке женщин наиболее значимое снижение МПК было отмечено спустя 10 лет после наступления постменопаузы (рисунок 4).



*Примечание. ПМ - постменопауза; * - p<0,01 – статистическая значимость различий МПК ПОБ и ШБ между группами с постменопаузой менее 5 лет и 5-10 лет; # - p<0,001 - статистическая значимость различий МПК L1-L4 между группами с постменопаузой менее 5 лет и 5-10 лет, а также между МПК L1-L4, ПОБ и ШБ между группами с постменопаузой менее 5 лет и более 10 лет*

Рисунок 4 – Динамика МПК в зависимости от наличия и продолжительности постменопаузы

Все исследуемые показатели, отражающие состояние сосудистой стенки: СРПВ, ИА, толщина КИМ, АСБ, КИ увеличивались с наступлением менопаузы и ее продолжительностью, однако достигли достоверности только СРПВ, толщина КИМ, наличие АСБ и КИ (рисунок 5).



Примечание. p – статистическая значимость различий

Рисунок 5 – Сравнение показателей сосудистой жесткости, субклинического АС и кальцификации КА в зависимости от наличия и продолжительности постменопаузы

При определении доли женщин с измененными показателями, отражающими состояние сосудистой стенки и костной массы в зависимости от продолжительности постменопаузы, отмечено, что сосудистая жесткость и явления каротидного АС часто выявлялись и были выражены у женщин еще до наступления менопаузы, в то время как кальцификации КА и снижения МПК не было зафиксировано. Наряду с этим, в ранней постменопаузе (до 5 лет) на фоне прогрессирования явлений каротидного АС и

сосудистой жесткости появлялись признаки кальцификации КА и снижение костной массы до стадии ОП (таблица 4).

Таблица 4 - Доля лиц с показателями сосудистой жесткости, субклинического АС и МПК, превышающие пороговые диагностические значения, и наличием АСБ

Показатели	**Пери- и постменопауза**					
	до МП (%) I	**<5 лет (%) II**	**p (I-II)**	**5-10 лет (%) III**	**> 10 лет (%) IV**	**p (II,III,IV)**
КИ≥101 ед.	0	10	**<0,01**	17,3	19	**0,018**
Наличие АСБ	24	61	**<0,01**	61	76	**0,045**
Толщина КИМ>0,9 мм	40	41	0,562	41	46	0,426
ИА>27 %	41	66	**0,029**	60	71	**0,027**
СРПВ≥10 м/с	24	20	0,619	27	29	0,365
МПК (ОП)	0	17	**<0,001**	30	40	**<0,01**

Примечание. p - статистическая значимость различий между группами; МП - менопауза

С целью проведения сравнительного анализа изучаемых показателей ригидности, субклинического АС и кальцификации артерий, пациентки с разной костной массой на основании результатов ДРА разделены на три группы: I - с нормальным уровнем МПК, II - с остеопенией и III - с ОП, которые были сопоставимы по частоте гиперхолестеринемии, АГ, частоте курения и различались по возрасту, ИМТ, частоте ожирения и продолжительности постменопаузы (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнительная характеристика факторов ССР (M±SD) в зависимости от состояния костной массы

Параметры	**норма МПК (n=64) I**	**Остеопения (n=118) II**	**ОП (n=68) III**	**p**
Возраст (лет)	53,7±5,5	58,1±6,7	60,5±5,1	**<0,001**
Продолжительность постменопаузы (лет)	6,2±5,9	9,8±6,2	11,4±6,1	**<0,001**
ИМТ (кг/м²)	29,0±5,7	25,8±3,5	24,3±3,4	**<0,001**

Ожирение (%)	39	15	6	**<0,001**
Курение (%)	14	10	10	0,701
АГ (%)	22	18	13	0,769
Гиперхолестеринемия (%)	73	78	83	0,588

Примечание. p – статистическая значимость различий между тремя группами

Женщины с ОП были старше, имели большую продолжительность постменопаузы и более низкую массу тела.

Уровни общего кальция не различались у пациентов с ОП и нормальной МПК, а ОЩФ была выше у пациентов с ОП (p=0,035).

Таким образом, с увеличением продолжительности постменопаузального периода у женщин отмечались более низкая МПК и более высокие значения показателей субклинического АС, сосудистой ригидности (СРПВ) наряду с кальцификацией КА, в то время как динамика ИА не достигала достоверности.

3.2. Ассоциации между параметрами сосудистой стенки, костной массой и костным метаболизмом

3.2.1. Кальцификация КА и МПК

Определение депозитов кальция в КА было проведено методом МСКТ с подсчетом КИ Агатстона 250 пациенткам. Согласно современной классификации, пациенты были ранжированы по степени кальцификации на основании значений КИ: очень низкая - 0 ед., низкая - 1-10 ед., умеренная - 11-100 ед., высокая - 101-400 ед., очень высокая - 401 и более ед.

Распределение женщин в зависимости от значений КИ Агатстона представлено на рисунке 6.

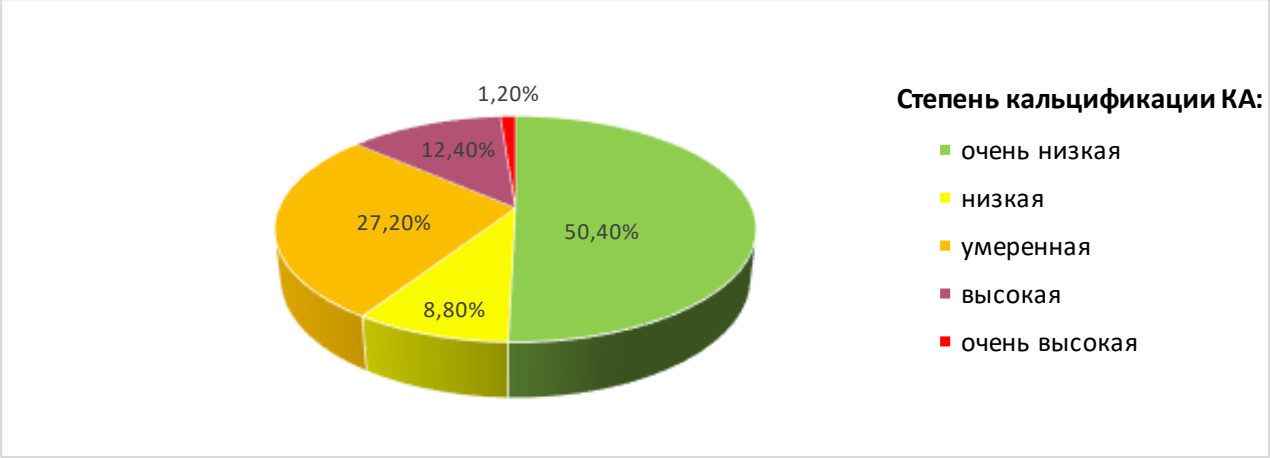


Рисунок 6 - Распределение женщин в зависимости от выраженности кальцификации КА на основании КИ Агатстона

У половины обследованных женщин кальцификации КА не выявлено, 13,6% пациенток имели повышенный уровень КИ (≥101 ед.). Отмечены статистически значимые различия по наличию и выраженности кальцификации КА у пациенток со сниженной и нормальной МПК (таблица 6).

Таблица 6 - Частота и выраженность кальцификации КА в зависимости от костной массы

Параметр	**Норма МПК (I) n=64 Среднее значение±σ Me [Q25;Q75]**	**Остеопения (II) n=118 Среднее значение±σ Me [Q25;Q75]**	**ОП (III) n=68 Среднее значение±σ Me [Q25;Q75]**	**p**
Наличие коронарной кальцификации n (%)	2 (3,13)	8 (6,78)	25 (36,76)	**<0,001**
КИ КА (ед.)	11,9±43,1 0 [0; 2,5]	30,4±82,6 0,5 [0; 23]	86,7±105,1 42 [0; 126]	**<0,001**

Примечание. p - статистическая значимость различий между тремя группами

В корреляционном анализе была выявлена умеренная отрицательная связь между кальцификацией КА и МПК во всех измеренных участках скелета (p<0,001) (таблица 7).

Таблица 7 - Коэффициенты корреляции между кальцификацией КА и МПК

Параметр	МПК L1-L4 (г/см²)	МПК ПОБ (г/см²)	МПК ШБ (г/см²)
КИ (ед.)	-0,27*	-0,24*	-0,27*
КИ ≥ 101 ед.	-0,30*	-0,27*	-0,29*

*Примечание. p - статистическая значимость; *p<0,001*

Шанс выявления остеопении/ОП с поправкой на возраст увеличивался в 5,2 раза при повышенных значениях КИ Агатстона ≥101 ед. (ОШ=5,25; 95%ДИ [1,19-23,13], p=0,028).

В многофакторном линейном регрессионном анализе с включением возраста, продолжительности постменопаузы, ИМТ, ОЩФ и СТх в сыворотке крови было выявлено, что КИ вносит независимый вклад в снижение МПК всех измеренных участков скелета (таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК и КИ по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	МПК L1-L4 (г/см^2)		МПК ШБ (г/см^2)		МПК ПОБ (г/см^2)	
	β	p	β	p	β	p
Константа	1,098	0,000	0,808	0,000	1,396	0,000
Возраст (лет)	**-0,008**	**0,000**	**-0,007**	**0,000**	**-0,004**	**0,020**
Продолжительность постменопаузы (лет)	-0,003	0,153	-0,001	0,404	-0,003	0,070
ИМТ (кг/м²)	**0,012**	**0,000**	**0,012**	**0,000**	**0,017**	**0,000**
ОЩФ (Ед/л)	-0,001	0,130	-4,1*10^-4	0,090	-0,001	0,060
СТх (нг/мл)	**-0,129**	**0,002**	0,007	0,804	-0,028	0,390
КИ (ед.)	**-2,2*10^-4**	**0,014**	**-1,6*10^-4**	**0,012**	**-0,001**	**0,050**

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Логистический регрессионный анализ показал, что из пяти прогнозирующих факторов, таких как возраст ≥55 лет, повышенное САД, гиперхолестеринемия, курение, остеопения/ОП, только один - наличие низкой костной массы оказался независимым и достоверно прогнозирующим кальцификацию КА (≥101 ед.) (таблица 9).

Таблица 9 - Факторы, ассоциированные с кальцификацией КА по данным логистического регрессионного анализа, где повышенный КИ Агатстона - зависимая переменная

Предиктор	**β±SE**	**χ²статистики Вальда**	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Объясняющие переменные: возраст ≥55 лет, ↑САД, ↑ОХС, курение, остеопения/ОП					
Остеопения/ОП	1,90±0,74	6,05	**0,012**	6,1	1,45-23,61

Примечание. β - коэффициент регрессии; SE - стандартная ошибка; p - статистическая значимость

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты продемонстрировали значимую обратную связь МПК с кальцификацией КА, к тому же подтверждена независимость этой связи от традиционных факторов ССР.

3.2.2. Показатели субклинического АС (толщина КИМ и АСБ) и МПК

Состояние артериальной стенки оценивалось ультразвуковым методом с анализом таких параметров, как толщина КИМ, увеличение которого является частым проявлением АС, связанного с эндотелиальной дисфункцией, а также наличие АСБ и их количество. Несмотря на то, что факторы ССР, влияющие на толщину КИМ (уровень ОХС, уровни АД), не различались у женщин с разной костной массой, толщина КИМ по результатам ультразвукового сканирования сонных артерий у пациенток с ОП была достоверно выше, чем у женщин с нормальной МПК. В группе с остеопенией показатели толщины КИМ статистически значимо не отличались от группы ОП, но имели тенденцию к более высоким значениям по сравнению с группой нормальной МПК. У пациенток с низкой МПК АСБ встречались достоверно чаще (p<0,001). У женщин с ОП было выявлено почти вдвое больше АСБ, чем у женщин с нормальной костной массой (p<0,001) (таблица 10).

Таблица 10 - Ассоциация толщины КИМ и АСБ с костной массой в сравнении с традиционными факторами ССР

Показатели	**Норма МПК (n=64) I**	**Остеопения (n=118) II**	**ОП (n=68) III**	**p**

Возраст (лет)	53,7±5,5	58,1±6,7	60,5±5,1	**<0,001**
Курение (%)	14	10	10	0,701
АГ (%)	22	18	13	0,769
Гиперхолестеринемия (%)	73	78	83	0,588
Толщина КИМ (мм)	0,72±0,15	0,78±0,17	0,9±0,17	**0,045**
Наличие АСБ (%)	43,7	64,4	75	**<0,001**
Количество АСБ (n)	0,68±0,9	1,2±1,2	1,39±1,39	**<0,001**

Примечание. p - статистическая значимость различий между тремя группами

3.2.2.1. Толщина КИМ и МПК

Повышенные значения толщины КИМ (≥0,9 мм) определялись у 42% женщин. Среди пациенток с низкой костной массой 76,5% имели толщину КИМ >0,9 мм, в то время как в группе с нормальной МПК - 36% (p=0,036).

Толщина КИМ обратно коррелировала с МПК ШБ (r= -0,12, p=0,044).

Шанс выявления остеопении/ОП с поправкой на возраст увеличивался в 2,5 раза при значениях толщины КИМ >0,9 мм (ОШ=2,51; 95%ДИ [1,12-10,14], p=0,045).

Многофакторный линейный регрессионный анализ с коррекцией на возраст, продолжительность постменопаузы, ИМТ, ОЩФ, CTx в сыворотке крови подтвердил достоверность связи толщины КИМ с МПК ШБ (таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК и толщины КИМ по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	**МПК L1-L4 (г/см²)**		**МПК ШБ (г/см²)**		**МПК ПОБ (г/см²)**	
	β	**p**	**β**	**p**	**β**	**p**
Константа	1,176	0,000	0,875	0,000	0,804	0,000
Возраст (лет)	**-0,009**	**0,000**	**-0,008**	**0,000**	**-0,005**	**0,005**
Продолжительность постменопаузы (лет)	-0,003	0,196	-0,001	0,489	-0,003	0,090
ИМТ (кг/м²)	**0,013**	**0,000**	**0,013**	**0,000**	**0,017**	**0,000**
ОЩФ (Ед/л)	-6,7*10^-4	0,078	-4,7*10^-4	0,065	**-5,8*10^-4**	**0,040**

CTx (нг/мл)	**-0,107**	**0,012**	-0,003	0,904	-0,026	0,438
Толщина КИМ (мм)	-0,001	0,962	**0,009**	**0,052**	-0,004	0,855

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Для оценки взаимосвязи низкой костной массы с повышением толщины КИМ применялся логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат были отобраны факторы ССР с негативным влиянием на состояние сосудистой стенки, такие как: возраст ≥55 лет, повышенное САД, гиперхолестеринемия и курение. С помощью данного вида анализа выявлено, что из пяти предикторов, только возраст ≥55 лет достоверно прогнозировал повышение толщины КИМ (ОШ=1,38; 95%ДИ [1,07-1,69], p=0,042). Ассоциация увеличенной толщины КИМ с низкой МПК не была подтверждена (таблица 12).

Таблица 12 - Факторы, ассоциированные с повышением толщины КИМ по данным логистического регрессионного анализа, где повышенная толщина КИМ- зависимая переменная

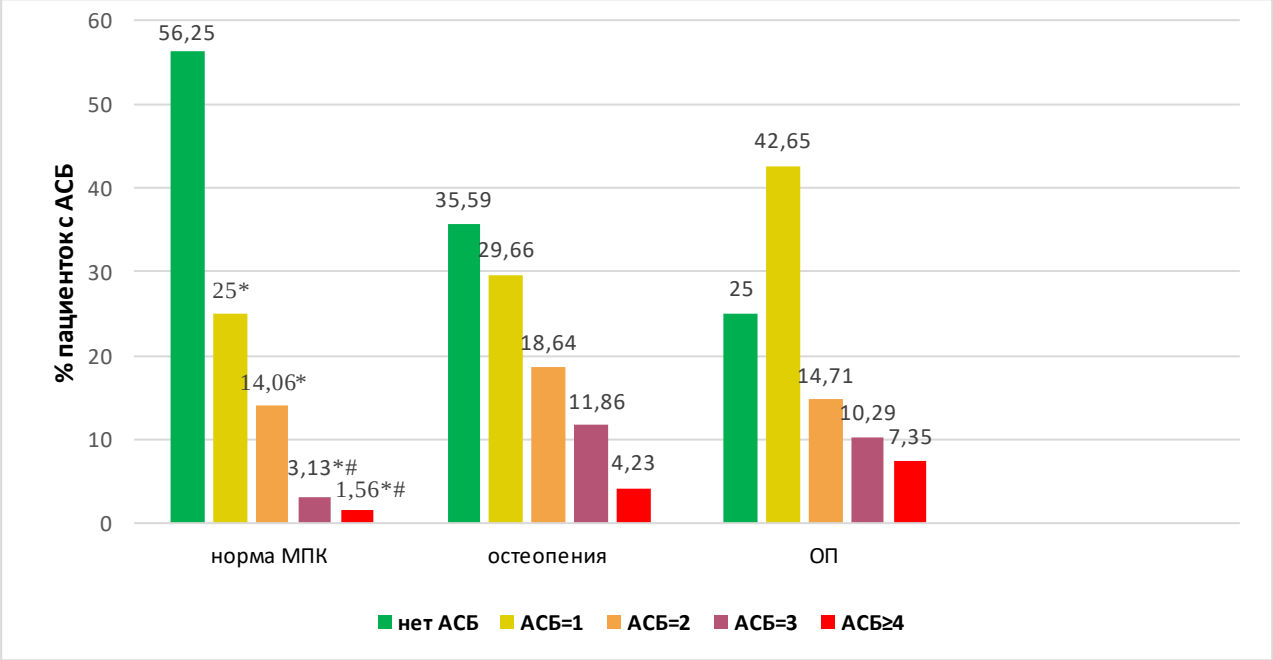
Предиктор	**β±SE**	**χ^2статистики Вальда**	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Объясняющие переменные: возраст ≥55 лет, ↑САД, ↑ОХС, курение, остеопения/ОП					
Возраст ≥55 лет	1,38±0,15	76,87	**0,042**	1,38	1,07-1,69

Примечание. β - коэффициент регрессии; SE - стандартная ошибка; p - статистическая значимость

3.2.2.2. АСБ и МПК

Из 250 пациенток, включенных в исследование, у 155 (62%) была обнаружена хотя бы одна АСБ. Наличие АСБ прямо коррелировало с возрастом (r=0,33, p<0,001).

Доля женщин с количеством АСБ 4 и более была достоверно выше среди лиц с низкой костной массой (остеопения/ОП) в сравнении с теми, кто имел нормальную МПК (рисунок 7).



*Примечание. *p<0,05 – статистическая значимость различий количества АСБ (1,2,3 и ≥4) между группами с нормальной МПК и остеопенией; # p<0,05 - статистическая значимость различий количества АСБ (3 и ≥4) между группами с нормальной МПК и ОП*

Рисунок 7 – Распределение женщин с разным количеством АСБ в сонных артериях в зависимости от состояния костной массы

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная обратная корреляция АСБ с МПК: L1-L4 - r= -0,23 (p<0,001), ПОБ - r= -0,17 (p<0,01), ШБ - r= -0,17 (p<0,01).

Шанс выявления остеопении/ОП с поправкой на возраст увеличивался в 2,1 раза при наличии АСБ в сонных артериях (ОШ=2,13; 95%ДИ [1,15-3,94], p=0,016).

Многофакторный линейный регрессионный анализ с коррекцией на возраст, продолжительность постменопаузы, ИМТ, ОЩФ, СТх в сыворотке крови подтвердил достоверность связи наличия АСБ только с МПК ШБ (таблица 13).

Таблица 13 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК и наличия АСБ по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	**МПК L1-L4 (г/см^2)**		**МПК ШБ (г/см^2)**		**МПК ПОБ (г/см^2)**	
	β	**p**	**β**	**p**	**β**	**p**
Константа	1,176	0,000	0,875	0,000	0,803	0,000

Возраст (лет)	**-0,009**	**0,000**	**-0,008**	**0,000**	**-0,005**	**0,005**
Продолжительность постменопаузы (лет)	-0,003	0,196	-0,001	0,489	-0,003	0,090
ИМТ (кг/м²)	**0,013**	**0,000**	**0,013**	**0,000**	**0,017**	**0,000**
ОЩФ (Ед/л)	-6,7*10^-4	0,079	-4,7*10^-4	0,065	**-5,8*10^-4**	**0,042**
СТх (нг/мл)	**-0,107**	**0,012**	-0,003	0,890	-0,024	0,467
Наличие АСБ	-0,018	0,326	**0,000**	**0,002**	-0,007	0,620

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Независимая ассоциация АСБ и МПК отражена и в многофакторном логистическом регрессионном анализе с включением следующих объясняющих переменных: возраст ≥55 лет, повышенное САД, гиперхолестеринемия, курение и наличие остеопении/ОП (таблица 14).

Таблица 14 - Результаты логистического регрессионного анализа, где наличие АСБ - зависимая переменная

Предиктор	**β±SE**	**χ²статистики Вальда**	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Объясняющие переменные: возраст ≥55 лет, ↑САД, ↑ОХС, курение, остеопения/ОП					
Возраст ≥55 лет	0,80±0,28	7,86	**<0,01**	2,23	1,27-3,93
↑ОХС	0,77±0,38	3,98	**0,045**	2,16	1,01-4,62
Остеопения/ОП	0,65±0,32	4,08	**0,043**	1,91	1,02-3,58

Примечание. β - коэффициент регрессии; SE - стандартная ошибка; p - статистическая значимость

Выявлено, что независимыми факторами наличия АСБ в сонных артериях наряду с пожилым возрастом и гиперхолестеринемией выступает низкая костная масса, соответствующая остеопении и ОП.

Таким образом, АСБ чаще выявлялись у женщин пожилого возраста (≥55 лет), с гиперхолестеринемией и низкой костной массой. При снижении костной массы до значений остеопении или ОП риск выявления АСБ в сонных артериях увеличивался в 2 раза.

3.2.3. Параметры сосудистой ригидности (СРПВ и ИА) и МПК

Повышенные показатели СРПВ (≥10 м/с) определялись у 25%, ИА (≥27%) у 63% женщин. Анализ СРПВ и ИА, измеренных с помощью аппланационной тонометрии, продемонстрировал более высокие значения данных показателей в группе пациенток, имеющих ОП. Средние значения СРПВ в этой группе были на 0,46 м/с, ИА на 2,5% выше по сравнению с пациентками с нормальной МПК, однако, статистически значимой разницы значений СРПВ и ИА в разных группах по состоянию костной массы выявлено не было (таблица 15).

Таблица 15 - Показатели сосудистой ригидности и традиционные факторы ССР при различных состояниях МПК

Параметры	**Норма МПК (I) n=64**	**Остеопения (II) n=118**	**ОП (III) n=68**	**p**
Возраст (лет)	53,7±5,5	58,1±6,7	60,5±5,1	**<0,001**
Курение (%)	14	10	10	0,701
АГ (%)	22	18	13	0,769
Гиперхолестеринемия (%)	73	78	83	0,588
СРПВ (м/с)	8,04±1,4	8,3±1,6	8,5±2,0	0,751
СРПВ≥ 10 м/с (%)	18	26	29	0,512
ИА (%)	26,7±9,0	27,2±9,2	29,2±7,5	0,489
ИА≥ 27 % (%)	56	62	70	0,230

Примечание. p - статистическая значимость различий между тремя группами

При оценке корреляционных связей отмечалась достоверная отрицательная корреляция между СРПВ и МПК L1-L4 (r= -0,13, p=0,029) и ШБ (r= -0,14, p=0,019), а также между ИА и МПК ШБ (r= -0,15, p=0,017).

Шанс выявления остеопении/ОП с поправкой на возраст увеличивался в 0,7 раза (ОШ=0,73; 95%ДИ [0,26-2,02], p=0,543) при СРПВ ≥10 м/с, в 1,2 раза (ОШ=1,19; 95%ДИ [0,64-2,21], p=0,577) при повышенном ИА ≥27 %. Однако ассоциация низкой костной массы с повышенными значениями СРПВ и ИА не достигала достоверности.

В линейном регрессионном анализе с коррекцией на возраст, продолжительность постменопаузы, ИМТ, ОЩФ, СТх связь СРПВ с костной массой во всех измеренных участках скелета не подтвердилась (таблица 16).

Таблица 16 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК и СРПВ по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	**МПК L1-L4 (г/см²)**		**МПК ШБ (г/см²)**		**МПК ПОБ (г/см²)**	
	β	**p**	**β**	**p**	**β**	**p**
Константа	1,176	0,000	0,875	0,000	0,789	0,000
Возраст (лет)	**-0,009**	**0,000**	**-0,008**	**0,000**	**-0,006**	**0,001**
Продолжительность постменопаузы (лет)	-0,003	0,196	-0,001	0,489	-0,003	0,067
ИМТ (кг/м²)	**0,013**	**0,000**	**0,013**	**0,000**	**0,017**	**0,000**
ОЩФ (Ед/л)	-6,7*10^-4	0,078	-4,7*10^-4	0,065	**-5,1*10^-4**	**0,030**
СТх (нг/мл)	**-0,107**	**0,012**	-0,004	0,882	-0,027	0,413
СРПВ (м/с)	0,005	0,373	0,002	0,596	0,008	0,070

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

В линейном регрессионном анализе с поправкой на возраст, продолжительность постменопаузы, ИМТ, ОЩФ, СТх связь ИА с костной массой также не подтвердилась (таблица 17).

Таблица 17 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК и ИА по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	**МПК L1-L4 (г/см²)**		**МПК ШБ (г/см²)**		**МПК ПОБ (г/см²)**	
	β	**p**	**β**	**p**	**β**	**p**
Константа	1,176	0,000	0,899	0,000	0,803	0,000
Возраст (лет)	**-0,009**	**0,000**	**-0,008**	**0,000**	**-0,005**	**0,005**
Продолжительность постменопаузы (лет)	-0,003	0,196	-0,001	0,522	-0,003	0,090
ИМТ (кг/м²)	**0,013**	**0,000**	**0,013**	**0,000**	**0,017**	**0,000**
ОЩФ (Ед/л)	-6,7*10^-4	0,078	-4,6*10^-4	0,069	**-4,9*10^-4**	**0,041**
СТх (нг/мл)	**-0,107**	**0,012**	-0,006	0,829	-0,028	0,408
ИА (%)	-6,9*10^-4	0,492	-0,001	0,110	-6,4*10^-4	0,338

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Для изучения взаимосвязи СРПВ с низкой костной массой в логистическом регрессионном анализе, где в качестве зависимой переменной выступала повышенная СРПВ (≥10 м/с), с поправкой на возраст ≥55 лет, повышенное САД, гиперхолестеринемию, курение и низкую костную массу, было показано, что предикторами повышения СРПВ оказались только возраст ≥55 лет и повышенный уровень САД - более мощные факторы, по сравнению с костной массой (таблица 18).

Таблица 18 – Результаты логистического регрессионного анализа, где СРПВ ≥10 м/с - зависимая переменная

Предиктор	**β±SE**	**χ²статистики Вальда**	**p**	**ОШ**	**95% ДИ**
Объясняющие переменные: возраст ≥55 лет, ↑САД, ↑ОХС, курение, остеопения/ОП					
Возраст ≥55 лет	2,31±0,76	9,15	**0,002**	10,1	2,25-45,22
↑САД	2,25±0,46	24,0	**0,001**	9,5	3,87-23,55

Примечание. β - коэффициент регрессии; SE - стандартная ошибка; p - статистическая значимость

Логистический регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной принят повышенный ИА, выявил, что значимым предиктором повышения ИА являлся только возраст. Возраст старше 55 лет увеличивал вероятность повышения ИА в 2 раза (ОШ=1,95; 95% ДИ [1,15-3,30], p=0,012).

Таким образом, показатели сосудистой жесткости СРПВ и ИА продемонстрировали слабую обратную корреляцию с МПК. Риск снижения костной массы увеличивался при повышении как СРПВ, так и ИА, однако ни один из показателей сосудистой ригидности не выступил в роли независимого фактора риска снижения МПК.

3.2.4. Ассоциации между состоянием сосудистой стенки и МПК с показателем костной резорбции CTx (b-crosslaps)

CTx является маркером костной резорбции и дает представление о скорости костного обмена. В общей группе (n=250) средние значения CTx находились в нормальных пределах (0,426±0,217 нг/мл) и отрицательно коррелировали с МПК во всех

измеренных участках скелета: L1-L4 - r= -0,29 (p<0,001), ПОБ - r= -0,23 (p<0,001), ШБ - r= -0,18 (p<0,01).

Тесная независимая связь СТх с МПК была подтверждена в многофакторной регрессионной модели с поправкой на возраст, продолжительность постменопаузы, низкую массу тела и ОЩФ (таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	**МПК L1-L4 (г/см^2)**		**МПК ШБ (г/см^2)**		**МПК ПОБ (г/см^2)**	
	β	**p**	**β**	**p**	**β**	**p**
Константа	1,482	0,000	1,124	0,000	1,299	0,000
Возраст (лет)	**-0,008**	**0,000**	**-0,006**	**0,000**	**-0,006**	**0,000**
Продолжительность постменопаузы (лет)	**0,011**	**0,004**	**0,056**	**0,001**	**0,064**	**0,003**
ОЩФ (Ед/л)	-6,2*10^-4	0,370	-5,7*10^-4	0,930	-5,2*10^-4	0,950
ИМТ <20 кг/м^2	**-0,096**	**0,001**	**0,103**	**0,001**	**0,074**	**0,003**
СТх (нг/мл)	**-0,185**	**0,000**	**-0,085**	**0,010**	**-0,133**	**0,000**

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Отрицательная связь между СТх и МПК закономерна, так как чем выше скорость разрушения костной ткани, тем быстрее развивается потеря кости и ОП.

При наличии ассоциаций между низкой костной массой и показателями состояния сосудистой стенки можно предположить, что белок, отражающий скорость разрушения костной ткани, СТх тоже связан с сосудистой жесткостью и/или субклиническим АС. Была найдена положительная корреляционная связь между КИ и СТх (r=0,16, p=0,021), СРПВ и СТх (r=0,13, p=0,039), АСБ и СТх (r=0,16, p=0,013).

При анализе взаимоотношений факторов ССР, показателей сосудистой ригидности и субклинического АС с маркером СТх было отмечено, что у пациенток с повышенным уровнем СТх была более низкая масса тела и ожирение встречалось достоверно реже, но чаще выявлялись АСБ и большее их количество, была выше СРПВ и значимо чаще встречались повышенные значения КИ (≥101 ед.) (таблица 20).

Таблица 20 - Характеристика факторов ССР у пациенток с разными значениями СТх (ниже и выше медианы)

Параметры	**Среднее значение±σ**		**p**
	СТх <0,417 нг/мл (n=125)	**СТх≥0,417 нг/мл (n=125)**	
Возраст (лет)	57±6,9	58,3±6,0	0,122
Продолжительность постменопаузы (лет)	9,4±6,4	9,6±6,5	0,873
ИМТ (кг/м²)	27,1±4,8	25,4 ±4,1	**<0,01**
Ожирение (%)	25	13	**0,014**
Толщина КИМ (мм)	0,77±0,17	0,85±0,16	0,115
Толщина КИМ >0,9 мм (%)	54	48	0,342
АСБ (n)	0,74±0,97	1,4±1,3	**<0,001**
Наличие АСБ (%)	54	70	**<0,01**
СРПВ (м/с)	8,07±1,7	8,52±1,7	**0,039**
СРПВ ≥10 м/с (%)	10	14	0,436
ИА (%)	27,4±8,6	27,9±9,1	0,656
ИА ≥27 % (%)	79	82	0,601
КИ (ед.)	37,3±94,3	44,7±78,3	0,499
КИ ≥101 ед. (%)	9	19	**0,011**
SCORE (%)	1,38±0,82	1,56±1,3	0,270

Примечание. p - статистическая значимость

Шанс выявления АСБ с поправкой на возраст при повышенных показателях СТх достоверно увеличивался в 1,9 раза (ОШ=1,91; 95%ДИ [1,14-3,22], p=0,013), а повышенного КИ (≥101 ед.) - в 1,8 раза (ОШ=1,84; 95%ДИ [0,89-3,82], p=0,099), но не достигал статистической значимости. Ассоциации между СРПВ, ИА, толщиной КИМ и СТх не выявлено.

Итак, маркер костной резорбции достоверно коррелируя с МПК в позвоночнике и ПОБ, из факторов кардиоваскулярного риска достоверно увеличивал шанс выявления только АСБ, в то время как другие показатели не продемонстрировали ассоциаций.

3.2.5. Связь между артериальной ригидностью, субклиническим АС и кальцификацией КА

Для подтверждения гипотезы, что изменения в коронарных и периферических сосудах развиваются одновременно, были проанализированы показатели сосудистой

ригидности и субклинического АС у пациенток с разными показателями КИ. В межгрупповом анализе были выявлены статистически значимые отличия по наличию АСБ и частоте их встречаемости между пациентками с отсутствием кальцинатов в КА и повышенными значениями КИ. Женщины с кальцификацией КА также отличались от таковых без кальцинатов КА более высокой артериальной жесткостью (достоверные различия по значениям СРПВ) и повышенными значениями суммарного кардиоваскулярного риска (SCORE) (таблица 21).

Таблица 21 - Сравнительный анализ показателей субклинического АС и сосудистой ригидности у пациентов с разными значениями КИ

Параметры	**Среднее значение±σ**			**p**
	КИ=0 ед. (I) n=126	**КИ=1-100 ед. (II) n=90**	**КИ≥101 ед. (III) n=34**	
Толщина КИМ (мм)	0,73±0,12	0,76±0,18	0,92±0,14	0,198
Толщина КИМ>0,9 мм (%)	63	75	84	0,144
АСБ (n)	0,78±1,0	1,42±1,42	1,67±1,27	**<0,001**
Наличие АСБ (%)	50	71	82	**<0,001**
СРПВ (м/с)	7,90±1,4	8,43±1,9	8,80±1,9	**0,021**
СРПВ≥10 м/с (%)	6	14	18	**0,023**
ИА (%)	26,6±9,4	29,03±8,2	28,05±7,4	0,403
ИА≥27% (%)	61	66	62	0,138
SCORE (%)	1,27±0,95	1,66±1,43	1,89±1,22	**0,025**

Примечание. p - статистическая значимость между тремя группами

В корреляционном анализе была подтверждена связь КИ только с АСБ (r=0,22, p<0,001) и СРПВ (r=0,14, p=0,022). Связь с толщиной КИМ и ИА не подтвердилась (r= -0,08, p=0,156 и r=0,06, p=0,299 соответственно).

Многофакторный линейный регрессионный анализ с коррекцией на возраст, ИМТ, гиперхолестеринемию, повышенное САД подтвердил достоверность связи КИ только с наличием АСБ (таблица 22).

Таблица 22 - Сравнительная значимость факторов риска повышения КИ по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/	**КИ (ед.)**

маркеры риска	β	p
Константа	-186,47	0,0001
Возраст (лет)	**3,69**	**0,0001**
ИМТ (кг/м^2)	-1,52	0,192
Гиперхолестеринемия	-1,68	0,687
↑ САД (мм.рт.ст.)	19,01	0,213
АСБ (n)	**23,47**	**0,032**

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Шанс выявления повышенного КИ (≥101 ед.) с поправкой на возраст увеличивался в 3,4 раза при наличии АСБ в сонных артериях (ОШ=3,42; 95%ДИ [1,36-8,56], p<0,01), в 1,6 раза при СРПВ ≥10 м/с (ОШ=1,64; 95%ДИ [0,62-4,34], p=0,314), в 0,9 раза при повышенном ИА≥27% (ОШ=0,98; 95%ДИ [0,46-2,06], p=0,964), однако позитивная ассоциация с показателями сосудистой ригидности не была статистически значимой.

Таким образом, из традиционных факторов ССР и показателей сосудистой жесткости и субклинического АС только АСБ являлись независимым фактором риска кальцификации КА.

3.3. Оценка суммарного ССР с использованием шкалы SCORE и абсолютного риска ОПП с помощью калькулятора FRAX

3.3.1 Ассоциация суммарного ССР (SCORE) с костной массой

Суммарный ССР (SCORE) был рассчитан у 216 человек в возрасте до 65 лет, поскольку в данной работе использовалась шкала SCORE для стран с высоким риском, рекомендованная Европейским обществом кардиологов в 2019 г. Средние значения ССР составили 1,47±1,18%. Согласно традиционному делению у 93 (37,2%) пациенток был выявлен низкий, у 123 (49,2%) - умеренный и только у 3 (1,2%) - высокий ССР. При оценке суммарного ССР в зависимости от наличия и продолжительности постменопаузы было отмечено значимое увеличение как средних значений ССР, так и доли пациентов с умеренным риском (почти в 10 раз) уже в первые 5 лет постменопаузы. В дальнейшем наблюдался рост числа пациенток с умеренным ССР, доля которых к 70 годам составила 85%. В то же время, высокий ССР был выявлен всего у 3,7% женщин после 5 лет постменопаузы (рисунок 8).

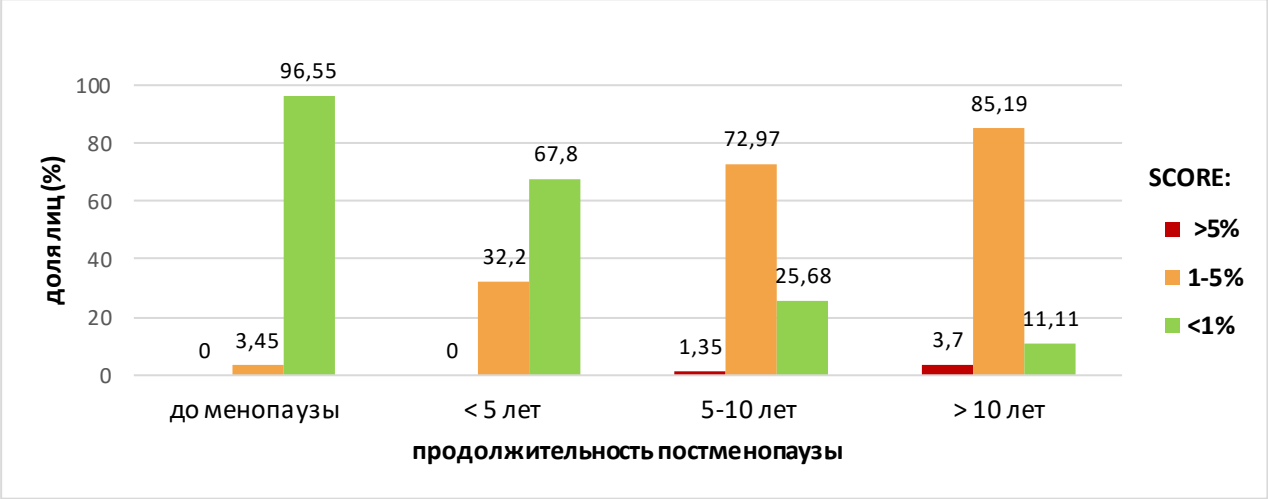


Рисунок 8 - Распределение ССР в зависимости от продолжительности постменопаузы

В зависимости от степени ССР пациентки были условно разделены на 2 группы: I группа - с низким риском (SCORE <1%, n=93), и II группа - с повышенным риском (SCORE ≥1%, n=123). Среди женщин с повышенным ССР (SCORE ≥1 %) остеопения диагностирована у 44%, а ОП у 36% (рисунок 9). Женщины с ОП имели достоверно более высокие значения ССР по шкале SCORE, чем таковые без снижения МПК (1,83±1,09 против 1,03±0,8, p<0,001).

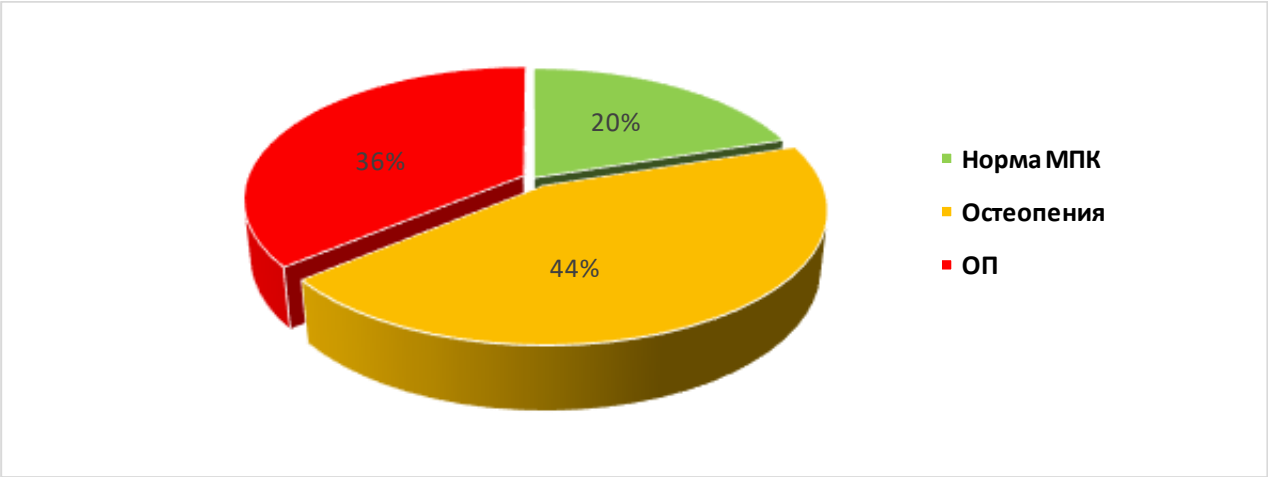


Рисунок 9 - Состояние костной массы у пациенток с повышенным ССР (SCORE)

Лица с повышенным ССР были старше, дольше находились в постменопаузальном периоде, имели большую массу тела, у них чаще встречались кальцификация КА, АСБ и

большее их количество, а также повышение показателей сосудистой ригидности (таблица 23).

Таблица 23 - Сравнительная характеристика факторов риска, показателей сосудистой ригидности и субклинического АС у лиц с разным суммарным ССР

Параметры	**Среднее значение±σ**		**p**
	SCORE <1% n=93	**SCORE ≥1% n=123**	
Возраст (лет)	51,5±3,6	59,5±3,5	**<0,001**
Продолжительность постменопаузы (лет)	4,4±3,6	9,8±5,5	**<0,001**
ИМТ (кг/м²)	25,4±4,8	26,8 ±4,7	**0,025**
Ожирение (%)	16	22	0,222
Толщина КИМ (мм)	0,71±0,14	0,86±0,18	0,840
Толщина КИМ >0,9 мм (%)	67	82	0,776
АСБ (n)	0,66±0,9	1,24±1,23	**<0,001**
Наличие АСБ (%)	45	68	**<0,001**
СРПВ (м/с)	7,7±1,1	8,2±1,6	**<0,01**
СРПВ ≥10 м/с (%)	3	6	**<0,01**
ИА (%)	25,4±9,4	28,7±8,1	**<0,01**
ИА ≥27 % (%)	52	60	**0,014**
КИ (ед.)	18,2±44,8	33,4±67,6	**<0,01**
КИ ≥101 ед. (%)	6	14	**0,033**

Примечание. p - статистическая значимость

При сравнительном анализе факторов риска снижения костной массы и показателей МПК у пациенток с низким и повышенным ССР (SCORE) были выявлены следующие различия: пациентки с повышенным ССР были старше, имели большую продолжительность постменопаузы и больший ИМТ, чаще курили и МПК во всех измеренных отделах была достоверно ниже, чем у женщин с низким ССР (таблица 24).

Таблица 24 - Сравнительная характеристика факторов риска снижения костной массы и показателей МПК у лиц с разным суммарным ССР

Параметры	**Среднее значение±σ**		**p**
	SCORE <1% n=93	**SCORE ≥1% n=123**	
Возраст (лет)	51,5±3,6	59,5±3,5	**<0,001**

Продолжительность постменопаузы (лет)	4,4±3,6	9,8±5,5	<**0,001**
ИМТ (кг/м²)	25,4±4,7	26,8 ±4,7	**0,025**
Курение (%)	7	15	**0,023**
МПК L1-L4 (г/см²)	0,958±0,15	0,859±0,13	<**0,001**
МПК ШБ (г/см²)	0,769±0,13	0,708±0,09	<**0,001**
МПК ПОБ (г/см²)	0,919±0,15	0,849±0,11	<**0,001**
FRAX_M (%)	8,3±4,2	9,9±4,2	<**0,01**
FRAX_Hip (%)	0,6±0,8	0,9±1,09	<**0,01**

Примечание. p - статистическая значимость

В корреляционном анализе выявлена умеренная обратная связь между суммарным ССР и МПК во всех измеренных участках скелета: L1-L4 - r= -0,29 (p<0,001), ПОБ - r= -0,19 (p<0,01), ШБ - r= -0,22 (p<0,001).

В регрессионной модели с поправкой на возраст, риск переломов бедра (FRAX_Hip), КИ и наличие АСБ была подтверждена достоверная связь ССР с МПК позвоночника и ПОБ, в то время как связь с МПК ШБ не достигла достоверности (таблица 25).

Таблица 25 - Сравнительная значимость факторов риска снижения МПК по данным многомерного линейного регрессионного анализа

Факторы/ маркеры риска	**МПК L1-L4 (г/см²)**		**МПК ШБ (г/см²)**		**МПК ПОБ (г/см²)**	
	β	**p**	**β**	**p**	**β**	**p**
Константа	1,605	0,000	0,800	0,001	1,396	0,000
Возраст (лет)	**-0,012**	**0,000**	**-0,004**	**0,001**	**-0,009**	**0,000**
SCORE (%)	**0,022**	**0,033**	0,003	0,910	**0,025**	**0,006**
FRAX_Hip	**-0,065**	**0,000**	**0,003**	**0,001**	**0,008**	**0,000**
КИ (ед.)	**-0,002**	**0,044**	-0,001	0,930	-0,120	0,390
Наличие АСБ	**-0,035**	**0,039**	**-0,005**	**0,050**	-0,012	0,580

Примечание. β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Таким образом, установлено, что у женщин в ранней постменопаузе (до 5 лет) происходит быстрое 10-кратное нарастание ССР, по сравнению с таковым до наступления

менопаузы. По мере увеличения продолжительности постменопаузы доля лиц со средним риском увеличивалась, однако высокий ССР был обнаружен менее чем у 4% женщин. Повышенный суммарный кардиоваскулярный риск достоверно чаще регистрировался у женщин с низкой МПК (остеопения/ОП) и претендовал на независимый фактор снижения костной массы.

3.3.2. Ассоциации абсолютного риска основных ОПП и переломов бедра с показателями сосудистой ригидности, субклинического АС и кальцификации КА

Риск переломов оценен у всех пациентов (n=250). Средний абсолютный риск основных ОПП составил 9,5%, переломов бедра - 0,9%.

Учитывая, что модель FRAX является возраст-зависимой, для статистического анализа пациентки были разделены на три группы согласно терцилям распределения для основных ОПП: I терциль - менее 7,2% (низкий риск), II - 7,2-9,5% (средний риск), III - более 9,5% (повышенный риск); для переломов бедра: I терциль - менее 0,4% (низкий риск) и III терциль - более 0,8% (повышенный риск). Распределения абсолютного риска основных ОПП (FRAX_M) и переломов бедра (FRAX_Hip) согласно вышеуказанной градации в зависимости от продолжительности постменопаузального периода представлены на рисунке 10.

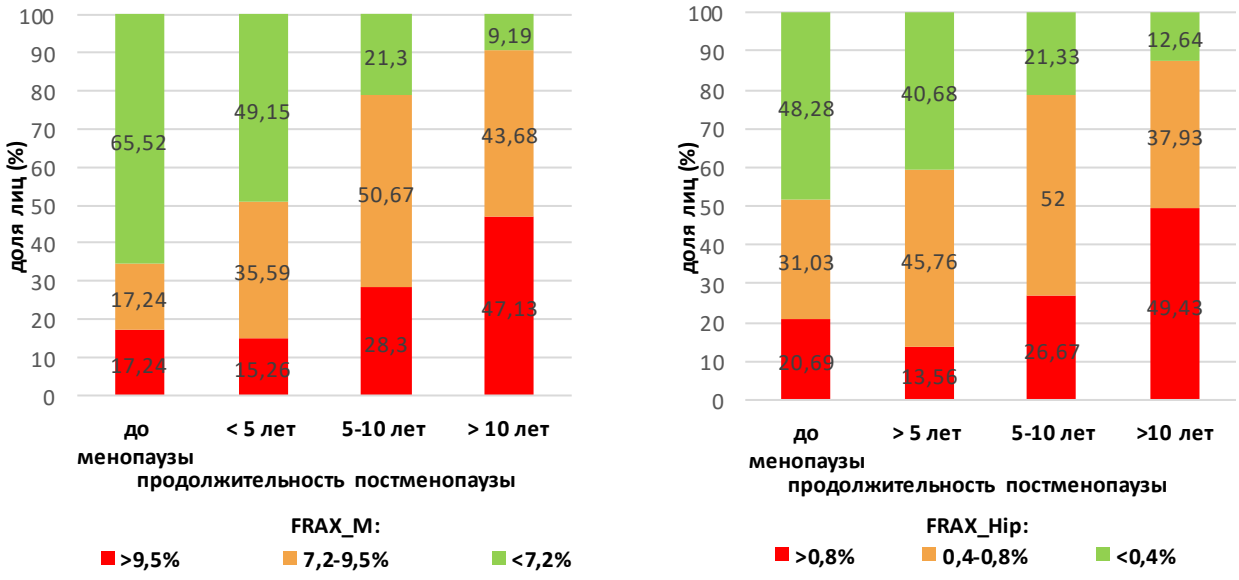


Рисунок 10 - Распределение абсолютного риска основных ОПП и переломов бедра в зависимости от продолжительности постменопаузы

Показано, что с увеличением продолжительности постменопаузального периода наблюдался рост абсолютного риска как основных ОПП, так и переломов бедра. Наиболее высокие значения риска переломов зафиксированы у женщин с постменопаузой более 10 лет.

Пациентки с повышенным риском основных ОПП и переломов бедра достоверно отличались по возрасту, продолжительности постменопаузы, ИМТ от женщин с низким риском переломов. СРПВ, наличие АСБ, КИ Агатстона достоверно были выше у женщин с повышенным риском основных ОПП и переломов бедра. Показатели ССР были также значимо выше у пациентов с повышенным риском переломов (таблица 26).

Таблица 26 - Общая характеристика пациенток с разным FRAX

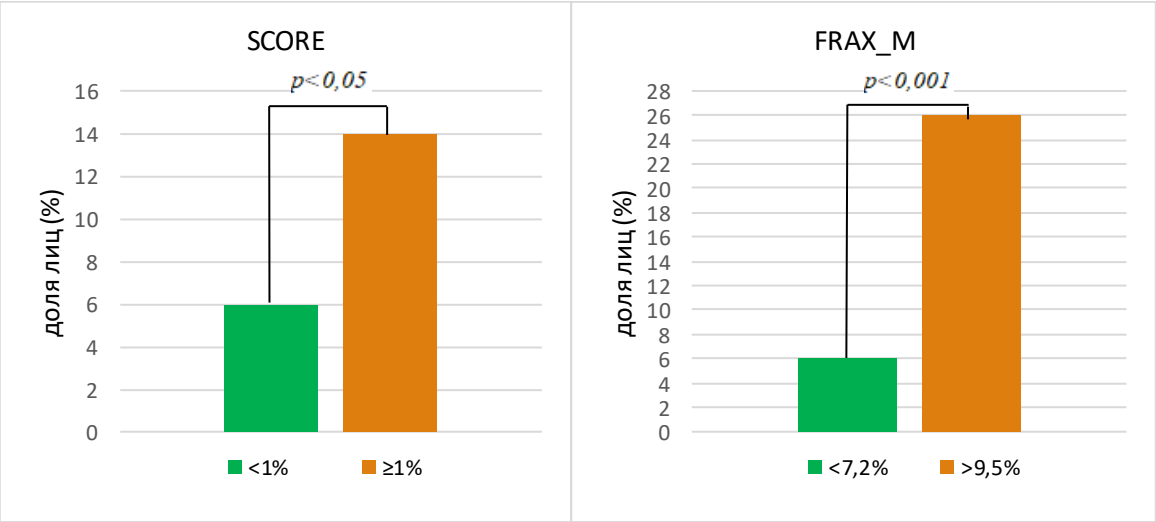
Параметры	**Среднее значение± SD**		**p**	**Среднее значение± SD**		**p**
	FRAX_M <7,2% n=85	**FRAX_M >9,5% n=84**		**FRAX_Hip <0,4% n=93**	**FRAX_Hip >0,8% n=81**	
Возраст (лет)	53,5±5,8	60,5±6,1	<**0,001**	54,5±5,9	61±6,4	<**0,001**
Продолжительность постменопаузы (лет)	5,8±4,8	11,7±6,2	<**0,001**	7,3±6,02	12,5±6,2	<**0,001**
ИМТ (кг/м²)	28,1±5,6	24,7±3,2	<**0,001**	28,3±5,3	24,4±3,1	<**0,001**
Толщина КИМ (мм)	0,71±0,17	0,89±0,16	0,281	0,74±0,17	0,82±0,15	0,114
Толщина КИМ >0,9 мм (%)	65	75	0,153	68	76	0,323
АСБ (n)	0,74±0,97	1,4±1,3	<**0,001**	0,77±1,05	1,39±1,3	<**0,01**
Наличие АСБ (%)	48	72	<**0,01**	48	72	<**0,01**
СРПВ (м/с)	7,9±1,4	8,6±2,08	**0,011**	7,9±1,35	8,7±2,2	<**0,01**
СРПВ ≥10 м/с (%)	7	16	**0,050**	6	20	<**0,01**
ИА (%)	26,6±9,7	28,8±7,7	0,110	26,7±8,8	28,7±8,2	0,137
ИА ≥27 % (%)	55	69	0,065	55	68	0,105
КИ (ед.)	19,5±51,9	68±107,8	<**0,001**	17,4±49,6	80±118,1	<**0,001**
КИ ≥101 ед. (%)	6	26	<**0,001**	5	29	<**0,001**
SCORE (%)	0,98±0,82	1,83±1,3	<**0,001**	1,17±0,9	1,99±1,6	<**0,01**

Примечание. p - статистическая значимость

В корреляционном анализе выявлена достоверная позитивная связь FRAX_M с КИ (r=0,24, p<0,001) и наличием АСБ (r=0,18, p<0,01), а также связь FRAX_Hip с КИ (r=0,27, p<0,001), СРПВ (r=0,13, p=0,046) и наличием АСБ (r=0,15, p=0,021).

Среди женщин с повышенным риском основных ОПП у 70% определялся повышенный ССР (SCORE ≥1%).

У женщин с повышенным ССР и риском переломов достоверно чаще встречалась выраженная кальцификация КА (≥101 ед.) в сравнении с пациентками, имеющими низкие риски (рисунок 11).



Примечание. p – статистическая значимость

Рисунок 11 - Доля пациентов с наличием кальцификации КА (≥101 ед.) в зависимости от ССР (SCORE) и риска переломов (FRAX)

Таким образом, у женщин с высокой 10-летней вероятностью основных ОПП и перелома бедра частота и выраженность субклинического АС, а также степень кальцификации КА были значимо выше, чем у женщин с низкой вероятностью переломов.

Полученные в ходе исследования результаты позволили разработать алгоритм перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений АС и ОП для выявления групп высокого риска обоих заболеваний (приложение Б).

3.4. Результаты молекулярно-генетического исследования

3.4.1. Отбор ранее разработанных на европейских популяциях шкал генетического риска ОП

На основании литературных данных было отобрано три ШГР [231, 265, 269], ранее ассоциированных в GWAS с МПК, измеренной с помощью количественного ультразвукового исследования или ДРА, и ОПП, ассоциации которых изучались с МПК в разных участках скелета и показателями состояния сосудистой стенки.

3.4.2. Оценка информативности выбранных ШГР ОП для прогнозирования низкой МПК

ВНП из трех оригинальных ШГР: ШГР62, ШГР63 и ШГР1300, включающих 62, 63 и 1300 ВНП соответственно, последовательно применялись к каждому пациенту путем суммирования эффектов каждого ВНП. В шкале ШГР62 для каждого ВНП использовались b-коэффициенты отдельно для МПК позвоночника и МПК ШБ, поэтому в настоящем исследовании ШГР разделена на 2 части и обозначена ШГР62 (L1-L4) и ШГР62 (ШБ) соответственно. Шкалы построены таким образом, что b-коэффициенты демонстрировали прямую или обратную связь с МПК. В ШГР62 (L1-L4), ШГР62 (ШБ) и ШГР63 b-коэффициенты повышались вместе со снижением МПК, в то время как в ШГР1300 b-коэффициенты повышались вместе с ростом МПК.

Были продемонстрированы корреляции ШГР62 с МПК позвоночника и ПОБ, а ШГР63 и ШГР1300 с МПК во всех измеренных участках скелета (таблица 27).

Таблица 27 - Корреляционная связь ШГР с МПК

Тип ШГР	**МПК**		
	L1-L4 (r)/R^2	**ШБ (r)/R^2**	**ПОБ (r)/R^2**
ШГР62 (L1-L4)	0,17*/2,89%	н/д	0,14*/1,96%
ШГР62 (ШБ)	0,14*/1,96%	н/д	0,13*/1,69%
ШГР63	-0,17**/2,89%	-0,23*/5,29%	-0,19**/3,61%
ШГР1300	0,21**/4,41%	0,18**/3,24%	0,20**/4%

*Примечание. r-коэффициент корреляции; R^2- коэффициент детерминации; p - статистическая значимость; **p<0,01; *p<0,05; н/д-недостоверно*

Кроме того, отмечена достоверная корреляционная связь всех изучаемых ШГР с риском основных переломов, а у ШГР63 - также с риском перелома бедра, рассчитанным с помощью калькулятора FRAX.

Ассоциации ШГР и МПК подтверждены в линейном многофакторном регрессионном анализе и представлены в виде коэффициентов детерминации R^2 (таблица 28).

Таблица 28 - Взаимосвязь ШГР с МПК в различных участках скелета

Тип ШГР	**МПК, г/см²**		
	L1-L4	**ШБ**	**ПОБ**
ШГР62 (L1-L4)	R^2=20,2% p=0,0001	R^2=18,2% p=0,0001	R^2=17,04% p=0,0001
ШГР62 (ШБ)	R^2=19,7% p=0,0001	R^2=18,7% p=0,0001	R^2=17,5% p=0,0001
ШГР63	R^2=21,3% p=0,0001	R^2=19,8% p=0,0001	R^2=19,01% p=0,0001
ШГР1300	R^2=22,3% p=0,0001	R^2=19,9% p=0,0001	R^2=19,4% p=0,0001

Примечание: R^2 - коэффициент детерминации; p - статистическая значимость

В таблице представлены результаты идентичных многофакторных регрессионных моделей, где прогнозируемыми признаками были МПК L1-L4, МПК ШБ и МПК ПОБ, а прогностическими факторами выступали ШГР с коррекцией на возраст, продолжительность постменопаузы и маркер костной резорбции CTx. Во всех моделях отмечалась достоверная ассоциация всех ШГР с МПК в различных участках скелета. Умеренная, но достоверная ассоциация МПК в различных участках скелета с изучаемыми ШГР свидетельствует о наличии их определенной прогностической ценности. Объясняющая способность трех ШГР в прогнозировании МПК с поправкой на возраст, продолжительность постменопаузы и маркер костной резорбции CTx составила 17-22% для разных участков скелета и была наибольшей для МПК позвоночника.

3.4.3. Исследование ассоциаций ШГР ОП с показателями сосудистой ригидности, субклинического АС и кальцификации КА

С учетом найденных ассоциаций между субклиническими суррогатными показателями АС и ОП была предпринята попытка определить ассоциации между

параметрами, определяющими состояние сосудистой стенки и ШГР ОП, которые вероятно могут содержать локусы генов, ответственные как за развитие ОП, так и АС. В однофакторном регрессионном анализе, где прогнозирующим фактором являлась ШГР, и основываясь на коэффициенте детерминации R^2 была показана связь ШГР62 с наличием АСБ и ШГР63 - с КИ КА (таблица 29).

Таблица 29 - Взаимосвязь ШГР с показателями состояния сосудистой стенки в однофакторном регрессионном анализе

Тип ШГР	КИ (ед.)	Наличие АСБ	СРПВ (м/с)	ИА (%)	Толщина КИМ (мм)
ШГР62 (L1-L4)	R^2= 0,33% p=0,365	**R^2= 1,64% p=0,031**	R^2= 0,003% p=0,935	R^2= 0,43% p=0,299	R^2= 0,11% p=0,600
ШГР62 (ШБ)	R^2= 0,58% p=0,231	R^2= 0,27% p=0,412	R^2= 0,006% p=0,904	R^2= 0,22% p=0,464	R^2= 0,02% p=0,835
ШГР63	**R^2= 1,98% p=0,026**	R^2= 0,33% p=0,368	R^2= 0,19% p=0,494	R^2= 0,17% p=0,513	R^2= 0,20% p=0,478
ШГР1300	R^2= 0,18% p=0,506	R^2= 0,25% p=0,430	R^2= 0,08% p=0,648	R^2= 0,002% p=0,940	R^2= 0,009% p=0,882

Примечание: R^2- коэффициент детерминации; p - статистическая значимость

В ряде идентичных многофакторных регрессионных моделях, где прогнозируемыми признаками были КИ, АСБ, СРПВ и ИА, с поправкой на несколько ковариант (возраст, ОХС, САД) отмечалась достоверная ассоциация КИ с ШГР63 и наличия АСБ с ШГР62, в то время как показатели сосудистой жесткости (СРПВ и ИА) не ассоциировались ни с одной ШГР (таблица 30).

Таблица 30 - Взаимосвязь ШГР с показателями состояния сосудистой стенки в многофакторном регрессионном анализе (с поправкой на возраст, ОХС, САД)

Тип ШГР	КИ (ед.)	Наличие АСБ	СРПВ (м/с)	ИА (%)	Толщина КИМ (мм)
ШГР62 (L1-L4)	β= -14,65 p=0,215	**β= -0,143 p=0,032**	β= -0,127 p=0,559	β= -1,530 p=0,223	β= -0,028 p=0,537
ШГР62 (ШБ)	β= -14,06 p=0,177	β= -0,099 p=0,095	β= -0,048 p=0,801	β= -0,823 p=0,459	β= -0,008 p=0,829
ШГР63	**β= 2,011 p=0,031**	β= 0,008 p=0,091	β= 0,011 p=0,522	β= 0,064 p=0,518	β= 0,002 p=0,463

ШГР1300	β= -26,63 p=0,486	β= -0,391 p=0,07	β= -0,520 p=0,406	β= -0,392 p=0,923	β= -0,010 p=0,946

Примечание: β - коэффициент регрессии; p - статистическая значимость

Таким образом, изучаемые ШГР ОП обладали прогностической значимостью в отношении МПК во всех измеренных участках скелета. В отношении показателей состояния сосудистой стенки, только ШГР62 ассоциировалась с наличием АСБ и ШГР63 - с наличием кальцинатов в КА.

3.4.4. Исследование ассоциаций ШГР со шкалами, использующими клинические факторы для оценки суммарного ССР (SCORE) и 10-летней вероятности переломов (FRAX)

В сравнении со шкалами, использующими клинические факторы риска, генетические шкалы лишены ряда ограничений, позволяют прогнозировать риск развития заболевания в любом возрасте и заблаговременно принимать решение о необходимости проведения профилактических мероприятий. В настоящее время разработано несколько ШГР, использование которых повышает эффективность прогнозирования переломов по сравнению со шкалами, основанными на клинических факторах риска. В тоже время описаны ШГР, которые не улучшали прогнозирование переломов при сопоставлении с клиническими шкалами. Поэтому представляет интерес изучение корреляций между шкалами генетического и клинического риска осложнений. Была выявлена положительная корреляционная связь между абсолютным риском основных переломов и всеми изучаемыми ШГР, между абсолютным риском переломов бедра и только одной ШГР63, между ССР и ШГР1300 (таблица 31).

Таблица 31 - Корреляционная связь ШГР со шкалами оценки ССР (SCORE) и риска переломов (FRAX)

Тип ШГР	**Шкалы клинического риска**		
	SCORE (r)	**FRAX_M (r)**	**FRAX_Hip (r)**
ШГР62 (L1-L4)	н/д	-0,15*	н/д
ШГР62 (ШБ)	н/д	-0,15*	н/д
ШГР63	н/д	0,22***	0,22***

ШГР1300	0,15*	-0,20**	н/д

*Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; н/д – недостоверно*

Таким образом, все исследуемые ШГР были информативными и обладали определенной прогностической значимостью в отношении снижения костной массы, а ШГР62 (L1-L4) одновременно прогнозировала наличие АСБ и ШГР63 - присутствие кальцинатов в КА.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ранняя диагностика ССЗ-АС и ОП, являющихся коморбидными заболеваниями и протекающих в дебюте асимптомно, продолжает волновать врачей многих специальностей, которые сталкиваются в своей практике либо с причинами их развития, либо с осложнениями.

Мотивацией для проведения настоящего исследования послужил тот факт, что несмотря на увеличивающееся количество данных об общих закономерностях развития и ассоциациях в патогенезе АС и ОП, механизмы этой связи до сих пор до конца не раскрыты. Было продемонстрировано, что доклинические проявления АС и ОП могут развиваться у женщин на фоне гормональной перестройки и проявляться тяжелыми и опасными осложнениями спустя годы, поэтому поиск общих ранних маркеров, прогнозирующих развитие этих последствий, представляется логичной и важной целью для исследований. В качестве таких маркеров ОП и ССЗ-АС рассматривают в первую очередь сосудистую кальцификацию, показатели, отражающие сосудистую ригидность (СРПВ и ИА), субклинический АС (толщина КИМ и АСБ) и МПК. Отложение депозитов кальция в сосудистой стенке снижает ее эластичность, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому показатели сосудистой жесткости и КИ предлагаются некоторыми авторами для использования в качестве маркеров субклинического поражения сосудистой стенки с прогностической целью. В то же время связь ОП с развитием клинических проявлений АС (инфарктом миокарда и инсультом) и с увеличением смертности от ССЗ в проспективных исследованиях позволила предположить, что низкая костная масса является независимым фактором риска ССЗ-АС [40, 46]. В настоящее время определены основные общие триггеры развития ОП и АС. К ним относятся дефицит эстрогенов, влияющих одновременно на костные, гладкомышечные и эндотелиальные клетки [22], недостаточность витамина D и повышение уровня сывороточного паратиреоидного гормона, повышение цитокиновой активности и развитие хронического воспаления.

Важным результатом настоящей работы можно считать тот факт, что доклинические изменения артериальной стенки (сосудистая жесткость и явления субклинического АС) встречались с высокой частотой еще до наступления менопаузы: повышение толщины КИМ >0,9 мм регистрировалось у 40%, ИА >27% - у 41%.

Встречаемость АСБ и СРПВ ≥10 м/с была несколько ниже и составила 24% для обоих параметров.

Известно, что факторы риска ССЗ, такие как возраст, АГ, сахарный диабет 2 типа, курение и гиперхолестеринемия ассоциированы с повышением сосудистой жесткости [271]. В нашей работе для минимизации влияния этих факторов были включены женщины среднего и пожилого возраста с отсутствием или «мягким» течением АГ, с небольшой гиперлипидемией и без выраженного ожирения.

В ряде исследований продемонстрировано повышение показателей сосудистой жесткости у женщин после наступления менопаузы [130, 272, 273], что связано с утратой защитного действия эстрогенов на функцию эндотелия, синтез коллагеновых волокон, предотвращение пролиферации гладкомышечных клеток в интимное пространство, активность синтазы оксида азота [274]. «В то же время, у женщин, получающих менопаузальную гормональную терапию отмечалось снижение СРПВ, что, возможно, объясняется улучшением функции эндотелия и изменением соотношения эластического и мышечного компонента сосудистой стенки» [275, 276]. Отмечена также частота нарастания ОП у женщин в постменопаузе, что в том числе может быть связано с утратой регулирующей функции эстрогенов в отношении клеток костного обмена: остеобластов и остеокластов. В данной работе были исключены все заболевания и препараты, вызывающие вторичный ОП, как возможные причины потери костной массы.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают связь параметров сосудистой ригидности, субклинического АС, кальцификации КА и МПК как с возрастом, так и с продолжительностью постменопаузы. С увеличением продолжительности постменопаузального периода отмечалось постепенное увеличение показателей, отражающих состояние сосудистой стенки (СРПВ, ИА, толщина КИМ, наличие АСБ, КИ Агатстона), а также нарастала потеря костной массы. Максимальные показатели сосудистой жесткости, кальцификации КА и наиболее низкая МПК были выявлены после 10 лет менопаузы. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, где изучалась связь между МПК, параметрами сосудистой ригидности и субклинического АС периферических сосудов у женщин в постменопаузальном периоде [130]. Однако в исследовании Sumino H. и соавт. показали «обратную связь СРПВ с МПК независимо от возраста и уровня эстрадиола по данным множественного регрессионного анализа, что наводило на мысль, что не только возраст и дефицит эстрогенов являются

единственными причинами, объясняющими связь между сосудистой жесткостью и костной массой» [277].

При анализе связи между показателями, отражающими состояние сосудистой стенки и костной массой у женщин в постменопаузе, наше исследование продемонстрировало, что более высокие значения СРПВ и ИА отмечены в группе пациенток, имеющих ОП (средние значения СРПВ в этой группе были на 0,46 м/с, ИА на 2,5% выше по сравнению с пациентками с нормальной МПК), однако, статистически значимой разницы значений СРПВ и ИА в разных группах по состоянию костной массы выявлено не было. Достоверность независимой связи МПК с показателями сосудистой жесткости, в частности с ИА, оставалась на уровне тенденций и не была подтверждена в регрессионном анализе, что не соответствует результатам некоторых других авторов. Так, несколько исследований показали независимую связь между МПК и жесткостью артерий. К примеру, в работе Царенок С.Ю. и соавт. [278] было показано, что СРПВ на каротидно-феморальном сегменте была статистически значимо выше в группе женщин с ОП. Кроме того, авторами установлено, что МПК ШБ является независимой детерминантой ригидности артерий. В исследовании Алихановой Н.А. и соавт. получены аналогичные данные относительно повышения СРПВ в группе женщин с ОП, однако среди параметров сосудистой ригидности «ИА показал себя как независимый от возраста и продолжительности постменопаузы фактор риска снижения костной массы» [130]. Также авторами не было установлено независимой связи МПК и СРПВ. Возможно, противоречивые результаты, полученные в разных исследованиях, можно объяснить возрастными различиями групп, наличием или отсутствием клинических проявлений АС и, вероятно, из-за невысокой воспроизводимости инструментальных методов, с помощью которых определяют сосудистую ригидность. В то же время имеются работы, где было продемонстрировано отсутствие связи между параметрами сосудистой ригидности и МПК. Так, например, в исследовании 322 мужчин без ССЗ van den Bos F. и соавт. [279] авторы не обнаружили значимой ассоциации между МПК и СРПВ после поправки на вес. В исследовании пожилых людей с гипергомоцистеинемией не было выявлено связи между параметрами жесткости артерий и показателями минерального обмена в начале исследования и через 2 года наблюдения [280]. В исследовании здоровых людей в возрасте 30 лет и старше МПК не была связана с жесткостью артерий ни у мужчин, ни у женщин [281]. Тем не менее, для определения устойчивости связей между показателями

прочности кости и состояния сосудистой стенки необходимы проспективные исследования.

Результаты нашего исследования показали наличие ассоциаций низкой МПК с показателями субклинического АС: увеличенной толщиной КИМ и наличием АСБ в сонных артериях. Шанс выявления низкой костной массы (остеопении и ОП) возрастал в 2,5 раза при значениях толщины КИМ ≥0,9 мм и в 2,1 раза при наличии АСБ в сонных артериях. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная обратная корреляция толщины КИМ с МПК ШБ и наличия АСБ с МПК во всех измеренных участках скелета. Данные результаты согласуются с предыдущими исследованиями [129, 130, 134, 282]. В линейном регрессионном анализе подтверждена достоверность связи толщины КИМ и наличия АСБ только с МПК ШБ, что было обнаружено и в работах других авторов [283, 284]. В то же время в другом исследовании марокканских женщин в постменопаузе была отмечена «отрицательная корреляция между толщиной КИМ и МПК ШБ и всего ПОБ с поправкой на следующие кофаундеры: возраст, продолжительность менопаузы, САД и ОХС, в то время как связь между МПК и АСБ в логистическом анализе не подтвердилась» [285].

Значимость кальцификации КА трудно переоценить. Ее относят к независимым факторам риска развития кардиоваскулярных событий и смерти, а также «кальцификация КА рассматривается как один из наиболее вероятных механизмов, способствующих повышению сердечно-сосудистой смертности у больных ОП, вероятно, за счет влияния на стабильность АСБ и на жесткость сосудистой стенки» [121]. В нашей работе связь между КИ и МПК во всех отделах скелета была более значимой, чем с показателями сосудистой жесткости и субклинического АС периферических артерий, а шанс выявления низкой костной массы (остеопении/ОП) возрастал в 5,2 раза при повышенных значениях КИ Агатстона ≥101 ед., что согласуется с исследованиями других авторов. В исследовании Campos-Obando N. И соавт. [286] показана сильная связь между снижением МПК позвоночника, ПОБ и увеличением содержания кальциевых депозитов в КА по данным МСКТ. В другом исследовании продемонстрировано, что у женщин с ОПП нарастала частота кальцификации аорты и КА, выраженность которой коррелировала со снижением МПК [287].

Полученные в настоящем исследовании данные о преобладании выраженной кальцификации КА у пациентов с ОП и наличии отрицательной корреляционной связи

между КИ Агатстона и показателями МПК всех участков скелета согласуются с результатами ранее проведенных работ. Так, по данным ряда авторов, «отмечена корреляция между снижением МПК и депонированием кальция в аорте и увеличением кальцификации КА по данным МСКТ» [11, 41, 139, 288]. Также нами был подтвержден независимый характер связи между кальцификацией КА и МПК с коррекцией на возраст, продолжительность постменопаузы, ИМТ, ОХС, кальций общий, CTx и ОЩФ. Однако имеются исследования, которые показали противоречивые результаты. Некоторые исследования не обнаружили связи между МПК и наличием кальциевых депозитов в КА [289–291]. Противоречивая связь между кальцификацией КА и МПК может быть связана с половыми и/или этническими различиями [292]. Кроме того, другие возможные объяснения противоречивой связи между ОП и коронарной кальцификацией включают значительную изменчивость в популяциях и методах, выбранных для оценки ОП и коронарного АС в различных исследованиях. Наконец, необходимы крупномасштабные проспективные исследования для оценки возможной связи между кальцификацией КА и ОП, а также эффективности долгосрочной и ранней одновременной оценки как коронарной кальцификации, так и МПК в предотвращении прогрессирования обоих заболеваний.

МПК является основной, но не единственной характеристикой состояния костной ткани, отражающей ее прочность. Другие параметры, формирующие строение и качество кости, а также характеризующие костный обмен и скорость разрушения костной ткани, могут ассоциироваться с показателями состояния сосудистой стенки. Одним их таких показателей является С-концевой телопептид коллагена 1 типа (CTx), который образуется в результате расщепления коллагена I типа, зависимого от матриксной металлопротеиназы, и широко используется в качестве биомаркера костной резорбции. Тот факт, что в области атеросклеротические поражения сосуда обнаружены как коллаген I типа, так и макрофаги, продуцирующие матриксную металлопротеиназу, привел к гипотезе о том, что концентрации CTx в сыворотке могут служить неинвазивным клиническим биомаркером АС. Таким образом, была оценена ассоциация CTx с параметрами, отражающими состояние артериальной стенки. На сегодняшний день существуют единичные исследования, отражающие взаимоотношения показателей костного метаболизма и состояния сосудистой стенки. В данной работе маркер костной резорбции CTx негативно коррелировал с СРПВ, наличием АСБ в сонных артериях и

кальциевых депозитов в КА, а из факторов кардиоваскулярного риска достоверно увеличивал шанс выявления только АСБ, в то время как другие показатели не продемонстрировали ассоциаций. Схожие результаты были получены в исследовании Kondo T. и соавт. [293], где авторы продемонстрировали положительную корреляцию CTx не только с СРПВ, но и с толщиной КИМ, а многофакторный анализ показал, что концентрации CTx в сыворотке коррелировали с максимальной толщиной КИМ. Таким образом, эти результаты позволяют предположить, что концентрацию CTx в сыворотке крови можно использовать в качестве неинвазивного биомаркера системного АС. Ishikawa J. и соавт. [294] также показали, что СРПВ положительно коррелирует с сывороточными уровнями CTx. McNulty M. и соавт. [295] сообщили о позитивной корреляции маркера костной резорбции CTx с СРПВ, а также с ИА.

Оценка суммарного ССР (SCORE) была проведена у 216 человек в возрасте до 65 лет. В зависимости от степени ССР пациентки были условно разделены на 2 группы: I группа - с низким риском (SCORE <1%, n=93), и II группа - с повышенным риском (SCORE ≥1%, n=123). Из 216 женщин, не имевших каких-либо клинических проявлений ССЗ, повышенный ССР выявлен у 57 % человек, иными словами, у большей части обследованных. Была оценена связь риска SCORE с величиной МПК, так как именно этот показатель является одной из важных детерминант, обусловливающих прочность кости и, соответственно, её устойчивость к переломам [296]. Среди женщин с повышенным ССР (SCORE ≥1%) остеопения диагностирована у 44%, а ОП у 36%. Женщины с ОП имели достоверно более высокие значения ССР по шкале SCORE чем таковые без снижения МПК (1,83±1,09 против 1,03±0,8, p<0,001). Данные результаты согласуются с другой работой [130]. В исследовании Popovic M.R. и соавт. [146] также было продемонстрировано, что у женщин в постменопаузе с высоким суммарным ССР по шкале SCORE значимо чаще выявлялась низкая МПК по сравнению с женщинами, сопоставимыми по возрасту, но имеющими низкий риск сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящей работе для оценки 10-летней вероятности переломов, связанных с ОП, использовали компьютерную модель FRAX, рекомендованную ВОЗ и учитывающую специфику разных стран в отношении эпидемиологии переломов и смертности [297]. Выявлено, что показатели ССР были значимо выше у пациентов с повышенным риском переломов. Это согласуется с результатами крупного эпидемиологического

исследования, проведенного ранее, в котором среди 9143 городских жителей обоего пола была выявлена «положительная корреляция между ССР (SCORE) и абсолютным риском переломов (FRAX). При этом у женщин с высоким риском ОПП была выявлена высокая распространённость ССЗ, в то время как у мужчин данная ассоциация не была подтверждена» [147]. В еще одном ранее проведенном отечественном исследовании связи доклинических факторов АС с МПК у 107 постменопаузальных женщин так же было «продемонстрировано, что пациенты с высоким кардиоваскулярным риском имели высокий риск как основных ОПП, так и переломов бедра» [130]. В другом исследовании, проведенном в Польше среди 79 женщин в постменопаузе, авторы продемонстрировали, что «10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий (SCORE) коррелировал с ОП (диагностированным по ДРА) и с 10-летней вероятностью как основных ОПП ($p<0,001$), так и переломов бедра ($p<0,001$)» [298].

Полученные в результате нашего исследования данные позволили разработать алгоритм перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений АС и ОП с применением шкал SCORE и FRAX, направленный на раннее выявление групп высокого риска обоих заболеваний.

Генетические факторы могут способствовать вариациям МПК внутри и между разными этническими группами. МПК имеет сильный генетический компонент, о чем свидетельствуют оценки наследуемости от 50% до 85% [299]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) на сегодняшний день сыграли важную роль в выявлении генетических детерминант МПК. Было идентифицировано более 500 локусов [231, 269, 300] в популяциях европейского происхождения, что дает представление о возможных механизмах, лежащих в основе ОП. Большинство генетических исследований было проведено в популяциях европейского происхождения и может не отражать генетическую архитектуру МПК у представителей русской расы [301]. Применение ШГР является полезным инструментом для оценки сложных генетических заболеваний путем объединения нескольких генетических локусов с небольшими эффектами и широко используется для прогнозирования риска заболевания. Одной из задач настоящего исследования было определение информативности ШГР ОП, ранее разработанных на европейских популяциях, у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе. Для проведения молекулярно-генетического исследования было применено три ШГР,

включающих 62 [265], 63 [231] и 1300 ВНП [269] соответственно и ранее ассоциированных в GWAS с МПК и ОПП.

В настоящем исследовании оценивалась ассоциация между ШГР и МПК. В результате оценки ШГР62, ШГР63 и ШГР1300 продемонстрирована невысокая, но статистически достоверная ассоциация полигенного риска ОП со снижением МПК у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе, в частности, ШГР ОП объясняют 1,7-5,3% вариабельности значений МПК. Данные результаты согласуются с результатами исследований [231, 265], в которых были получены вышеперечисленные модели ШГР, в частности, Ho-Le T.P. и соавт. [265] показали, что созданные ШГР объясняли от 1,1 до 1,6%, Estrada K. и соавт. [231] - 5,8% вариабельности МПК. Созданная Kim S.K. [269] комбинированная шкала (включавшая ШГР, рост, вес, пол и возраст) позволила объяснить 24,6% вариабельности МПК.

Все три выбранные ШГР показали умеренную, но достоверную корреляционную связь с МПК в позвоночнике, ШБ и ПОБ, которая в дальнейшем подтверждена в линейном регрессионном анализе с коэффициентами детерминации 17-22% (с поправкой на возраст, продолжительность постменопаузы и маркер костной резорбции CTx составила 17-22%), что свидетельствует о наличии предсказательной способности и возможности использования у женщин в пери- и постменопаузе. В тоже время, особенностью и некоторым преимуществом ШГР в сравнении с клиническими прогностическими шкалами SCORE и FRAX является то, что эти шкалы могут использоваться в любом возрасте, сохраняя свою прогностическую значимость.

Помимо изучения ассоциаций трех выбранных ШГР с МПК, также оценивалась связь между данными ШГР и риском переломов. Хорошо известно, что предрасположенность к переломам частично определяется генетическими факторами. Однако неясно, какие генетические варианты участвуют в регуляции. Изучаемые ШГР62 [265], ШГР63 [231] и ШГР1300 [269], как было показано в GWAS, были связаны с риском переломов. В нашей работе отмечена достоверная корреляционная связь всех изучаемых ШГР с риском основных переломов, а у ШГР63 - также с риском перелома бедра. Хотя степень индивидуальной ассоциации ВНП невелика, можно предположить, что полезность одного варианта в прогнозировании незначительна. Тем не менее, комбинация нескольких ВНП улучшила прогноз [302]. Результаты настоящего исследования и трех вышеуказанных согласуются с этой точкой

зрения: любой одиночный ВНП бесполезен для прогнозирования перелома, но профилирование нескольких ВНП имеет прогностическую ценность. Точный механизм связи между ВНП и риском переломов в значительной степени неизвестен, поскольку большинство ВНП расположены в некодирующих областях.

Результаты нашего исследования имеют важное значение для оценки риска переломов. В настоящее время оценка риска переломов основана на клинических факторах риска, а генетические факторы не используются. Более того, существующие модели оценки риска переломов имеют различие в дискриминационной способности от умеренной до хорошей (AUC колеблется от 0,61 до 0,85) [303]. Настоящая работа показала, что генетическое профилирование может повысить точность оценки риска переломов. Целью оценки риска переломов является выявление лиц с высоким риском для проведения профилактических мероприятий. Новый маркер, будь то генетический или биохимический, полезен, если он уменьшает ложноположительные и ложноотрицательные результаты текущей модели. Ho-Le T.P. и соавт. [265] показали, что добавление ШГР62 к существующей шкале оценки абсолютного риска переломов («Garvan Institute Fracture Risk Calculator») привело к улучшению точности прогнозирования риска переломов на 12%. Еще в одном исследовании авторы также рассматривали, как добавление ШГР может улучшить производительность FRAX [304]. Генетический риск оценивался с помощью созданной ШГР, включающей 39 ВНП среди 1229 женщин в постменопаузе. Несмотря на убедительные доказательства взаимосвязи между ШГР и риском перелома, ROC-анализ данного исследования показал, что только ШГР обладает относительно небольшой дискриминационной способностью (AUC=0,55 для способности прогнозировать внепозвоночные переломы), хотя и достиг статистической значимости (p=0,045), что согласуется с результатами исследования Estrada K. и соавт. [231] (AUC=0,57 для способности прогнозирования ОПП). Однако добавление ШГР к модели с клиническими факторами риска и МПК (AUC=0,65) существенно не увеличило ее дискриминационную способность (AUC=0,67), что также наблюдалось в мета-анализе Estrada K. и соавт. [231]. Поэтому, чтобы лучше количественно оценить, насколько добавление ШГР улучшает способность модели предсказывать ОПП, авторы провели реклассификационный анализ. Данный анализ показал, что добавление ШГР к модели с данными о клинических факторах риска и МПК повысило точность классификации внепозвоночных переломов на 11,5%. Таким образом,

профилирование генетических вариантов, связанных с МПК, может улучшить эффективность прогнозирования переломов по сравнению с одними только клиническими факторами риска. Учитывая высокую распространенность переломов среди населения в целом, клиническая полезность кумулятивной оценки генетического риска может помочь стратифицировать людей по статусу перелома и определить приоритетность вмешательства для лиц с высоким риском, что прокладывает путь к персонализированной оценке риска.

Оценка полигенного риска призвана повысить качество профилактической медицины, хотя ее результаты следует интерпретировать с особой осторожностью, учитывая этническую принадлежность выборки и разнообразие биоинформационных подходов к статистическому анализу. Безусловно, необходимо продолжать исследования в этом направлении, так как клиническая реализация прогностических методов при ОП может быть полезной на ранних стадиях заболевания, чтобы помочь в диагностике или выборе лечения.

Ограничением настоящего исследования является небольшой размер выборки. Однако основная цель работы состояла в том, чтобы оценить информативность ШГР ОП, ранее разработанных на европейских популяциях, у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе, и понять потенциальную применимость этого метода в будущем для ранней диагностики ОП.

В результате попытки определить ассоциации между показателями сосудистой ригидности, субклинического АС сонных артерий, кальцификации КА и ШГР ОП, была обнаружена связь ШГР63 с КИ Агатстона и ШГР62 с наличием АСБ. Обнаруженные ассоциации между ШГР ОП и состоянием сосудистой стенки позволяют предположить, что шкалы, вероятно, содержат локусы генов, ответственные как за развитие ОП, так и развитие кальцификации коронарных артерий и формирование АСБ, и могут служить посылом для создания комбинированных шкал, позволяющих одновременно прогнозировать сердечно-сосудистый риск и риск ОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии ассоциаций параметров, отражающих состояние сосудистой стенки, и костной ткани, причем наиболее выраженная связь была обнаружена между кальцификацией КА, каротидным АС и МПК. В то же время СРПВ и ИА, несмотря на наличие разнонаправленной корреляции с МПК, не достигали статистической достоверности. С увеличением продолжительности постменопаузального периода у женщин отмечались более низкая МПК и более высокие значения показателей субклинического АС, сосудистой ригидности (СРПВ) наряду с кальцификацией КА, в то время как динамика ИА не достигала достоверности.

В то время как снижение МПК начиналось после наступления менопаузы, доклинические изменения стенки коронарных и сонных артерий часто обнаруживались и до наступления менопаузы, что возможно связано с доминирующим влиянием других факторов, а не эстрогенов. Помимо связи на доклиническом уровне выявлена связь между ССР, оцененным с помощью SCORE, и риском переломов: почти три четверти женщин с повышенным ССР имеют повышенный абсолютный риск ОПП. У лиц с повышенными ССР и риском переломов чаще встречались кальцификация КА, АСБ и большее их количество, а также повышение показателей сосудистой ригидности.

Маркер костной резорбции CTx, свидетельствующий о скорости костного обмена, достоверно коррелируя с МПК в позвоночнике и ПОБ, из факторов кардиоваскулярного риска достоверно увеличивал шанс выявления только АСБ, в то время как другие показатели не продемонстрировали ассоциаций.

В настоящей работе все три выбранные ШГР показали умеренную, но достоверную корреляционную связь с МПК в позвоночнике, ШБ и ПОБ, которая в дальнейшем подтверждена в линейном регрессионном анализе с коэффициентами детерминации 17-22%, что свидетельствует о наличии предсказательной способности и возможности использования у женщин в пери- и постменопаузе. В результате попытки определить ассоциации между показателями сосудистой ригидности, субклинического АС сонных артерий, кальцификации КА и ШГР ОП, была обнаружена связь ШГР63 с КИ Агатстона и ШГР62 с наличием АСБ. Обнаруженные ассоциации между ШГР ОП и состоянием сосудистой стенки позволяют предположить, что шкалы, вероятно, содержат локусы

генов, ответственные как за развитие ОП, так и развитие кальцификации КА и формирование АСБ. Полученные данные позволяют использовать ШГР для прогнозирования низкой костной массы и могут служить основой в разработке комбинированных шкал для предсказания сочетанной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в пери- и постменопаузе выраженность кальцификации коронарных артерий и каротидного атеросклероза отрицательно коррелируют с минеральной плотностью кости в позвоночнике и в шейке бедра. Шанс выявления низкой костной массы с поправкой на возраст увеличивается в 5,2 раза при повышенных значениях кальциевого индекса Агатстона ≥101 ед., в 2,5 раза при утолщении комплекса интима-медиа >0,9 мм, в 2,1 раза при наличии атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Кальцификация коронарных артерий выступила независимым фактором снижения костной массы во всех измеренных участках скелета, а толщина комплекса интима-медиа и наличие бляшек проявили себя как независимые факторы риска низкой костной массы в шейке бедра.

2. По данным многомерного регрессионного анализа показатели сосудистой ригидности (скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации) не вносили самостоятельного вклада в снижение костной массы.

3. Среди женщин в пери- и постменопаузе с повышенным риском остеопорозных переломов 70% имели повышенный суммарный сердечно-сосудистый риск. Кальцификация коронарных артерий и наличие атеросклеротических бляшек прямо коррелировали с суммарным сердечно-сосудистым риском (SCORE) и риском переломов (FRAX). Показатели сосудистой ригидности не коррелировали с суммарным сердечно-сосудистым риском, в то время как между скоростью распространения пульсовой волны и риском перелома бедра (FRAX) была выявлена слабая прямая связь.

4. Шанс детекции атеросклеротических бляшек с поправкой на возраст при повышенных показателях маркера костной резорбции С-концевого телопептида коллагена 1 типа достоверно увеличивается в 1,9 раза. Ассоциаций между кальциевым индексом Агатстона, показателями сосудистой ригидности и С-концевым телопептидом коллагена 1 типа не выявлено.

5. В результате оценки шкал генетического риска остеопороза, разработанных на европейских популяционных выборках на основе частых вариантов нуклеотидной последовательности, продемонстрирована невысокая, но статистически достоверная ассоциация полигенного риска остеопороза со снижением минеральной плотности кости у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе (шкалы генетического риска

остеопороза объясняют 1,7-5,3% вариабельности значений минеральной плотности кости).

6. Продемонстрирована невысокая, но значимая связь полигенного риска остеопороза с кальцификацией коронарных артерий и наличием атеросклеротических бляшек (шкалы генетического риска остеопороза объясняют соответственно 2,0% и 1,6% вариабельности исследуемых параметров).

7. Разработан алгоритм неинвазивной диагностики сочетанных доклинических проявлений атеросклероза и остеопороза, основанный на оценке сердечно-сосудистого риска и риска переломов с помощью шкал SCORE и FRAX и использовании инструментальных методов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В соответствие с предложенным алгоритмом женщинам с 45 лет в перименопаузе целесообразно проводить определение суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE) и при его повышении ≥1% проводить ультразвуковое исследование сонных артерий. При выявлении атеросклеротических бляшек в сонных артериях рекомендована мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением кальциевого индекса Агатстона для реклассификации кардиоваскулярного риска, и при подтверждении высокого риска - консультация кардиолога для подбора терапевтической тактики.

2. При наличии повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE≥1%), наряду с ультразвуковым исследованием сонных артерий, необходимо проводить оценку риска переломов (FRAX). При выявлении высокого риска основных остеопорозных переломов проводить медикаментозную и немедикаментозную их профилактику. При наличии среднего (неопределенного) риска переломов рекомендована двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для диагностики остеопороза и реклассификации риска переломов. Высокий риск основных остеопорозных переломов является поводом для проведения дуплексного сканирования сонных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий с определением кальциевого индекса Агатстона.

3. Разработанный перекрестный алгоритм сочетанной диагностики доклинических проявлений атеросклероза и остеопороза рекомендуется для использования в лечебных учреждениях на амбулаторном и стационарном этапе, особенно в первичном звене здравоохранения.

4. Шкалы генетического риска, разработанные на европейских популяциях, ввиду доказанной информативности у женщин белой расы, проживающих в Московском регионе, с учетом возраста, наличия постменопаузы и маркера костной резорбции CTx, могут использоваться для оценки риска наличия остеопороза на популяционном уровне у молодых женщин до 40 лет для выявления групп высокого риска переломов и оказания адресной профилактической помощи до манифестации субклинических и клинических проявлений.

СПИСОК СКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
АС	–	атеросклероз
АСБ	–	атеросклеротическая бляшка
ВНП	–	вариант нуклеотидной последовательности
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДРА	–	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИА	–	индекс аугментации
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	–	интерлейкин-1
ИЛ-6	–	интерлейкин-6
ИМТ	–	индекс массы тела
КА	–	коронарная артерия
КИ	–	кальциевый индекс
КИМ	–	комплекс интима-медиа
КТ	–	компьютерная томография
ККТ	–	количественная компьютерная томография
МПК	–	минеральная плотность кости
МСКТ	–	мультиспиральная компьютерная томография
ОП	–	остеопороз
ОПГ (OPG)	–	остеопротегерин
ОПП	–	остеопорозные переломы
ОХС	–	общий холестерин
ОЩФ	–	общая щелочная фосфатаза
ПОБ	–	проксимальный отдел бедра
ПОП	–	поясничный отдел позвоночника
САД	–	систолическое артериальное давление

СРПВ	–	скорость распространения пульсовой волны
СРПВкф	–	скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном фрагменте
СРПВпл	–	скорость распространения пульсовой волны на плече-лодыжечном фрагменте
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ССЗ-АС	–	сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом
ССР	–	сердечно-сосудистый риск
ФНО	–	фактор некроза опухоли
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ШБ	–	шейка бедра
ШГР	–	шкала генетического риска
ЭКГ	–	электрокардиограмма
BMP	–	bone morphogenetic protein (костный морфогенетический белок)
CTx	–	с-концевой телопептид коллагена 1типа
FRAX	–	Fracture risk assessment tool
FRAX_M	–	FRAX_Major osteoporotic fracture (10-летний риск основных остеопорозных переломов)
FRAX_Hip	–	FRAX_Hip fracture (10-летний риск переломов бедра)
GWAS	–	Genome-Wide Association Study (полногеномный поиск ассоциаций)
GWLA	–	Genome-Wide Linkage Analysis (полногеномный анализ сцепления)
RANK	–	receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL	–	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
SCORE	–	Systematic Coronary Risk Evaluation
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	–	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. – 2012. – Т. 11 – № 1 – С.5–10.

2. Лесняк О.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы)/ Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. [и др.] // Травматология и ортопедия России – 2018. – Т. 24 – № 1 – С.155–168.

3. Zengin A. Sex-Specific Associations Between Cardiac Workload, Peripheral Vascular Calcification, and Bone Mineral Density: The Gambian Bone and Muscle Aging Study / Zengin A., Jarjou L.M., Janha R.E. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2021. – Т. 36 – № 2 – С.227–235.

4. Xu X. Calcification of lower extremity arteries is related to the presence of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional observational study / Xu X., Zhang M., Fei Z. [et al.] // Osteoporosis International – 2021. – Т. 32 – № 6 – С.1185–1193.

5. Cui R. The relationship between atherosclerosis and bone mineral density in patients with type 2 diabetes depends on vascular calcifications and sex / Cui R., Sun S.Q., Zhong N. [et al.] // Osteoporosis International – 2020. – Т. 31 – № 6 – С.1135–1143.

6. Коков А.Н. Прогностическая значимость эквивалентной плотности кальциевых депозитов коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом, перенесших коронарное шунтирование: проспективное исследование / Коков А.Н., Масенко В.Л., Барбараш О.Л. // Терапевтический архив – 2022. – Т. 94 – № 4 – С.467–472.

7. Park J. Prognostic value of lower bone mineral density in predicting adverse cardiovascular disease in Asian women / Park J., Yoon Y.E., Kim K.M. [et al.] // Heart – 2021. – Т. 107 – № 13 – С.1040–1046.

8. Zhang Y. Associations between bone mineral density and coronary artery disease: a meta-analysis of cross-sectional studies / Zhang Y., He B., Wang H. [et al.] // Archives of Osteoporosis – 2020. – Т. 15 – № 1.

9. Rodríguez A.J. Associations between hip bone mineral density, aortic calcification and cardiac workload in community-dwelling older Australians / Rodríguez A.J., Scott D., Hodge A. [et al.] // Osteoporosis International – 2017. – Т. 28 – № 7 – С.2239–2245.

10. Mangiafico R.A. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women / Mangiafico R.A., Alagona C., Pennisi P. [et al.] // Osteoporosis International – 2008. – T. 19 – № 1 – C.49–56.

11. Schulz E. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures / Schulz E., Arfai K., Liu X. [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism – 2004. – T. 89 – № 9 – C.4246–4253.

12. Demer L.L. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification / Demer L.L., Tintut Y. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology – 2014. – T. 34 – № 4 – C.715–723.

13. Sage A.P. Regulatory mechanisms in vascular calcification / Sage A.P., Tintut Y., Demer L.L. // Nature Reviews Cardiology – 2010. – T. 7 – № 9 – C.528–536.

14. Rajamannan N.M. Osteocardiology: Endochondral Bone Formation , 2018.

15. Tankó L.B. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women / Tankó L.B., Christiansen C., Cox D.A. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2005. – T. 20 – № 11 – C.1912–1920.

16. Jørgensen L. Bone mineral density in acute stroke patients: Low bone mineral density may predict first stroke in women / Jørgensen L., Engstad T., Jacobsen B.K. // Stroke – 2001. – T. 32 – № 1 – C.47–51.

17. Mishra B.H. Lipidomic architecture shared by subclinical markers of osteoporosis and atherosclerosis: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Mishra B.H., Mishra P.P., Mononen N. [et al.] // Bone – 2020. – T. 131 – C.115160.

18. Hernandez-de Sosa N. Heritability of bone mineral density in a multivariate family-based study. / Hernandez-de Sosa N., Athanasiadis G., Malouf J. [et al.] // Calcified tissue international – 2014. – T. 94 – № 6 – C.590–596.

19. Rivadeneira F. Osteoporosis and Bone Mass Disorders: From Gene Pathways to Treatments / Rivadeneira F., Mäkitie O. // Trends in Endocrinology and Metabolism – 2016. – T. 27 – № 5 – C.262–281.

20. Szulc P. Abdominal aortic calcification: A reappraisal of epidemiological and pathophysiological data / Szulc P. // Bone – 2016. – T. 84 – C.25–37.

21. Uyl D. den (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; A systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis / Uyl D. den, Nurmohamed M.T., Tuyl L.H.D. van [et al.] // Arthritis Research and

Therapy – 2011. – Т. 13 – № 1.

22. Lampropoulos C.E. Osteoporosis - A risk factor for cardiovascular disease? / Lampropoulos C.E., Papaioannou I., D'Cruz D.P. // Nature Reviews Rheumatology – 2012. – Т. 8 – № 10 – С.587–598.

23. Muniyappa R.Osteoporosis and cardiovascular disease in the elderly / R. Muniyappa, S. H. Tella – Elsevier Inc., 2018. Вып. Second Edi– 721–733с.

24. Долженко А. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии / Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. // Альманах клинической медицины – 2016. – Т. 44 – № 4 – С.513–534.

25. Aparicio H.J. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association / H. J. Aparicio, E. J. Benjamin, C. W. Callaway [et al.] – 2021.– 254–743.

26. Roth G.A. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / Roth G.A., Abate D., Abate K.H. [et al.] // The Lancet – 2018. – Т. 392 – № 10159 – С.1736–1788.

27. Концевая А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2018. – Т. 14 – № 2 – С.156–166.

28. Roth G.A. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2020. – Т. 76 – № 25 – С.2982–3021.

29. Vos T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Vos T., Allen C., Arora M. [et al.] // The Lancet – 2016. – Т. 388 – № 10053 – С.1545–1602.

30. Libby P. Atherosclerosis / Libby P., Buring J.E., Badimon L. [et al.] // Nature Reviews Disease Primers – 2019. – Т. 5 – № 1 – С.1–18.

31. Kanis J.A. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (Osteoporosis International, (2019), 30, 1, (3-44), 10.1007/s00198-018-4704-5) / Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R. [et al.] // Osteoporosis International – 2020. – Т. 31 – № 1 – С.209.

32. Tella S.H. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis / Tella S.H., Gallagher J.C. // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology – 2014. – Т. 142 – С.155–170.

33. Soen S. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: Year 2012 revision / Soen S., Fukunaga M., Sugimoto T. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Metabolism – 2013. – Т. 31 – № 3 – С.247–257.

34. United Nations World Population Prospects: The 2015 Revision / United Nations // United Nations Economic and Social Affairs – 2015. – Т. XXXIII – № 2 – С.1–66.

35. Odén A. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010–2040 / Odén A., McCloskey E. V., Kanis J.A. [et al.] // Osteoporosis International – 2015. – Т. 26 – № 9 – С.2243–2248.

36. Alswat K.A. Gender Disparities in Osteoporosis / Alswat K.A. // Journal of Clinical Medicine Research – 2017. – Т. 9 – № 5 – С.382–387.

37. Rinonapoli G. Osteoporosis in men: A review of an underestimated bone condition / Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences – 2021. – Т. 22 – № 4 – С.1–22.

38. Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. [и др.] // Проблемы Эндокринологии – 2017. – Т. 63 – № 6 – С.392–426.

39. Белая Ж.Е. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. [и др.] // Остеопороз и остеопатии – 2021. – Т.24 – № 2 – С.4-47.

40. Recke P. Von der. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality / Recke P. Von der, Hansen M.A., Hassager C. // American Journal of Medicine – 1999. – Т. 106 – № 3 – С.273–278.

41. Kiel D.P. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study / Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A. [et al.]// Calcified Tissue International – 2001. – Т. 68 – № 5 – С.271–276.

42. Tankó L.B. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women / Tankó L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. // Calcified Tissue International – 2003. – Т. 73 – № 1 – С.15–20.

43. Chen S.J. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease / Chen S.J., Lin C.S., Lin C.L. [et al.] // Medicine (United States) – 2015. – Т. 94 – № 27 – С.e1146.

44. Wiklund P. Low bone mineral density is associated with increased risk for myocardial infarction in men and women / Wiklund P., Nordström A., Jansson J.H. [et al.] // Osteoporosis International – 2012. – T. 23 – № 3 – C.963–970.

45. Zhou R. Low Bone Mass is Associated with Stroke in Chinese Postmenopausal Women: The Chongqing Osteoporosis Study / Zhou R., Liu D., Li R. [et al.] // Cell Biochemistry and Biophysics – 2015. – T. 71 – № 3 – C.1695–1701.

46. Avramovski P. Bone strength and arterial stiffness impact on cardiovascular mortality in a general population / Avramovski P., Avramovska M., Sikole A. // Journal of Osteoporosis – 2016. – T. 2016.

47. Zhou R. The association between aortic calcification and fracture risk in postmenopausal women in China: The prospective Chongqing osteoporosis study / Zhou R., Zhou H., Cui M. [et al.] // PLoS ONE – 2014. – T. 9 – № 5 – C.1–6.

48. Bagger Y.Z. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip / Bagger Y.Z., Tankó L.B., Alexandersen P. [et al.] // Journal of Internal Medicine – 2006. – T. 259 – № 6 – C.598–605.

49. Szulc P. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: The MINOS study / Szulc P., Munoz F., Duboeuf F. [et al.] // Osteoporosis International – 2005. – T. 16 – № 10 – C.1184–1192.

50. Chai H. Cardiovascular disease is a risk factor for osteoporosis: a case-control study in Chinese women / Chai H., Li L., Li J. – C.1–14.

51. Veronese N. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2017. – T. 32 – № 5 – C.1126–1135.

52. Galliera E.I. EDITORIAL CHEMOKINES AND BONE REMODELING Institute ofGeneral Pathology , Medical Faculty , University ofMilan , Milan; JIRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi , Milan , Italy / Galliera E.I., Locatii M., Mantovani A.I. [et al.] – 2008. – T. 21 – № 3 – C.485–491.

53. Qiao J.H. Multinucleated giant cells in atherosclerotic plaques of human carotid arteries: Identification of osteoclast-like cells and their specific proteins in artery wall / Qiao J.H., Mishra V., Fishbein M.C. [et al.] // Experimental and Molecular Pathology – 2015. – T. 99 – № 3 – C.654–662.

54. Szekanecz Z. Mechanisms of Inflammatory Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis / Szekanecz Z., Kerekes G., Kardos Z. [et al.] // Current Immunology Reviews – 2015. – T. 12 – № 1 – C.35–46.

55. Ciceri P. Osteonectin (SPARC) Expression in Vascular Calcification: In Vitro and Ex Vivo Studies / Ciceri P., Elli F., Cappelletti L. [et al.] // Calcified Tissue International – 2016. – T. 99 – № 5 – C.472–480.

56. Каштанова Е.В. Кальцификация и атеросклероз коронарных артерий / Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Рагино Ю.И. // Терапевтический архив – 2021. – Т. 93 – № 1 – С.84–86.

57. Laroche M. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease / Laroche M., Pécourneau V., Blain H. [et al.] // Joint Bone Spine – 2017. – T. 84 – № 4 – C.427–432.

58. Bernardi S. Roles and Clinical Applications of OPG and TRAIL as Biomarkers in Cardiovascular Disease / Bernardi S., Bossi F., Toffoli B. [et al.] // BioMed Research International – 2016. – T. 2016.

59. Rochette L. The role of osteoprotegerin and its ligands in vascular function / Rochette L., Meloux A., Rigal E. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences – 2019. – T. 20 – № 3.

60. Montagnana M. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease / Montagnana M., Lippi G., Danese E., Guidi G.C. // Annals of Medicine – 2013. – T. 45 – № 3 – C.254–264.

61. Dutka M. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases / Dutka M., Bobiński R., Wojakowski W. [et al.] // Heart Failure Reviews – 2021. – № 0123456789.

62. Bucay N. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R. [et al.]// Genes and Development – 1998. – T. 12 – № 9 – C.1260–1268.

63. Bjerre M. Osteoprotegerin (OPG) as a biomarker for diabetic cardiovascular complications / Bjerre M. // SpringerPlus – 2013. – T. 2 – № 1 – C.1–6.

64. Özkalaycı F. The role of osteoprotegerin as a cardioprotective versus reactive inflammatory marker: The chicken or the egg paradox / Özkalaycı F., Gülmez Ö., Uğur-Altun B. [et al.] // Balkan Medical Journal – 2018. – T. 35 – № 3 – C.225–232.

65. Jang Y.S. Elevated serum osteoprotegerin levels are associated with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes / Jang Y.S., Young G.S., Choon H.C. // Diabetes Care – 2006. – T. 29 – № 7 – C.1664–1666.

66. Anand D.V. The Relationship Between Plasma Osteoprotegerin Levels and Coronary Artery Calcification in Uncomplicated Type 2 Diabetic Subjects / Anand D.V., Lahiri A., Lim E. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2006. – T. 47 – № 9 – C.1850–1857.

67. Stępień E. Osteoprotegerin as a possible novel predictor of cardiovascular dysfunction / Stępień E. // Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska – 2012. – T. 9 – № 1 – C.82–85.

68. Zauli G. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo / Zauli G., Corallini F., Bossi F. [et al.] // Blood – 2007. – T. 110 – № 2 – C.536–543.

69. Collin-Osdoby P. Receptor Activator of NF-κB and Osteoprotegerin Expression by Human Microvascular Endothelial Cells, Regulation by Inflammatory Cytokines, and Role in Human Osteoclastogenesis / Collin-Osdoby P., Rothe L., Anderson F. [et al.] // Journal of Biological Chemistry – 2001. – T. 276 – № 23 – C.20659–20672.

70. Pedersen S. Osteoprotegerin predicts long-term outcome in patients with st-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / Pedersen S., Mogelvang R., Bjerre M. [et al.] // Cardiology (Switzerland) – 2012. – T. 123 – № 1 – C.31–38.

71. Bjerre M. High osteoprotegerin levels predict MACCE in STEMI patients, but are not associated with myocardial salvage / Bjerre M., Munk K., Sloth A.D. [et al.] // Scandinavian Cardiovascular Journal – 2014. – T. 48 – № 4 – C.209–215.

72. Erkol A. Plasma osteoprotegerin level on admission is associated with no-reflow phenomenon after primary angioplasty and subsequent left ventricular remodeling in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / Erkol A., Oduncu V., Pala S. [et al.] // Atherosclerosis – 2012. – T. 221 – № 1 – C.254–259.

73. Cummings S.R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. [et al.] // Obstetrical and Gynecological Survey – 2009. – T. 64 – № 12 – C.805–807.

74. Morrell N.W. Targeting BMP signalling in cardiovascular disease and anaemia / Morrell N.W., Bloch D.B., Dijke P. Ten [et al.] // Nature Reviews Cardiology – 2016. – T. 13 – № 2 – C.106–120.

75. Hruska K.A. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification / Hruska K.A., Mathew S., Saab G. // Circulation Research – 2005. – T. 97 – № 2 – C.105–114.

76. Scimeca M. Plaque calcification is driven by different mechanisms of mineralization associated with specific cardiovascular risk factors / Scimeca M., Anemona L., Granaglia A. [et

al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases – 2019. – T. 29 – № 12 – C.1330–1336.

77. Simões Sato A.Y. BMP-2 and -4 produced by vascular smooth muscle cells from atherosclerotic lesions induce monocyte chemotaxis through direct BMPRII activation / Simões Sato A.Y., Bub G.L., Campos A.H. // Atherosclerosis – 2014. – T. 235 – № 1 – C.45–55.

78. Malhotra R. Inhibition of bone morphogenetic protein signal transduction prevents the medial vascular calcification associated with matrix gla protein deficiency / Malhotra R., Burke M.F., Martyn T. [et al.] // PLoS ONE – 2015. – T. 10 – № 1 – C.1–21.

79. Derwall M. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling reduces vascular calcification and atherosclerosis / Derwall M., Malhotra R., Lai C.S. [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology – 2012. – T. 32 – № 3 – C.613–622.

80. Li X. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells / Li X., Yang H.Y., Giachelli C.M. // Atherosclerosis – 2008. – T. 199 – № 2 – C.271–277.

81. Ghouleh I. Al Cardiovascular Research Advance Access published September 20, 2012 1 / Ghouleh I. Al, Frazziano G., Rodrigues A.I. [et al.] – 2012. – C.1–31.

82. Shirakawa K. Osteopontin in cardiovascular diseases / Shirakawa K., Sano M. // Biomolecules – 2021. – T. 11 – № 7 – C.1–18.

83. Zhu Z. Plasma osteopontin levels and adverse clinical outcomes after ischemic stroke / Zhu Z., He Y., Shi M. [et al.] // Atherosclerosis – 2021. – T. 332 – № February – C.33–40.

84. Lok Z.S.Y. Osteopontin in Vascular Disease / Lok Z.S.Y., Lyle A.N. // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology – 2019. – T. 39 – № 4 – C.613–622.

85. Wolak T. Osteopontin - A multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease / Wolak T. // Atherosclerosis – 2014. – T. 236 – № 2 – C.327–337.

86. Carbone F. Serum osteopontin levels are upregulated and predict disability after an ischaemic stroke / Carbone F., Vuilleumier N., Burger F. [et al.] // European Journal of Clinical Investigation – 2015. – T. 45 – № 6 – C.579–586.

87. Koshikawa M. Elevated osteopontin levels in patients with peripheral arterial disease / Koshikawa M., Aizawa K., Kasai H. [et al.] // Angiology – 2009. – T. 60 – № 1 – C.42–45.

88. Abdalrhim A.D. Plasma osteopontin levels and adverse cardiovascular outcomes in the peace trial / Abdalrhim A.D., Marroush T.S., Austin E.E. [et al.] // PLoS ONE – 2016. – T. 11 – № 6 – C.1–12.

89. Rosenberg M. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. / Rosenberg M., Zugck C., Nelles M. [et al.] // Circulation. Heart failure – 2008. – T. 1 – № 1 – C.43–49.

90. Tromp J. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / Tromp J., Khan M.A.F., Klip I.T. [et al.] // Journal of the American Heart Association – 2017. – T. 6 – № 4.

91. Minoretti P. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina / Minoretti P., Falcone C., Calcagnino M. [et al.] // European Heart Journal – 2006. – T. 27 – № 7 – C.802–807.

92. D'Amelio P. Cytokines and bone / D'Amelio P. // Cytokines – 2011. – C.385–402.

93. Guder C. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System / Guder C., Gravius S., Burger C. [et al.] // Frontiers in Immunology – 2020. – T. 11 – № January – C.1–19.

94. Akayanagi H.T. Review Osteoimmunology – Bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity / Akayanagi H.T. // Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences – 2020. – T. 96 – № 4 – C.159–169.

95. Komatsu N. Immune-bone interplay in the structural damage in rheumatoid arthritis / N. Komatsu, H. Takayanagi // Clin Exp Immunol – 2018. – T. 194 – № 1 – C.1–8.

96. Redlich K. Inflammatory bone loss: Pathogenesis and therapeutic intervention / Redlich K., Smolen J.S. // Nature Reviews Drug Discovery – 2012. – T. 11 – № 3 – C.234–250.

97. Kany S. Cytokines in inflammatory disease / Kany S., Vollrath J.T., Relja B. // International Journal of Molecular Sciences – 2019. – T. 20 – № 23 – C.1–31.

98. Kaptoge S. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: New prospective study and updated meta-analysis / Kaptoge S., Seshasai S.R.K., Gao P. [et al.] // European Heart Journal – 2014. – T. 35 – № 9.

99. Danesh J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review / Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. [et al.] // PLoS Medicine – 2008. – T. 5 – № 4 – C.0600–0610.

100. Held C. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial / Held C., White H.D., Stewart R.A.H. [et al.] // Journal of the American Heart Association – 2017. – T. 6 – № 10.

101. Qamar A. Effect of interleukin 1β inhibition in cardiovascular disease / Qamar A., Rader D.J. // Current Opinion in Lipidology – 2012. – T. 23 – № 6 – C.548–553.

102. Li P. Drugs for autoimmune inflammatory diseases: From small molecule compounds to anti-TNF biologics / Li P., Zheng Y., Chen X. // Frontiers in Pharmacology – 2017. – T. 8 – № JUL – C.1–12.

103. Silva B.C. Parathyroid hormone: Anabolic and catabolic actions on the skeleton / Silva B.C., Bilezikian J.P. // Current Opinion in Pharmacology – 2015. – T. 22 – C.41–50.

104. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone / Goltzman D. // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America – 2018. – T. 47 – № 4 – C.743–758.

105. Xu Y. Intermittent parathyroid hormone promotes cementogenesis in a PKA- and ERK1/2-dependent manner / Xu Y., Lv C., Zhang J. [et al.] // Journal of Periodontology – 2019. – T. 90 – № 9 – C.1002–1013.

106. Chen Y.J. Intermittent parathyroid hormone improve bone microarchitecture of the mandible and femoral head in ovariectomized rats / Chen Y.J., Wang S.P., Cheng F.C. [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders – 2017. – T. 18 – № 1 – C.1–8.

107. Li J.Y. IL-17 Receptor Signaling in Osteoblasts/Osteocytes Mediates PTH-Induced Bone Loss and Enhances Osteocytic RANKL Production / Li J.Y., Yu M., Tyagi A.M. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2019. – T. 34 – № 2 – C.349–360.

108. Gruson D. PTH and cardiovascular risk / Gruson D. // Annales d'Endocrinologie – 2021. – T. 82 – № 3–4 – C.149–150.

109. Li M. Relationship between intact parathyroid hormone and all-cause death, cardiovascular events, and ectopic calcification in patients with diabetic kidney disease: A retrospective study / Li M., Cheng J., Zhao J. [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice – 2021. – T. 177 – C.108926.

110. Shardlow A. Associations of fibroblast growth factor 23, Vitamin D and parathyroid hormone with 5-year outcomes in a prospective primary care cohort of people with chronic kidney disease stage 3 / Shardlow A., McIntyre N.J., Fluck R.J. [et al.] // BMJ Open – 2017. – T. 7 – № 8 – C.1–12.

111. Seiler-Mussler S. Association of nonoxidized parathyroid hormone with cardiovascular and kidney disease outcomes in chronic kidney disease / Seiler-Mussler S., Limbach A.S., Emrich I.E. [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology – 2018. – T. 13 – № 4 – C.569–576.

112. Delaissé J.M. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities / Delaissé J.M., Andersen T.L., Engsig M.T. [et al.] // Microscopy Research and Technique – 2003. – T. 61 – № 6 – C.504–513.

113. Dai R. Cathepsin K: The Action in and Beyond Bone / Dai R., Wu Z., Chu H.Y. [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology – 2020. – T. 8 – № June – C.1–13.

114. Whitty C. The regulation of sclerostin by cathepsin K in periodontal ligament cells / Whitty C., Wardale R.J., Henson F.M.D. // Biochemical and Biophysical Research Communications – 2018. – T. 503 – № 2 – C.550–555.

115. Lutgens E. Disruption of the Cathepsin K gene reduces atherosclerosis progression and induces plaque fibrosis but accelerates macrophage foam cell formation / Lutgens E., Lutgens S.P.M., Faber B.C.G. [et al.] // Circulation – 2006. – T. 113 – № 1 – C.98–107.

116. Szekanecz Z. Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis / Szekanecz Z., Raterman H.G., Pethő Z. [et al.] // Arthritis Research & Therapy – 2019. – T. 21 – № 1 – C.1–10.

117. Mazziotti G. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure / Mazziotti G., Baracca M., Doga M. [et al.] // European Journal of Endocrinology – 2012. – T. 167 – № 6 – C.865–872.

118. Wang Y. Associations between bone mineral density in different measurement locations and coronary artery disease: a cross-sectional study / Wang Y., Wang R., Liu Y. [et al.] // Archives of Osteoporosis – 2021. – T. 16 – № 1.

119. Ye C. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis / Ye C., Xu M., Wang S. [et al.] // PLoS ONE – 2016. – T. 11 – № 5 – C.1–18.

120. Khandkar C. Low bone mineral density and coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis / Khandkar C., Vaidya K., Karimi Galougahi K. [et al.] // IJC Heart and Vasculature – 2021. – T. 37 – № October – C.100891.

121. Ahmadi N. The relation of low levels of bone mineral density with coronary artery calcium and mortality / Ahmadi N., Mao S.S., Hajsadeghi F. [et al.] // Osteoporosis International – 2018. – T. 29 – № 7 – C.1609–1616.

122. Nakama C. Cross-sectional association of bone mineral density with coronary artery calcification in an international multi-ethnic population-based cohort of men aged 40–49: ERA JUMP study / Nakama C., Kadowaki T., Choo J. [et al.] // IJC Heart and Vasculature – 2020. –

Т. 30 – С.100618.

123. Alissa E.M. Bone mineral density and cardiovascular risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease / Alissa E.M., Alnahdi W.A., Alama N. [et al.] // BoneKEy Reports – 2015. – Т. 4 – № September – С.1–7.

124. Yoon Y.E. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease With Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women: Registry for the Women Health Cohort for the BBC Study / Yoon Y.E., Kim K.M., Han J.S. [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging – 2019. – Т. 12 – № 7 – С.1202–1211.

125. Lewis J.R. Association Between Abdominal Aortic Calcification, Bone Mineral Density, and Fracture in Older Women / Lewis J.R., Eggermont C.J., Schousboe J.T. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2019. – Т. 34 – № 11 – С.2052–2060.

126. Барбараш О.Л. Связь нарушений липидного, фосфорно-кальциевого обмена, степени поражения коронарных артерий и остеопении у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В. [и др.] // Креативная кардиология – 2016. – Т. 10 – № 2 – С.117–127.

127. Болотнова Т.В. Остеопороз и кардиоваскулярная патология: особенности сочетанного течения / Болотнова Т.В., Платицына Н.Г., Кусливая О.Н. [и др.] // Вестник ТюмГУ. Медико-биологические науки – 2013. – Т. 6 – С.166–173.

128. Бланкова З.Н. Кальциноз коронарных артерий и аорты у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и сниженной минеральной плотностью костной ткани / Бланкова З.Н., Самсонова Н.С., Баринова И.В. [и др.] // Кардиологический вестник – 2018. – Т. 13 – № 1 – С.23-29.

129. Дудинская Е.Н. Взаимосвязь минеральной плотности кости с параметрами доклинического атеросклероза у женщин среднего возраста / Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В. [и др.] // Остеопороз и остеопатии – 2021. – Т. 23 – № 4 – С.13–18.

130. Алиханова Н.А. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе / Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – Т. 15 – №2 – С.51–56.

131. Värri M. Carotid intima-media thickness and calcification in relation to bone mineral density in postmenopausal women - The OSTPRE-BBA study / Värri M., Tuomainen T.P., Honkanen R. [et al.] // Maturitas – 2014. – Т. 78 – № 4 – С.304–309.

132. Hamada M. Decreased bone mineral density and osteoporotic fractures are associated with the development of echogenic plaques in the carotid arteries over a 10-year follow-up period: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study / Hamada M., Kajita E., Tamaki J. [et al.] // Maturitas – 2020. – T. 131 – № October 2019 – C.40–47.

133. Campos-Staffico A.M. Lower bone mass is associated with subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and carotid thickness in the very elderly / Campos-Staffico A.M., Freitas W.M., Carvalho L.S.F. [et al.] // Atherosclerosis – 2020. – T. 292 – C.70–74.

134. Tamaki J. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. / Tamaki J., Iki M., Hirano Y. [et al.] // Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA – 2009. – T. 20 – № 1 – C.53–60.

135. Värri M. Metabolite profiling of osteoporosis and atherosclerosis in postmenopausal women: A cross-sectional study / Värri M., Niskanen L., Tuomainen T.P. [et al.] // Vascular Health and Risk Management – 2020. – T. 16 – C.515–524.

136. Jaalkhorol M. Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study / Jaalkhorol M., Fujita Y., Kouda K. [et al.] // Maturitas – 2019. – T. 119 – № August 2018 – C.39–45.

137. Giallauria F. Arterial stiffness and bone demineralization: The Baltimore longitudinal study of aging / Giallauria F., Ling S.M., Schreiber C. [et al.] // American Journal of Hypertension – 2011. – T. 24 – № 9 – C.970–975.

138. Jiang Y. Low bone mineral density is not associated with subclinical atherosclerosis: A population-based study in Rural China / Jiang Y., Fan Z., Wang Y. [et al.] // Cardiology (Switzerland) – 2018. – T. 141 – № 2 – C.78–87.

139. Marcovitz P.A. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease / Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. [et al.] // American Journal of Cardiology – 2005. – T. 96 – № 8 – C.1059–1063.

140. Visseren F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / Visseren F.L.J., MacH F., Smulders Y.M. [et al.] // European Heart Journal – 2021. – T. 42 – № 34 – C.3227–3337.

141. Barzilay J.I. The associations of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease with hip

fracture risk and bone mineral density in elderly adults / Barzilay J.I., Buzkova P., Cauley J.A. [et al.] // Osteoporosis International – 2018. – Т. 29 – № 10 – С.2219–2230.

142. Cozadd A. Fracture Risk Assessment: An Update / Cozadd A., Schroder L., Switzer J. // Journal of Bone and Joint Surgery – 2021. – Т. Publish Ah.

143. Kanis J.A. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK / Kanis J.A., Johnell O., Oden A. [et al.] // Osteoporosis International – 2008. – Т. 19 – № 4 – С.385–397.

144. Makovey J. High osteoporotic fracture risk and CVD risk co-exist in postmenopausal women / Makovey J., Macara M., Chen J.S. [et al.] // Bone – 2013. – Т. 52 – № 1 – С.120–125.

145. Kawińska-Hamala A. Correlations between 10-year risk of death from cardiovascular diseases. / Kawińska-Hamala A., Kawiński A., Stanek K. [et al.] // Endokrynologia Polska – 2017. – Т. 68 4 – С.390–397.

146. Popovic M.R. Correlation between total cardiovascular risk and bone density in postmenopausal women / Popovic M.R., Tasić I., Dimić A. [et al.] // Central European Journal of Medicine – 2011. – Т. 6 – № 6 – С.795–803.

147. Мягкова М.А. Ассоциации 10-летней вероятности остеопорозных переломов с суммарным сердечно-сосудистым риском и сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, среди городского и сельского населения / Мягкова М.А., Скрипникова И.А., Шальнова С.А. [и др.] // Профилактическая медицина – 2021. – Т. 24 – № 6 – С.18–27.

148. Miyoshi T. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio–ankle vascular index / Miyoshi T., Ito H. // Journal of Cardiology – 2021. – Т. 78 – № 6 – С.493–501.

149. Кобалава Ж.Д. Неинвазивные методы исследования сосудистого русла в клинической практике / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В// Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2009. – Т. 8 – № 4 – С.5–7.

150. Soni M. The Use of Subclinical Atherosclerosis Imaging to Guide Preventive Cardiology Management / Soni M., Ambrosino M., Jacoby D.S. // Current Cardiology Reports – 2021. – Т. 23 – № 6 – С.1–9.

151. Chirinos J.A. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review / Chirinos J.A., Segers P., Hughes T. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2019. – Т. 74 – № 9 – С.1237–1263.

152. Lee H.Y. Aging and arterial stiffness / Lee H.Y., Oh B.H. // Circulation Journal – 2010. –

Т. 74 – № 11 – С.2257–2262.

153. Cavalcante J.L. Aortic stiffness: Current understanding and future directions / Cavalcante J.L., Lima J.A.C., Redheuil A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2011. – Т. 57 – № 14 – С.1511–1522.

154. Vlachopoulos C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis / Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. // Journal of the American College of Cardiology – 2010. – Т. 55 – № 13 – С.1318–1327.

155. Ohkuma T. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease An Individual Participant Data Meta-Analysis / Ohkuma T., Ninomiya T., Tomiyama H. [et al.] // Hypertension – 2017. – Т. 69 – № 6 – С.1045–1052.

156. Weber T. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure / Weber T., Chirinos J.A. // European Heart Journal – 2018. – Т. 39 – № 43 – С.3847–3854.

157. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Bortel L. Van [et al.] // European Heart Journal – 2006. – Т. 27 – № 21 – С.2588–2605.

158. Kim H.L. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis / Kim H.L., Kim S.H. // Frontiers in Cardiovascular Medicine – 2019. – Т. 6 – № April – С.1–13.

159. Рудченко И.В. Современные методы диагностики доклинического атеросклероза / Рудченко И.В., Тыренко В.В., Кольцов А.В. [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова – 2016. – Т.3. – С.99–104.

160. Mancia G. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.] // European Heart Journal – 2013. – Т. 34 – № 28 – С.2159–2219.

161. Milan A. Current assessment of pulse wave velocity: Comprehensive review of validation studies / Milan A., Zocaro G., Leone D. [et al.] // Journal of Hypertension – 2019. – Т. 37 – № 8 – С.1547–1557.

162. Mitchell G.F. Arterial stiffness and cardiovascular events: The framingham heart study / Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. [et al.] // Circulation – 2010. – Т. 121 – № 4 – С.505–511.

163. Hansen T.W. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in

the general population / Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. [et al.] // Circulation – 2006. – Т. 113 – № 5 – С.664–670.

164. Kim H.L. Prediction of cardiovascular events using brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensive patients / Kim H.L., Lim W.H., Seo J. Bin [et al.] // Journal of Clinical Hypertension – 2020. – Т. 22 – № 9 – С.1659–1665.

165. Pereira T. Aortic stiffness is an independent predictor of stroke in hypertensive patients / Pereira T., Maldonado J., Pereira L. [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia – 2013. – Т. 100 – № 5 – С.437–443.

166. Katakami N. Clinical utility of brachial-ankle pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events in diabetic patients / Katakami N., Osonoi T., Takahara M. [et al.] // Cardiovascular Diabetology – 2014. – Т. 13 – № 1 – С.1–11.

167. Kim J.M. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: The REBOUND study / Kim J.M., Kim S.S., Kim I.J. [et al.] // Cardiovascular Diabetology – 2020. – Т. 19 – № 1 – С.1–9.

168. Tomiyama H. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome / Tomiyama H., Koji Y., Yambe M. [et al.] // Circulation Journal – 2005. – Т. 69 – № 7 – С.815–822.

169. Ki Y.J. Predictive value of brachial-ankle pulse wave velocity for long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in a Korean cohort / Ki Y.J., Choi D.H., Lee Y.M. [et al.] // International Journal of Cardiology – 2014. – Т. 175 – № 3 – С.554–559.

170. Hametner B. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Events and Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Comparison of Invasive Measurements and Noninvasive Estimates / Hametner B., Wassertheurer S., Mayer C.C. [et al.] // Hypertension – 2021. – № February – С.571–581.

171. Илюхин О.В. Скорость пульсовой волны как маркер риска сердечнососудистых осложнений у больных стабильной ишемической болезнью сердца / Илюхин О.В., Илюхина М.В., Тарасов Д.Л. [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2013. – Т. 5 – № 103 – С.12–17.

172. Ahn K.T. Brachial-ankle PWV for predicting clinical outcomes in patients with acute stroke / Ahn K.T., Jeong J.O., Jin S.A. [et al.] // Blood Pressure – 2017. – Т. 26 – № 4 – С.204–210.

173. Kim J. Brachial-ankle pulse wave velocity for predicting functional outcome in acute stroke / Kim J., Song T.J., Kim E.H. [et al.] // Stroke – 2014. – Т. 45 – № 8 – С.2305–2310.

174. Xuan Z. Brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index are complementary tools for transcranial Doppler ultrasonography in early diagnosis of intracranial arterial stenosis/occlusion in patients with acute ischemic stroke / Xuan Z., Zhou J., Yi L., Zhang Q. [et al.] // Journal of the Neurological Sciences – 2015. – Т. 359 – № 1–2 – С.328–334.

175. Townsend R.R. Arterial Stiffness in CKD: A Review / Townsend R.R. // American Journal of Kidney Diseases – 2019. – Т. 73 – № 2 – С.240–247.

176. Sigrist M.K. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease / Sigrist M.K., Taal M.W., Bungay P. [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology – 2007. – Т. 2 – № 6 – С.1241–1248.

177. Meguro T. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure / Meguro T., Nagatomo Y., Nagae A. [et al.] // Circulation Journal – 2009. – Т. 73 – № 4 – С.673–680.

178. Zhou J. New indices of arterial stiffness correlate with disease severity and mid-term prognosis in acute decompensated heart failure / Zhou J., Wang Y., Feng Y. [et al.] // Internal and Emergency Medicine – 2021. – Т. 16 – № 3 – С.661–668.

179. Williams B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B, Mancia G, Spiering W [et al.] // Eur Heart J. – 2018.– Т. 39 – № 33 – С.3021-3104

180. Umemura S. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019) / Umemura S., Arima H., Arima S. [et al.] // Hypertension Research – 2019. – Т. 42 – № 9 – С.1235–1481.

181. Бойцов С.А. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2012. – Т. 11 – № 3 – С.82–86.

182. Papageorgiou N. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? / Papageorgiou N., Briasoulis A., Androulakis E. [et al.] // Current Cardiology Reviews – 2017. – Т. 13 – № 1 – С.47–55.

183. Ahmadi A. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review / Ahmadi A., Argulian E., Leipsic J. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2019. – Т. 74 – № 12 – С.1608–1617.

184. Ершова А.И. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста / Ершова А.И.,

Мешков А.Н., Деев А.Д. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2018. – Т. 17 – № 4 – С.34–39.

185. Willeit P. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients / Willeit P., Tschiderer L., Allara E [et al.] // Circulation – 2020. – Т. 142 – № 7 – С.621–642.

186. Greenland P. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary: A report of the American College of cardiology foundation/American Heart association task force on practice guidelines / Greenland P., Alpert J.S., Beller G.A. [et al.] // Circulation – 2010. – Т. 122 – № 25 – С.2748–2764.

187. Piepoli M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. [et al.] // European Heart Journal – 2016. – Т. 37 – № 29 – С.2315–2381.

188. Goff D.C. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines / Goff D.C., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. [et al.] // Circulation – 2014. – Т. 129 – № 25 SUPPL. 1.

189. Inaba Y. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis / Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. // Atherosclerosis – 2012. – Т. 220 – № 1 – С.128–133.

190. Polak J.F. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. / Polak J.F., Szklo M., Kronmal R.A. [et al.] // Journal of the American Heart Association – 2013. – Т. 2 – № 2 – С.1–11.

191. Ibanez B. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8 / Ibanez B., Fernández-Ortiz A., Fernández-Friera L. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2021. – Т. 78 – № 2 – С.156–179.

192. Haberl R. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: Results of 1,764 patients / Haberl R., Becker A., Leber A., Knez A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2001. – Т. 37 – № 2 – С.451–457.

193. Okwuosa T.M. Distribution of coronary artery calcium scores by framingham 10-year risk strata in the MESA (multi-ethnic study of atherosclerosis): Potential implications for coronary risk assessment / Okwuosa T.M., Greenland P., Ning H. [et al.] // Journal of the American

College of Cardiology – 2011. – Т. 57 – № 18 – С.1838–1845.

194. Arnett D.K. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2019. – Т. 74 – № 10 – С.e177–e232.

195. Blaha M. Absence of Coronary Artery Calcification and All-Cause Mortality / Blaha M., Budoff M.J., Shaw L.J., Khosa F. [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging – 2009. – Т. 2 – № 6 – С.692–700.

196. Shaw L.J. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: Observations from the CAC Consortium / Shaw L.J., Min J.K., Nasir K. [et al.] // European Heart Journal – 2018. – Т. 39 – № 41 – С.3727–3735.

197. Lehmann N. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: Result of the hnr study (heinz nixdorf recall) / Lehmann N., Erbel R., Mahabadi A.A. [et al.] // Circulation – 2018. – Т. 137 – № 7 – С.665–679.

198. Cho Y.K. Usefulness of baseline statin therapy in nonobstructive coronary artery disease by coronary computed tomographic angiography: From the CONFIRM (COronary CT Angiography EvaluatioN for Clinical Outcomes: An InteRnational Multicenter) study / Cho Y.K., Nam C.W., Koo B.K. [et al.] // PLoS ONE – 2018. – Т. 13 – № 12 – С.1–12.

199. Fernández-Friera L. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors / Fernández-Friera L., Fuster V., López-Melgar B. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology – 2017. – Т. 70 – № 24 – С.2979–2991.

200. Adams J.E. DXA in Adults and Children / Adams J. // Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Seventh Edition – 2009. – Т. 12 – С.151–158.

201. Adams J.E. Quantitative Computed Tomography in Children and Adults / Adams J.E. // Eur J Radiol – 2009 Т. 71 – № 3 – С.415-424.

202. ISCD Official Positions Adult ISCD 2019 / ISCD // Psychology Applied to Work: An Introduction to Industrial and Organizational Psychology, Tenth Edition Paul – 2019. – С.1–34.

203. Majumdar S. Magnetic Resonance Imaging of Trabecular Bone Structure / Majumdar S. // Topics in Magnetic Resonance Imaging – 2002. – Т. 13 – С.323–334.

204. Olszynski W.P. Multisite quantitative ultrasound for the prediction of fractures over 5 years of follow-up: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study / Olszynski W.P., Brown J.P.,

Adachi J.D. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2013. – Т. 28 – № 9 – С.2027–2034.

205. Kanis J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report / Kanis J.A., Kanis J.A. // Osteoporosis International – 1994. – Т. 4 – № 6 – С.368–381.

206. Engelke K. Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis. / Engelke K., Glüer C.C. // Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA – 2006. – Т. 17 – № 9 – С.1283–1292.

207. Sanders K.M. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? / Sanders K.M., Nicholson G.C., Watts J.J. [et al.] // Bone – 2006. – Т. 38 – № 5 – С.694–700.

208. Петряйкин А.В. Количественная компьютерная томография, современные данные. Обзор / Петряйкин А.В., Скрипникова И.А. // Медицинская визуализация – 2021. – Т. 25 – № 4 – С.134–146.

209. Лесняк О.М. Диагностика, лечение и профилактика остеопороза в общей врачебной практике. Клинические рекомендации / Лесняк О.М., Торопцова Н.В. // Российский семейный врач – 2014. – Т. 18 – № 4 – С.4.

210. Wade M.J. Epistasis, complex traits, and mapping genes / Wade M.J. // Genetica – 2001. – Т. 112 – С.59–69.

211. Basel D. Osteogenesis imperfecta: Recent findings shed new light on this once well-understood condition / Basel D., Steiner R.D. // Genetics in Medicine – 2009. – Т. 11 – № 6 – С.375–385.

212. Sosa N.H. De Heritability of bone mineral density in a multivariate family-based study / Sosa N.H. De, Athanasiadis G., Malouf J. [et al.] // Calcified Tissue International – 2014. – Т. 94 – № 6 – С.590–596.

213. Mitchell B.D. The genetics of bone loss: Challenges and prospects / Mitchell B.D., Yerges-Armstrong L.M. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism – 2011. – Т. 96 – № 5 – С.1258–1268.

214. Liu C.T. Heritability of prevalent vertebral fracture and volumetric bone mineral density and geometry at the lumbar spine in three generations of the framingham study / Liu C.T., Karasik D., Zhou Y. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2012. – Т. 27 – № 4 –

C.954–958.

215. Lee Y.H. Meta-analysis of genome-wide linkage studies for bone mineral density / Lee Y.H., Rho Y.H., Choi S.J. [et al.] // Journal of Human Genetics – 2006. – T. 51 – № 5 – C.480–486.

216. Ioannidis J.P. Meta-analysis of genome-wide scans provides evidence for sex- and site-specific regulation of bone mass / Ioannidis J.P., Ng M.Y., Sham P.C. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2007. – T. 22 – № 2 – C.173–183.

217. Patnala R. Candidate gene association studies: A comprehensive guide to useful in silico tools / Patnala R., Clements J., Batra J. // BMC Genetics – 2013. – T. 14.

218. Richards J.B. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture / Richards J.B., Kavvoura F.K., Rivadeneira F. [et al.] // Ann Intern Med – 2009. – T. 151 – № 8 – C.528–537.

219. Kiel D.P. Genome-wide association with bone mass and geometry in the framingham heart study / Kiel D.P., Demissie S., Dupuis J. [et al.] // BMC Medical Genetics – 2007. – T. 8 – № SUPPL. 1 – C.1–13.

220. Richards J. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study / Richards J., Rivadeneira F., Inouye M. [et al.] // The Lancet – 2008. – T. 371 – № 9623 – C.1505–1512.

221. Styrkarsdottir U. Multiple Genetic Loci for Bone Mineral Density and Fractures / Styrkarsdottir U., Halldorsson B. V., Gretarsdottir S. [et al.] // New England Journal of Medicine – 2008. – T. 358 – № 22 – C.2355–2365.

222. Timpson N.J. Common variants in the region around Osterix are associated with bone mineral density and growth in childhood / Timpson N.J., Tobias J.H., Richards J.B. [et al.] // Human Molecular Genetics – 2009. – T. 18 – № 8 – C.1510–1517.

223. Rivadeneira F. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies / Rivadeneira F., Styrkársdottir U., Estrada K. [et al.] // Nature Genetics – 2009. – T. 41 – № 11 – C.1199–1206.

224. Xiong D.H. Genome-wide Association and Follow-Up Replication Studies Identified ADAMTS18 and TGFBR3 as Bone Mass Candidate Genes in Different Ethnic Groups / Xiong D.H., Liu X.G., Guo Y.F. [et al.] // American Journal of Human Genetics – 2009. – T. 84 – № 3 – C.388–398.

225. Karasik D. Refined QTLs of osteoporosis-related traits by linkage analysis with genome-

wide SNPs: Framingham SHARe / Karasik D., Dupuis J., Cho K. [et al.] // Bone – 2010. – T. 46 – № 4 – C.1114–1121.

226. Guo Y. Genome-wide association study identifies ALDH7A1 as a novel susceptibility gene for osteoporosis / Guo Y., Tan L.J., Lei S.F. [et al.] // PLoS Genetics – 2010. – T. 6 – № 1.

227. Kung A.W.C. Association of JAG1 with Bone Mineral Density and Osteoporotic Fractures: A Genome-wide Association Study and Follow-up Replication Studies / Kung A.W.C., Xiao S.M., Cherny S. [et al.] // American Journal of Human Genetics – 2010. – T. 86 – № 2 – C.229–239.

228. Hsu Y.H. An integration of genome-wide association study and gene expression profiling to prioritize the discovery of novel susceptibility loci for osteoporosis-related traits / Hsu Y.H., Zillikens M.C., Wilson S.G. [et al.] // PLoS Genetics – 2010. – T. 6 – № 6 – C.1–16.

229. Koller D.L. Genome-wide association study of bone mineral density in premenopausal European-American Women and replication in African-American women / Koller D.L., Ichikawa S., Lai D. [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism – 2010. – T. 95 – № 4 – C.1802–1809.

230. Duncan E.L. Genome-wide association study using extreme truncate selection identifies novel genes affecting bone mineral density and fracture risk / Duncan E.L., Danoy P., Kemp J.P. [et al.] // PLoS Genetics – 2011. – T. 7 – № 4 – C.1–19.

231. Estrada K. Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture / Estrada K., Styrkarsdottir U., Evangelou E. [et al.] // Nature Genetics – 2012. – T. 44 – № 5 – C.491–501.

232. Zheng H.F. WNT16 influences bone mineral density, cortical bone thickness, bone strength, and osteoporotic fracture risk / Zheng H.F., Tobias J.H., Duncan E. [et al.] // PLoS Genetics – 2012. – T. 8 – № 7.

233. Medina-Gomez C. Meta-analysis of genome-wide scans for total body BMD in children and adults reveals allelic heterogeneity and age-specific effects at the WNT16 locus / Medina-Gomez C., Kemp J.P., Estrada K. [et al.] // PLoS Genetics – 2012. – T. 8 – № 7.

234. Paternoster L. Genetic Determinants of Trabecular and Cortical Volumetric Bone Mineral Densities and Bone Microstructure / Paternoster L., Lorentzon M., Lehtimäki T. [et al.] // PLoS Genetics – 2013. – T. 9 – № 2.

235. Koller D.L. Meta-analysis of genome-wide studies identifies WNT16 and ESR1 SNPs associated with bone mineral density in premenopausal women / Koller D.L., Zheng H.F.,

Karasik D. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2013. – Т. 28 – № 3 – С.547–558.
236. Zhang L. Multistage genome-wide association meta-analyses identified two new loci for bone mineral density / Zhang L., Choi H.J., Estrada K. [et al.] // Human Molecular Genetics – 2014. – Т. 23 – № 7 – С.1923–1933.
237. Moayyeri A. Genetic determinants of heel bone properties: Genome-wide association meta-analysis and replication in the GEFOS/GENOMOS consortium / Moayyeri A., Hsu Y.H., Karasik D. [et al.] // Human Molecular Genetics – 2014. – Т. 23 – № 11 – С.3054–3068.
238. Chesi A. A trans-ethnic genome-wide association study identifies gender-specific loci influencing pediatric aBMD and BMC at the distal radius / Chesi A., Mitchell J.A., Kalkwarf H.J. [et al.] // Human Molecular Genetics – 2015. – Т. 24 – № 17 – С.5053–5059.
239. Mullin B.H. Genome-wide association study using family-based cohorts identifies the WLS and CCDC170/ESR1 loci as associated with bone mineral density / Mullin B.H., Walsh J.P., Zheng H.F. [et al.] // BMC Genomics – 2016. – Т. 17 – № 1 – С.1–11.
240. Mullin B.H. Genome-wide association study meta-analysis for quantitative ultrasound parameters of bone identifies five novel loci for broadband ultrasound attenuation / Mullin B.H., Zhao J.H., Brown S.J. [et al.] // Human Molecular Genetics – 2017. – Т. 26 – № 14 – С.2791–2802.
241. Kemp J.P. Identification of 153 new loci associated with heel bone mineral density and functional involvement of GPC6 in osteoporosis / Kemp J.P., Morris J.A., Medina-Gomez C. [et al.] // Nature Genetics – 2017. – Т. 49 – № 10 – С.1468–1475.
242. Uyl D. den (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; A systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis / Uyl D. den, Nurmohamed M.T., Tuyl L.H. van [et al.] // Arthritis Research and Therapy – 2011. – Т. 13 – № 1.
243. Uitterlinden A.G. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis / Uitterlinden A.G., Ralston S.H., Brandi M.L. [et al.] // Annals of Internal Medicine – 2006 – Т. 145 – № 4 – С.255–264.
244. Zhang L. Associations between VDR Gene Polymorphisms and Osteoporosis Risk and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A systematic review and Meta-Analysis / Zhang L., Yin X. [et al.] // Scientific Reports – 2018. – Т. 8 – № 1 – С.1–16.
245. Lu S. The associations between the polymorphisms of Vitamin D receptor and coronary artery disease / Lu S., Guo S., Hu F. [et al.] // Medicine (United States) – 2016. – Т. 95 – № 21

– С.1–9.

246. Ioannidis J.P.A. Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density and fracture risk in women: A meta-analysis / Ioannidis J.P.A., Stavrou I., Trikalinos T.A. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2002. – Т. 17 – № 11 – С.2048–2060.

247. Маслова К.А. Полиморфизмы генов эстрогеновых рецепторов α и β при постменопаузальном остеопорозе / Маслова К.А., Крылов М.Ю., Торопцова Н.В. [и др.] // Научно-практическая ревматология – 2008. – №3 –С.16-22.

248. Kung A.W. T-1213C polymorphism of estrogen receptor beta is associated with low bone mineral density and osteoporotic fractures / Kung A.W., Lai B.M., Ng M.Y. [et al.] // Bone – 2006. – Т. 39 – № 5 – С.1097–1106.

249. Zhu H. Associations between ERα/β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis / Zhu H., Jiang J., Wang Q. [et al.] // BMC Endocrine Disorders – 2018. – Т. 18 – № 1 – С.1–16.

250. Wei C.D. Meta-analysis of the association of the Rs2234693 and Rs9340799 polymorphisms of estrogen receptor alpha gene with coronary heart disease risk in Chinese Han population / Wei C.D., Zheng H.Y., Wu W. [et al.] // International Journal of Medical Sciences – 2013. – Т. 10 – № 4 – С.457–466.

251. Ding J. Estrogen receptor α gene PvuII polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis of 21 studies / Ding J., Xu H., Yin X. [et al.] // Journal of Zhejiang University: Science B – 2014. – Т. 15 – № 3 – С.243–255.

252. Moradifard S. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research / Moradifard S., Hoseinbeyki M., Emam M.M. [et al.] // Mutation Research - Reviews in Mutation Research – 2020. – Т. 786 – С.108339.

253. Vafaie F. Collagenase-resistant collagen promotes mouse aging and vascular cell senescence / Vafaie F., Yin H., O'Neil C. [et al.] // Aging Cell – 2014. – Т. 13 – № 1 – С.121–130.

254. Langdahl B.L. Large-scale analysis of association between polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene (TGFB1) and osteoporosis: The GENOMOS study / Langdahl B.L., Uitterlinden A.G., Ralston S.H. [et al.] // Bone – 2008. – Т. 42 – № 5 – С.969–981.

255. Najar R.A. Association of transforming growth factor-β1 gene polymorphisms with genetic susceptibility to acute myocardial infarction / Najar R.A., Ghaderian S.M.H., Panah A.S.T. // American Journal of the Medical Sciences – 2011. – T. 342 – № 5 – C.365–370.

256. Lu Y. TGFB1 genetic polymorphisms and coronary heart disease risk: a meta-analysis / Lu Y., Boer J.M.A., Barsova R.M. [et al.] // BMC Medical Genetics – 2012. – T. 13 – C.1–9.

257. Canto-Cetina T. Polymorphism of LRP5, but not of TNFRSF11B, is associated with a decrease in bone mineral density in postmenopausal maya-mestizo women / Canto-Cetina T., Polanco Reyes L., González Herrera L. [et al.] // American Journal of Human Biology – 2013. – T. 25 – № 6 – C.713–718.

258. Yi J. Genetic analysis of the relationship between bone mineral density and low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene polymorphisms / Yi J., Cai Y., Yao Z. [et al.] // PLoS ONE – 2013. – T. 8 – № 12 – C.1–11.

259. Meurs J.B.J. Van Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis / Meurs J.B.J. Van, Trikalinos T.A., Ralston S.H. [et al.] // JAMA - Journal of the American Medical Association – 2008. – T. 299 – № 11 – C.1277–1290.

260. Xu Y. Functional analysis LRP6 novel mutations in patients with coronary artery disease / Xu Y., Gong W., Peng J. [et al.] // PLoS ONE – 2014. – T. 9 – № 1.

261. Sarzani R. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant / Sarzani R., Salvi F., Bordicchia M. [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases – 2011. – T. 21 – № 2 – C.150–156.

262. Garnero P. Association between a functional interleukin-6 gene polymorphism and peak bone mineral density and postmenopausal bone loss in women: The OFELY study / Garnero P., Borel O., Sornay-Rendu E. [et al.] // Bone – 2002. – T. 31 – № 1 – C.43–50.

263. Humphries S.E. The interleukin-6 - 174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men / Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S. [et al.] // European Heart Journal – 2001. – T. 22 – № 24 – C.2243–2252.

264. Kim S.K. Correction: Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture / Kim S.K. // PLoS ONE – 2019. – T. 14 – № 3 – C.213962.

265. Ho-Le T.P. Prediction of Bone Mineral Density and Fragility Fracture by Genetic Profiling / Ho-Le T.P., Center J.R., Eisman J.A. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2017. – T. 32 – № 2 – C.285–293.

266. Forgetta V. Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: A genetic risk prediction study / Forgetta V., Keller-Baruch J., Forest M. [et al.] // PLoS Medicine – 2020. – T. 17 – № 7 – C.1–19.

267. Nguyen T. V. Post-GWAS Polygenic Risk Score: Utility and Challenges / Nguyen T. V., Eisman J.A. // JBMR Plus – 2020. – T. 4 – № 11 – C.1–5.

268. Xiao X. The Utility of Genetic Risk Score to Improve Performance of FRAX for Fracture Prediction in US Postmenopausal Women / Xiao X., Wu Q. // Calcified Tissue International – 2021. – T. 108 – № 6 – C.746–756.

269. Kim S.K. Identification of 613 new loci associated with heel bone mineral density and a polygenic risk score for bone mineral density, osteoporosis and fracture / Kim S.K. // PLoS ONE – 2018. – T. 13 – № 7 – C.1–20.

270. Neumann F.J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / Neumann F.J., Sechtem U., Banning A.P. [et al.] // European Heart Journal – 2020. – T. 41 – № 3 – C.407–477.

271. Bonarjee V.V. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. Available Methods and Clinical Application / Bonarjee V.V. // Frontiers in Cardiovascular Medicine – 2018. – T. 5 – № June – C.1–6.

272. Moreau K.L. Intersection between gonadal function and vascular aging in women / Moreau K.L. // Journal of Applied Physiology – 2018. – T. 125 – № 6 – C.1881–1887.

273. Mikumo M. Association between lumber bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women / Mikumo M., Okano H., Yoshikata R. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Metabolism – 2009. – T. 27 – № 1 – C.89–94.

274. Moreau K.L. Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women / Moreau K.L., Hildreth K.L. // Advances in Vascular Medicine – 2014. – T. 2014 – C.1–12.

275. Yoon B.K. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial / Yoon B.K., Sung J., Song Y.M. [et al.] // Clinical Hypertension – 2021. – T. 27 – № 1 – C.1–10.

276. Laakkonen E.K. Associations of Sex Hormones and Hormonal Status With Arterial Stiffness in a Female Sample From Reproductive Years to Menopause / Laakkonen E.K., Karppinen J.E., Lehti S., Lee E. [et al.] // Frontiers in Endocrinology – 2021. – T. 12 – № November – C.1–17.

277. Sumino H. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women / Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. [et al.] // Hypertension Research – 2008. – Т. 31 – № 6 – С.1191–1197.

278. Царенок С.Ю. Взаимосвязь артериальной ригидности, уровня цитокинов и минеральной плотности кости у женщин с постменопаузальным остеопорозом / Царенок С.Ю., Горбунов В.В., Аксенова Т.А. // Научно-практическая ревматология – 2017. – Т. 55 – № 6 – С.637–640.

279. Bos F. van den. Links between Atherosclerosis and Osteoporosis in Middle Aged and Elderly Men / Bos F. van den, Emmelot-Vonk M.H., Verhaar H.J. [et al.] // Journal of Nutrition, Health and Aging – 2018. – Т. 22 – № 6 – С.639–644.

280. Dijk S.C. van. Arterial stiffness is not associated with bone parameters in an elderly hyperhomocysteinemic population / Dijk S.C. van, Jongh R.T. de, Enneman A.W. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Metabolism – 2016. – Т. 34 – № 1 – С.99–108.

281. Liang D.K. Associations Between Bone Mineral Density and Subclinical Atherosclerosis : A Cross-Sectional Study of a Chinese Population / Liang D.K., Bai X.J., Wu B. [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Т. 99 – № February – С.469–477.

282. Frysz M. Bone Mineral Density Is Positively Related to Carotid Intima-Media Thickness: Findings From a Population-Based Study in Adolescents and Premenopausal Women / Frysz M., Deere K., Lawlor D.A. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2016. – Т. 31 – № 12 – С.2139–2148.

283. Kim S.H. Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass / Kim S.H., Kim Y.M., Cho M.A. [et al.] // Calcified Tissue International – 2008. – Т. 82 – № 6 – С.411–417.

284. Jørgensen L. Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: A population-based study / Jørgensen L., Joakimsen O., Berntsen G.K. [et al.] // American Journal of Epidemiology – 2004. – Т. 160 – № 6 – С.549–556.

285. Hmamouchi I. Low bone mineral density is related to atherosclerosis in postmenopausal Moroccan women / Hmamouchi I., Allali F., Khazzani H. [et al.] // BMC public health – 2009. – Т. 9 – С.388.

286. Campos-Obando N. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study / Campos-Obando N., Kavousi M., Roeters van Lennep J.E. [et al.] // Atherosclerosis – 2014. – Т. 241 – № 1 – С.278–283.

287. Qu X. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies / Qu X., Huang X., Jin F. [et al.] // International Journal of Cardiology – 2013. – T. 166 – № 2 – C.385–393.

288. Hyder J.A. Bone mineral density and atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Abdominal Aortic Calcium Study / Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E. [et al.] // Atherosclerosis – 2010. – T. 209 – № 1 – C.283–289.

289. Fathala A.L. The association between low bone mineral density and coronary artery calcification in osteoporotic and non-osteoporotic patients in a tertiary center in Saudi Arabia / Fathala A.L., Alkulaybi S., Khawaji A. [et al.] // Annals of Saudi Medicine – 2021. – T. 41 – № 2 – C.101–108.

290. Sinnott B. Coronary calcification and osteoporosis in men and postmenopausal women are independent processes associated with aging / Sinnott B., Syed I., Sevrukov A. [et al.] // Calcified Tissue International – 2006. – T. 78 – № 4 – C.195–202.

291. Flipon E. Is vascular calcification associated with bone mineral density and osteoporotic fractures in ambulatory, elderly women? / Flipon E., Liabeuf S., Fardellone P. [et al.] // Osteoporosis International – 2012. – T. 23 – № 5 – C.1533–1539.

292. Kuipers A.L. Association of volumetric bone mineral density with abdominal aortic calcification in African ancestry men / Kuipers A.L., Zmuda J.M., Carr J.J. [et al.] // Osteoporosis International – 2014. – T. 25 – № 3 – C.1063–1069.

293. Kondo T. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen levels are associated with carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors / Kondo T., Endo I., Aihara K.I., Onishi Y. [et al.] // Endocrine Journal – 2016. – T. 63 – № 4 – C.397–404.

294. Ishikawa J. Collagen metabolism in extracellular matrix may be involved in arterial stiffness in older hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / Ishikawa J., Kario K., Matsui Y. [et al.] // Hypertension Research – 2005. – T. 28 – № 12 – C.995–1001.

295. McNulty M. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects / McNulty M., Mahmud A., Spiers P. [et al.] // Journal of Human Hypertension – 2006. – T. 20 – № 11 – C.867–873.

296. O'Neill T.W. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women / O'Neill T.W., Lunt M., Silman A.J. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2002. – T. 17 – № 12 – C.2214–2221.

297. Rubin K.H. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic

fracture: Complexity or simplicity? A systematic review / Rubin K.H., Friis-Holmberg T., Hermann A.P. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2013. – T. 28 – № 8 – C.1701–1717.

298. Kawińska-Hamala A. Correlations between 10-year risk of death from cardiovascular diseases and 10-year osteoporotic fracture risk in postmenopausal women / Kawińska-Hamala A., Kawiński A., Stanek K. [et al.] // Endokrynologia Polska – 2017. – T. 68 – № 4 – C.390–397.

299. Ralston S.H. Genetics of osteoporosis / Ralston S.H., Uitterlinden A.G. // Endocrine Reviews – 2010. – T. 31 – № 5 – C.629–662.

300. Morris J.A. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice / Morris J.A., Kemp J.P., Youlten S.E. [et al.] // Nature Genetics – 2019. – T. 51 – № 2 – C.258–266.

301. Adeyemo A. Genetic variants associated with complex human diseases show wide variation across multiple populations / Adeyemo A., Rotimi C. // Public Health Genomics – 2009. – T. 13 – № 2 – C.72–79.

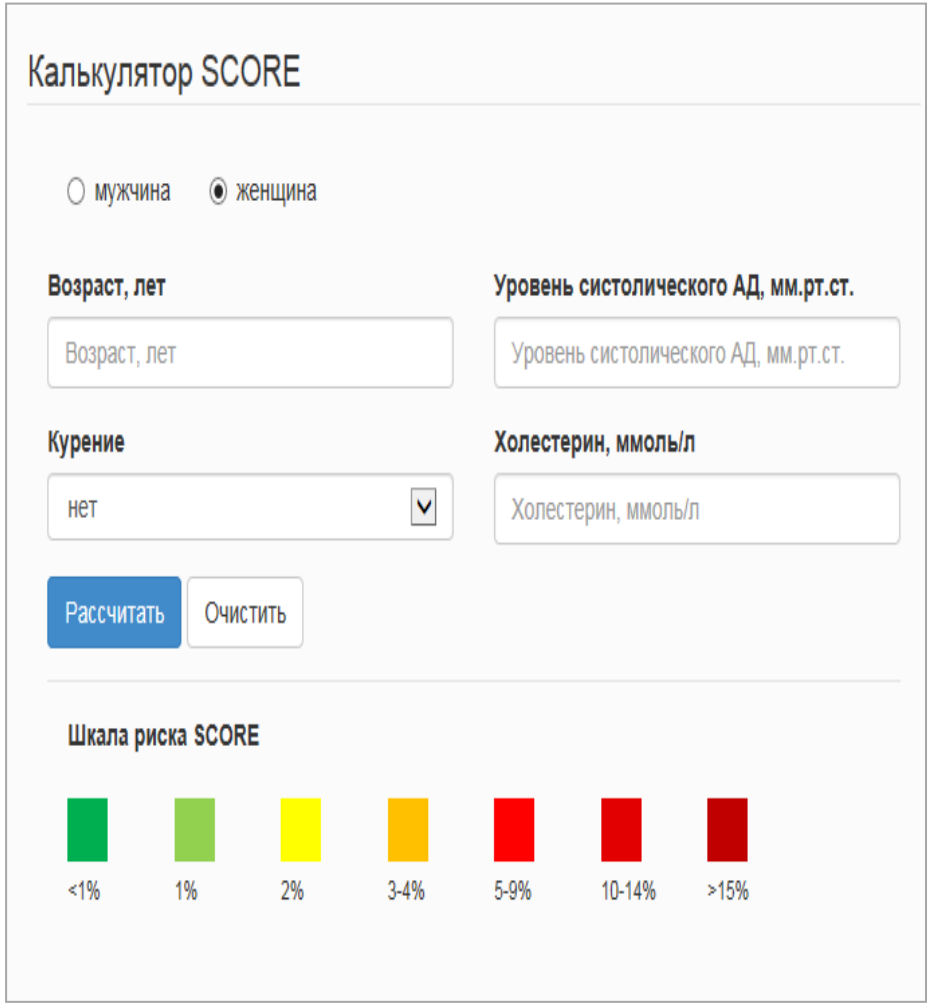
302. Tran B.N. Genetic profiling and individualized prognosis of fracture / Tran B.N., Nguyen N.D., Nguyen V.X. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2011. – T. 26 – № 2 – C.414–419.

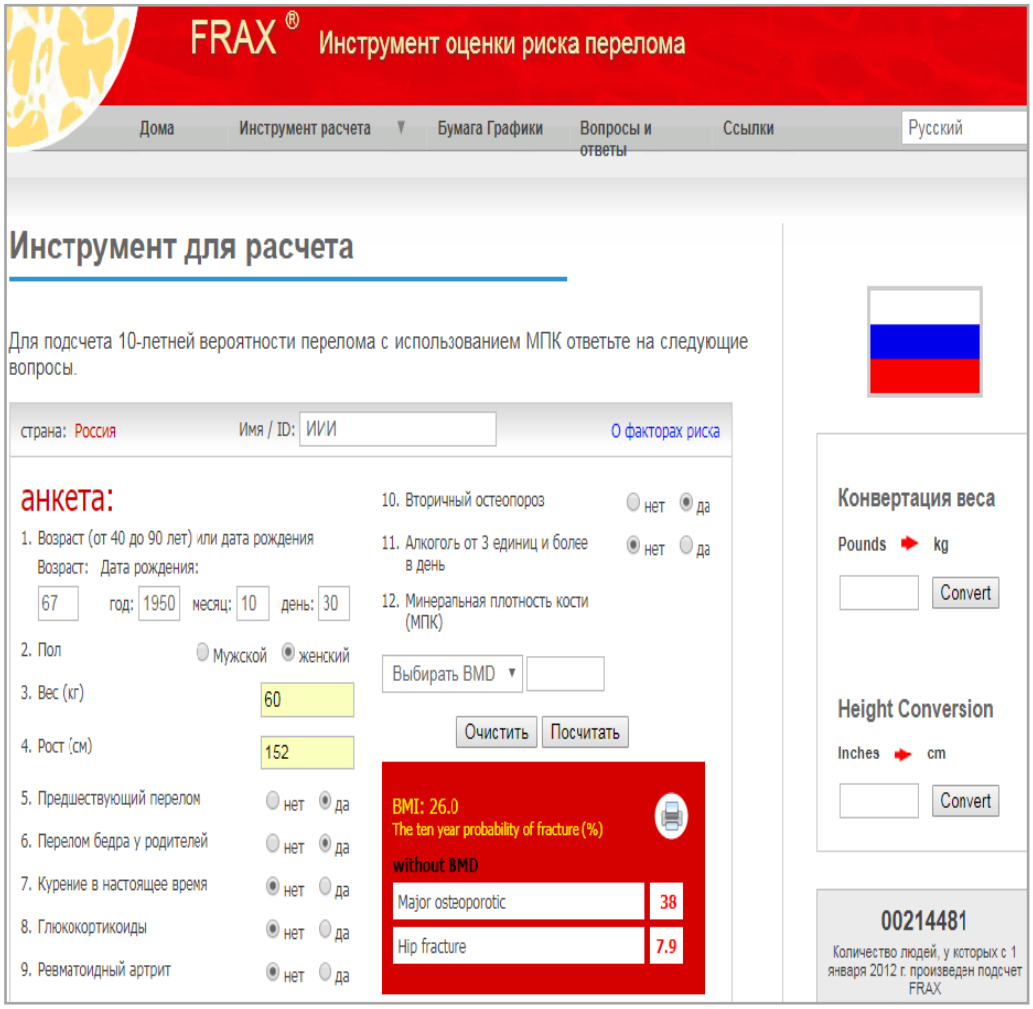
303. Nguyen T. V. Genetic profiling and individualized assessment of fracture risk / Nguyen T. V., Eisman J.A. // Nature Reviews Endocrinology – 2013. – T. 9 – № 3 – C.153–161.

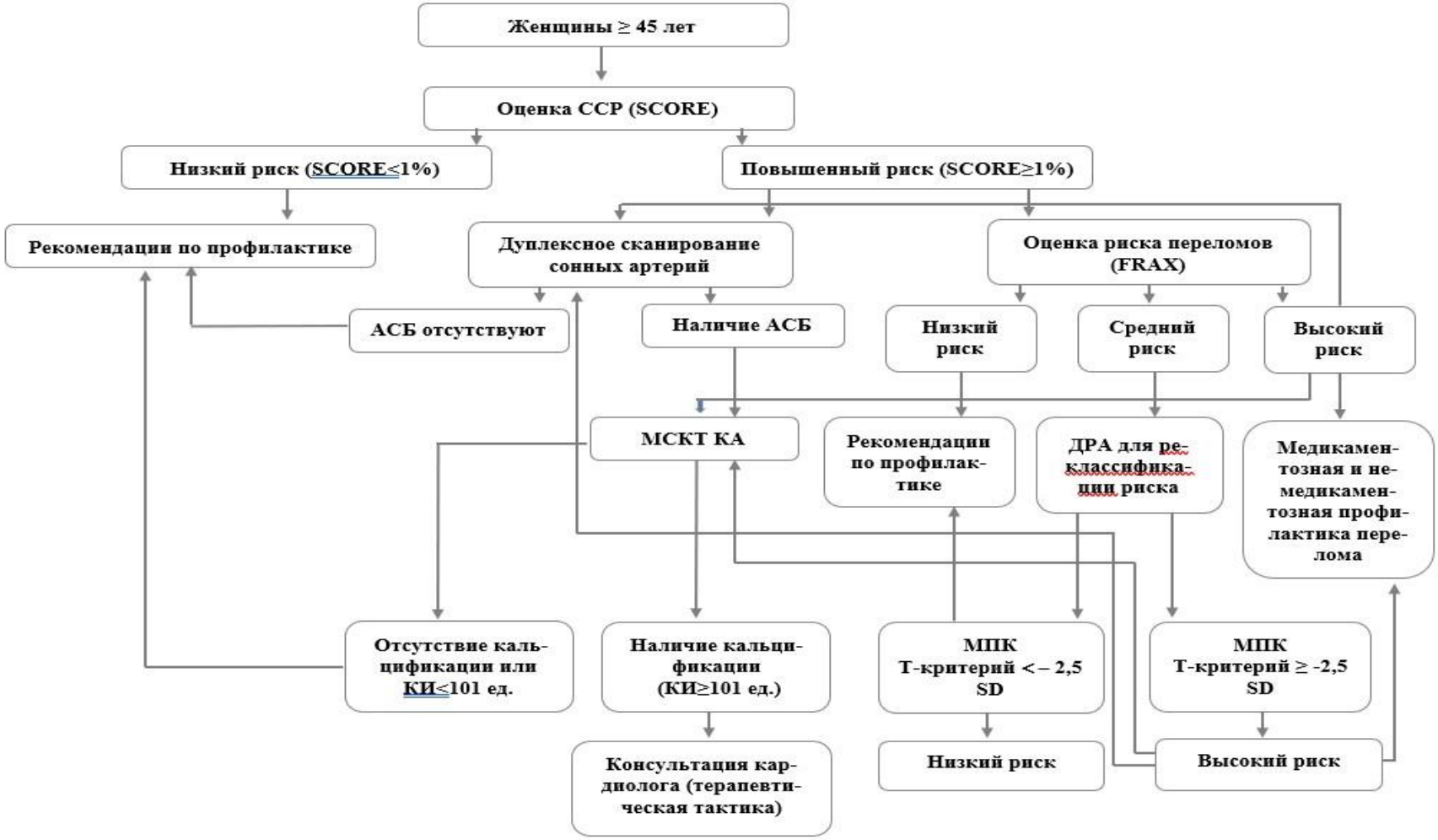
304. Lee S.H. Multiple gene polymorphisms can improve prediction of nonvertebral fracture in postmenopausal women / Lee S.H., Lee S.W., Ahn S.H. [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2013. – T. 28 – № 10 – C.2156–2164.

Приложение А.

Шкалы SCORE и FRAX





Приложение Б.

Алгоритм перекрестной диагностики сочетанных доклинических проявлений АС и ОП